

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula vsebuje 300 mg netupitanta in palonosetronijev klorid v količini, ki ustreza 0,5 mg palonosetrona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena trda kapsula vsebuje 7 mg sorbitola (E420) in 20 mg saharoze. Lahko vsebuje tudi sledi lecitina, ki izvira iz soje.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Trda kapsula

Neprozorna želatinasta kapsula velikosti »0« (dolžina 21,7 mm) z belim telesom in pokrovčkom karamelne barve ter oznako »HE1«, odtisnjeno na telesu. Trda kapsula vsebuje tri tablete in eno mehko kapsulo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Akynzeo je indicirano pri odraslih za:

- preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja, povezanih z zelo emetogeno kemoterapijo na osnovi cisplatina za zdravljenje raka,
- preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja, povezanih z zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Eno 300 mg/0,5 mg kapsulo je treba dati približno eno uro pred začetkom vsakega cikla kemoterapije.

Priporočeni peroralni odmerek deksametazona je treba ob sočasni uporabi s kapsulami netupitanta in palonosetrona zmanjšati za približno 50 % (glejte poglavje 4.5 in načrt dajanja zdravil v kliničnih študijah v poglavju 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih, starejših od 75 let, je potrebna previdnost zaradi dolgega razpolovnega časa učinkovin in omejenih izkušenj s to populacijo.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic predvidoma ni potrebna. Izločanje netupitanta prek ledvic je zanemarljivo. Blaga do zmerna okvara ledvic nima znatnega vpliva na

farmakokinetične parametre palonosetrona. Celotna sistemska izpostavljenost intravenskemu palonosetronu je bila pri hudi ledvični okvari približno 28 % večja kot pri zdravih osebah. Farmakokinetike palonosetrona ali netupitanta niso preučili pri osebah s končnim stadijem bolezni ledvic, ki potrebujejo hemodializo, in podatkov o učinkovitosti ali varnosti kapsul netupitanta in palonosetrona pri teh bolnikih ni na voljo. Zato se je treba uporabi zdravila pri teh bolnikih izogibati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnje 5-8 po lestvici Child-Pugh) prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnike s hudo okvaro jeter (stopnja ≥ 9 po lestvici Child-Pugh) je na voljo malo podatkov. Ker je uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter lahko povezana z zvečano izpostavljenostjo netupitantu, je treba to zdravilo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kapsul zdravila Akynzeo pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo in je ne smete odpreti, ker vsebuje 4 posamezne farmacevtske sestavine, ki jih morate vzeti istočasno.

Kapsulo je mogoče vzeti s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaprtje

Ker lahko palonosetron podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, je treba bolnike z anamnezo zaprtja ali znaki subakutne zapore črevesa po dajanju zdravila spremljati (glejte poglavje 4.8).

Serotoninski sindrom

Pri uporabi antagonistov 5-HT₃ samih ali v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)) so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočamo ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih kot pri serotoninskem sindromu (glejte poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QT

Pri odraslih moških in ženskih zdravih prostovoljcih, ki so jemali 200 mg ali 600 mg netupitanta peroralno v kombinaciji z 0,5 mg oziroma 1,5 mg palonosetrona peroralno, so izvedli študijo EKG. Študija ni pokazala klinično pomembnih učinkov na parametre EKG: največja točkovna ocena intervala QTc, korigirana s placebom in izhodiščno vrednostjo, je bila 7,0 ms (zgornja meja 95-% enostranskega intervala zaupanja je bila 8,8 ms), opažena 16 ur po dajanju supratrapevtskih odmerkov (600 mg netupitanta in 1,5 mg palonosetrona). Zgornja meja 95-% intervala zaupanja točkovnih ocen QTcI, korigiranih s placebom in izhodiščno vrednostjo, je bila stalno znotraj 10 ms v vseh časovnih točkah v 2 dneh po dajanju preučevane snovi.

Ker pa kapsule netupitanta in palonosetrona vsebujejo antagonist receptorjev 5-HT₃, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali pri bolnikih, ki so razvili podaljšan interval QT, oziroma je verjetno, da ga bodo. Ta stanja zajemajo bolnike z osebno ali družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT, motenj elektrolitov, kongestivnega srčnega popuščenja, bradikardije ali motenj prevajanja ter bolnike, ki jemljejo zdravila proti aritmijam ali druga zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT ali motnje elektrolitov. Hipokaliemijo in hipomagneziemijo je treba popraviti pred dajanjem zdravila.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj je za te bolnike na voljo malo podatkov.

To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno peroralno prejemajo učinkovine, ki se primarno presnavljajo prek CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko območje (glejte poglavje 4.5).

Kemoterapevtska zdravila, ki so substrati za CYP3A4

Netupitant je zmeren zaviralec CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost kemoterapevtskim zdravilom, ki so substrati za CYP3A4, npr. docetakselu (glejte poglavje 4.5). Zaradi tega je treba bolnike spremljati glede povečane toksičnosti kemoterapevtskih zdravil, ki so substrati za CYP3A4, vključno z irinotekanom. Poleg tega lahko netupitant vpliva tudi na učinkovitost kemoterapevtskih zdravil, pri katerih je potrebna aktivacija prek presnove s CYP3A4.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 7 mg sorbitola (E420) na eno trdo kapsulo.

Upoštevati je treba aditivni učinek sočasno danih zdravil, ki vsebujejo sorbitol (E420) (ali fruktozo), in vnos sorbitola (E420) (ali fruktoze) s hrano.

Vsebnost sorbitola (E420) v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biorazpoložljivost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki jih dajemo sočasno.

To zdravilo vsebuje tudi 20 mg saharoze na eno kapsulo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Poleg tega lahko vsebuje tudi sledi lecitina, pridobljenega iz soje. Zaradi tega je treba bolnike z znano preobčutljivostjo na arašide ali sojo skrbno spremljati glede znakov alergijske reakcije (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ob sočasni uporabi kapsul netupitanta in palonosetrona z drugim zaviralcem CYP3A4 lahko pride do zvišanja plazemskih koncentracij netupitanta. Pri sočasni uporabi tega zdravila in zdravil, ki spodbujajo delovanje CYP3A4, lahko pride do znižanja plazemskih koncentracij netupitanta, kar lahko privede do zmanjšane učinkovitosti. To zdravilo lahko zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo prek CYP3A4.

Pri ljudeh se netupitant večinoma izloča prek presnove v jetrih, ki jo posreduje CYP3A4, ledvično izločanje je zanemarljivo. Ob odmerku 300 mg je netupitant pri ljudeh substrat in zmeren zaviralec CYP3A4. Palonosetron se izloča iz telesa prek ledvičnega izločanja in presnovnih poti, ki jih posreduje več encimov CYP. Palonosetron se večinoma presnavlja prek CYP2D6, z manjšim prispevkom izoencimov CYP3A4 in CYP1A2. Glede na študije *in vitro* palonosetron v klinično relevantnih koncentracijah ne zavira ali spodbuja izoencimov citokroma P450.

Medsebojno delovanje med peroralnim netupitantom in peroralnim palonosetronom:

Med peroralnim netupitantom in peroralnim palonosetronom niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Medsebojno delovanje s substrati za CYP3A4:

Deksametazon

Sočasno dajanje enkratnega 300 mg odmerka netupitanta ob režimu zdravljenja s deksametazonom (20 mg 1. dan, nato pa 8 mg dvakrat dnevno od 2. do 4. dne) je znatno povečalo izpostavljenost deksametazonu v odvisnosti od časa in odmerka. S sočasnim dajanjem 300 mg netupitanta so se AUC_{0-24} (1. dan), AUC_{24-36} (2. dan) ter AUC_{84-108} in $AUC_{84-\infty}$ (4. dan) deksametazona povečale za 2,4-krat. Farmakokinetični profil netupitanta je bil ob dajanju v kombinaciji z deksametazonom nespremenjen.

Zato je treba ob sočasnem dajanju s kapsulami netupitanta in palonosetrona peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 % (glejte poglavje 4.2).

Zdravila za kemoterapijo (docetaksel, etopozid, ciklofosfamid)

Ob sočasnem dajanju s kapsulami netupitanta in palonosetrona se je izpostavljenost docetakselu in etopozidu povečala za 37 % oziroma 21 %. Pri ciklofosfamidu po sočasnem dajanju netupitanta niso opazili konsistentnih učinkov.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Kapsule netupitanta in palonosetrona ob dajanju z enkratnim peroralnim odmerkom 60 µg etinilestradiola in 300 µg levonorgestrela ni imelo znatnega učinka na AUC etinilestradiola in je povečalo AUC levonorgestrela za 1,4-krat; klinični učinki na učinkovitost hormonske kontracepcije niso verjetni. Relevantnih sprememb farmakokinetike netupitanta in palonosetrona niso opazili.

Eritromicin in midazolam

Izpostavljenost eritromicinu in midazolamu se je ob sočasnem dajanju vsakega od njiju z netupitantom povečala za približno 1,3-krat oziroma 2,4-krat. Teh učinkov niso ocenili kot klinično pomembne. Sočasno dajanje midazolama ali eritromicina ni vplivalo na farmakokinetični profil netupitanta. Pri midazolamu ali drugih benzodiazepinih, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (alprazolam, triazolam), je treba ob sočasnem dajanju s kapsulami netupitanta in palonosetrona upoštevati možne učinke njihovih zvišanih plazemskih koncentracij.

Serotonergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

Po sočasni uporabi antagonistov 5-HT₃ in drugih serotonergičnih zdravil (vključno s SSRI, kot so fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram in escitalopram, in SNRI, kot sta venlafaksin in duloksetin) so poročali o serotoninskem sindromu (glejte poglavje 4.4).

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko zdravila Akynzeo

Netupitant se večinoma presnavlja prek CYP3A4, zaradi česar lahko sočasno dajanje z drugimi zdravili, ki zavirajo ali spodbujajo delovanje CYP3A4, vpliva na plazemske koncentracije netupitanta. Zato je pri sočasnem dajanju z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) potrebna previdnost, sočasnemu dajanju z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati. Nadalje je treba to zdravilo previdno uporabljati pri bolnikih, ki sočasno prejemajo peroralne učinkovine z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo predvsem prek CYP3A4, na primer ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin.

Učinek ketokonazola in rifampicina

Dajanje zaviralca CYP3A4 ketokonazola s kapsulami netupitanta in palonosetrona je povečalo AUC netupitanta za 1,8-krat in C_{max} za 1,3-krat v primerjavi z dajanjem samih kapsul netupitanta in palonosetrona. Sočasno dajanje s ketokonazolom ni vplivalo na farmakokinetiko palonosetrona.

Dajanje spodbujevalca CYP3A4 rifampicina samo z zdravilom Akynzeo je zmanjšalo AUC netupitanta za 5,2-krat in C_{max} za 2,6-krat. Sočasno dajanje rifampicina ni vplivalo na farmakokinetiko palonosetrona. Zato je pri sočasnem dajanju z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) potrebna previdnost, sočasnemu dajanju z močnimi spodbujevalci CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati.

Dodatna medsebojna delovanja

Medsebojno delovanje kapsul netupitanta in palonosetrona in zdravil, ki so substrati za P-gp, ni verjetno. Netupitant ni substrat za P-gp. Pri dajanju netupitanta 8. dan 12-dnevnega režima zdravljenja z digoksinom niso opazili sprememb farmakokinetike digoksina.

Zaviranje izločevalnega prenašalca BCRP in glukuronidacijskega izocima UGT2B7 s strani netupitanta in njegovih presnovkov ni verjetno, če pa do njega pride, ima zelo majhno klinično pomembnost.

Podatki *in vitro* kažejo, da netupitant zavira UGT2B7, velikost tega učinka v kliničnih okoliščinah pa ni bila ugotovljena. Priporočamo previdnost pri uporabi netupitanta v kombinaciji s peroralnim substratom tega encima (npr. zidovudin, valprojska kislina, morfin).

Podatki *in vitro* nakazujejo, da netupitant zavira prehod prenašalca BCRP skozi membrane. Klinična pomembnost tega učinka ni bila ugotovljena.

Podatki *in vitro* kažejo, da je netupitant zaviralec P-gp. V študiji z zdravimi prostovoljci netupitant ni vplival na izpostavljenost digoksinu, ki je substrat P-gp, pri čemer pa je povečal njegovo C_{max} za 1,09-krat [90 % IZ 0,9-1,31]. Ni izključeno, da je lahko ta pojav izrazitejši in s tem klinično pomemben pri bolnikih z rakom, še posebej tistih z nenormalnim delovanjem ledvic. Zato priporočamo previdnost pri kombiniranju netupitanta z digoksinom ali drugimi substrati P-gp, kot sta dabigatran ali kolhicin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče ali zanositi med zdravljenjem s kapsulami netupitanta in palonosetrona. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti pri vseh ženskah, ki še niso imele menopavze. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en mesec po njem.

Nosečnost

Netupitant

Podatkov o uporabi netupitanta pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno s teratogenimi učinki brez varnostne meje pri kuncih (glejte poglavje 5.3).

Palonosetron

Podatkov o uporabi palonosetrona pri nosečnicah ni. Podatki iz študij na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov palonosetrona na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Kapsule netupitanta in palonosetrona so kontraindicirane med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se palonosetron ali netupitant izločata v materino mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Kapsule netupitanta in palonosetrona se med dojenjem ne smejo uporabljati. Med zdravljenjem s tem zdravilom in do 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Netupitant

Pri študijah na živalih niso opazili vpliva na plodnost.

Palonosetron

Pri študiji na podganah so opazili degeneracijo semenskega epitelija (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kapsule netupitanta in palonosetrona imajo zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker lahko povzročijo omotičnost, somnolenco ali utrujenost, je treba bolnike opozoriti, naj ne vozijo in naj ne upravljajo strojev, če se pojavijo tovrstni simptomi.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pogosti neželeni učinki, o katerih so poročali pri kapsulah netupitanta in palonosetrona, so bili glavobol (3,6 %), zaprtje (3,0 %) in utrujenost (1,2 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA.

Kategorije pogostnosti so opredeljene kot:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

zelo redki ($< 1/10\ 000$),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>			cistitis
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		nevtropenija	levkopenija
		levkocitoza	limfocitoza
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		zmanjšan apetit	hipokaliemija
<i>Psihiatrične motnje</i>		nespečnost	akutna psihoza
			sprememba razpoloženja
			motnja spanja
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	omotica	hipestezija
			somnolenca
<i>Očesne bolezni</i>			konjunktivitis
			zamegljen vid
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		vrtočlavinica	tinitus

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
<i>Srčne bolezni</i>		atrioventrikularni blok prve stopnje	aritmija
		kardiomiopatija	atrioventrikularni blok druge stopnje
		motnja prevajanja	levokračni blok
		tahikardija	desnokračni blok
			popuščanje mitralne zaklopke
			miokardna ishemija
			ventrikularne ekstrasistole
<i>Žilne bolezni</i>		hipertenzija	napadi rdečice
			hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		kolcanje	
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje	napihnjen trebuh	suha usta
		bolečina v trebuhu	disfagija
		driska	kolcanje
		dispepsija	hemoroidi
		napenjanje	obložen jezik
		navzea	bruhanje
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		alopecija	eritem
		urtikarija	pruritus
			izpuščaj
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			bolečine v hrbtu
			bolečine v okončinah
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost	astenija	občutek vročine
			nekardialna bolečina v prsnem košu
			nenormalen okus zdravila
<i>Preiskave</i>		zvišane jetrne transaminaze	zvišan bilirubin v krvi
		zvišana alkalna fosfataza v krvi	zvišana kreatin fosfokinaza v krvi
		zvišan kreatinin v krvi	zvišana kreatin fosfokinaza MB v krvi
		podaljšanje QT v elektrokardiogramu	zvišana sečnina v krvi
			depresija segmenta ST v elektrokardiogramu
			nenormalen segment ST-T v elektrokardiogramu
			zvišan miogloblin v krvi
			zvišano število nevtrofilcev
			zvišan troponin

Podatki v obdobju trženja zdravila kažejo, da je profil neželenih učinkov na splošno podoben tistemu v kliničnih preskušanjih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Netupitant:

Nobenega od pogostih neželenih učinkov ni mogoče pripisati netupitantu, ki je nova sestavina fiksne kombinacije.

Palonosetron:

V povezavi z 0,75 mg palonosetrona so poročali o primerih zaprtja z impakcijo blata, pri katerih je bila potrebna hospitalizacija.

Poleg tega so pri peroralnem palonosetronu poročali o neželenih učinkih otekanju oči, dispneji in mialgiji, vendar jih med razvojem tega zdravila niso opazili. Vsi ti učinki so bili občasni.

Pri uporabi intravenskega palonosetrona po začetku trženja so poročali o zelo redkih primerih anafilakse, anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij in šoka. Znaki lahko vključujejo urtikarijo, srbenje, angioedem, znižan krvni tlak, stiskanje v žrelu, stiskanje v prsih, dispnejo, izgubo zavesti.

Poročali so tudi o serotoninem sindromu. Znaki lahko vključujejo tresenje, nemir, znojenje, mioklonične gibe, hipertonijo in zvišano telesno temperaturo.

Kombinirana kapsula netupitanta in palonosetronijevega hidroklorida:

To zdravilo lahko vsebuje sledi lecitina, ki izvira iz soje. Zato je treba bolnike z znano preobčutljivostjo na arašide ali sojo skrbno spremljati glede znakov alergijske reakcije. Znaki lahko vključujejo urtikarijo, kožni izpuščaj, srbenje, oteženo dihanje ali požiranje, otekle usta, obraz, ustnice, jezik ali žrelo in včasih padec krvnega tlaka.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Na podlagi izkušenj z zdravimi osebami, ki so bile izpostavljene peroralnemu netupitantu 600 mg v kombinaciji s palonosetronom 1,50 mg, so možni akutni simptomi prevelikega odmerjanja glavobol, omotica, zaprtje, anksioznost, palpitanje, evforično razpoloženje in bolečine v nogah. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom ukiniti ter poskrbeti za splošno podporno zdravljenje in spremljanje. Zaradi antiemetičnega delovanja netupitanta in palonosetrona morda bruhanje, sproženo z zdravilom, ne bo učinkovito. Študije dialize niso bile opravljene. Vendar pa zaradi velikega volumna porazdelitve palonosetrona in netupitanta ni verjetno, da bi bila dializa učinkovito zdravljenje prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotonina (5-HT₃), oznaka ATC: A04AA55

Mehanizem delovanja

Netupitant je selektiven antagonist človeških receptorjev snovi P/nevrokinina 1 (NK₁).

Palonosetron je antagonist receptorjev 5-HT₃ z močno afiniteto k vezavi na ta receptor in malo ali nič afinitete za druge receptorje. Kemoterapevtske snovi povzročajo navzeo in bruhanje prek stimulacije sproščanja serotonina iz enterokromafinskih celic tankega črevesa. Serotonin nato aktivira receptorje 5-HT₃ na vagalnih aferentnih vlaknih in s tem sproža refleks bruhanja.

Zakasnjeno bruhanje povezujemo z aktivacijo receptorjev za nevrokinin 1 (NK₁) iz družine tahikininov (ki so obsežno porazdeljeni po osrednjem in perifernem živčevju) s strani snovi P. Kot so dokazali v študijah *in vitro* in *in vivo*, netupitant zavira odzive, ki jih posreduje snov P.

Za netupitant so dokazali, da prehaja možgansko-krvno pregrado in dosega zasedenost receptorjev NK₁ 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % oziroma 76,0 % v striatumu po 6, 24, 48, 72 oziroma 96 urah, in sicer po dajanju 300 mg netupitanta.

Klinična učinkovitost in varnost

Za peroralno dajanje zdravila Akynzeo v kombinaciji z deksametazonom so v dveh ločenih ključnih študijah dokazali, da preprečuje akutno in zakasnjeno navzeo in bruhanje, povezana z zelo in zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka.

Študija zelo emetogene kemoterapije (HEC)

V multicentrični, randomizirani, paralelni, dvojno slepi, aktivno nadzorovani klinični študiji s 694 bolniki so primerjali učinkovitost in varnost enkratnih odmerkov peroralnega netupitanta v kombinaciji s peroralnim palonosetronom in enkratnega peroralnega odmerka palonosetrona pri bolnikih z rakom, ki so prejeli režim kemoterapije, ki je vključeval cisplatin (mediani odmerek = 75 mg/m²). Učinkovitost zdravila Akynzeo so ocenili pri 135 bolnikih, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek (300 mg netupitanta in 0,5 mg palonosetrona), ter 136 bolnikih, ki so prejeli samo peroralni odmerek 0,5 mg palonosetrona.

Režimi zdravljenja za kraka z zdravilom Akynzeo in palonosetronom 0,5 mg so prikazani v spodnji preglednici.

Preglednica 2: Režim peroralnega antiemetičnega zdravljenja — študija HEC

Režim zdravljenja	1. dan	2. do 4. dan
Zdravilo Akynzeo	zdravilo Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	deksametazon 8 mg enkrat dnevno
Palonosetron	palonosetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	deksametazon 8 mg dvakrat dnevno

Primarni kriterij učinkovitosti je bila stopnja popolnega odziva (CR; opredeljena kot odsotnost emetičnih epizod in uporabe reševalnih zdravil) v roku 120 ur (celotna faza) po začetku dajanja zelo emetogene kemoterapije.

Povzetek ključnih rezultatov iz te študije je prikazan v spodnji preglednici 3.

Preglednica 3: Delež odziva bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo s cisplatinom, po skupinah zdravljenja in fazah

	Zdravilo Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	Vrednost p
Primarni kriterij			
Popoln odziv			
Celotna faza [§]	89,6	76,5	0,004
Glavni sekundarni kriteriji			
Popoln odziv			
Akutna faza [‡]	98,5	89,7	0,007
Zakasnjena faza [†]	90,4	80,1	0,018
Brez bruhanja			
Akutna faza	98,5	89,7	0,007
Zakasnjena faza	91,9	80,1	0,006
Celotna faza	91,1	76,5	0,001
Brez znatne navzee			
Akutna faza	98,5	93,4	0,050
Zakasnjena faza	90,4	80,9	0,004
Celotna faza	89,6	79,4	0,021

[‡]Akutna faza: 0 do 24 ur po zdravljenju s cisplatinom.

[†]Zakasnjena faza: 25 do 120 ur po zdravljenju s cisplatinom.

[§]Celotna faza: 0 do 120 ur po zdravljenju s cisplatinom.

Študija zmerno emetogene kemoterapije (MEC)

V multicentrični, randomizirani, paralelni, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji superiornosti so primerjali učinkovitost in varnost enkratnega peroralnega odmerka zdravila Akynzeo in enkratnega peroralnega odmerka 0,5 mg palonosetrona pri bolnikih z rakom in načrtovanim prejemom prvega cikla režima zdravljenja čvrstega malignega tumorja z antraciklinom in ciklofosfamidom. V času študije so režimi kemoterapije z antraciklinom in ciklofosfamidom veljali za zmerno emetogene. V nedavnih smernicah so bili tovrstni režimi uvrščeni med zelo emetogene.

Vsi bolniki so prejeli enkratni peroralni odmerek deksametazona.

Preglednica 4: Režim peroralnega antiemetičnega zdravljenja – študija MEC

Režim zdravljenja	1. dan	2. do 3. dan
Zdravilo Akynzeo	zdravilo Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	brez antiemetičnega zdravljenja
Palonosetron	palonosetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	brez antiemetičnega zdravljenja

Po zaključku 1. cikla so bolniki imeli možnost sodelovanja v podaljškem z več cikli, v katerem bi prejeli enako zdravljenje kot v 1. ciklu. Za nobenega bolnika ni bilo vnaprej določene omejitve števila ponovljenih zaporednih ciklov. Preučevano zdravilo je prejelo skupno 1450 bolnikov

(Akynzeo n = 725; palonosetron n = 725). Od teh je 1438 bolnikov (98,8 %) dokončalo 1. cikel in 1286 bolnikov (88,4 %) je nadaljevalo zdravljenje v podaljšku z več cikli. Skupno 907 bolnikov (62,3 %) je dokončalo podaljšek z več cikli, in sicer z največ osmimi cikli zdravljenja. Skupno 724 bolnikov (99,9 %) je bilo zdravljenih s ciklofosfamidom. Vsi bolniki so bili dodatno zdravljeni z doksorubicinom (68,0 %) ali epirubicinom (32,0 %).

Primarni kriterij učinkovitosti je bila stopnja CR v zakasjeni fazi, in sicer 25-120 ur po začetku prejemanja kemoterapije.

Povzetek ključnih rezultatov iz te študije je prikazan v spodnji preglednici.

Preglednica 5: Delež odziva bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo z antraciklinom in ciklofosfamidom, po skupinah zdravljenja in fazah - 1. cikel

	Zdravilo Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	Vrednost p*
Primarni kriterij			
Popoln odziv			
Zakasnjena faza [†]	76,9	69,5	0,001
Glavni sekundarni kriteriji			
Popoln odziv			
Akutna faza [‡]	88,4	85,0	0,047
Celotna faza [§]	74,3	66,6	0,001
Brez bruhanja			
Akutna faza	90,9	87,3	0,025
Zakasnjena faza	81,8	75,6	0,004
Celotna faza	79,8	72,1	<0,001
Brez znatne navzee			
Akutna faza	87,3	87,9	ni znač.
Zakasnjena faza	76,9	71,3	0,014
Celotna faza	74,6	69,1	0,020

*Vrednost p iz Cochran-Mantel-Haenszelovega testa, statificirana po starostni kategoriji in regiji.

[‡]Akutna faza: 0 do 24 ur po režimu z antraciklinom in ciklofosfamidom.

[†]Zakasnjena faza: 25 do 120 ur po režimu z antraciklinom in ciklofosfamidom.

[§]Celotna faza: 0 do 120 ur po režimu z antraciklinom in ciklofosfamidom.

Bolniki so nadaljevali zdravljenje v podaljšku z več cikli, in sicer do največ 7 dodatnih ciklov kemoterapije. Antiemetično delovanje zdravila Akynzeo se je ohranilo skozi ponovljene cikle pri bolnikih, ki so nadaljevali z vsakim od več dodatnih ciklov.

Vpliv navzee in bruhanja na vsakodnevno življenje bolnikov so ocenili z lestvico Functional Living Index-Emesis (FLIE). Delež bolnikov brez vpliva na vsakodnevno življenje v kategoriji Skupno je bil za 6,3 % večji (vrednost p = 0,005) v skupini z zdravilom Akynzeo (78,5 %) kot v skupini s palonosetronom (72,1 %).

Študija varnosti več ciklov pri bolnikih, ki so prejeli zelo emetogeno kemoterapijo ali zmerno emetogeno kemoterapijo

V ločeni študiji je bilo skupno 413 bolnikov, ki so prejeli začetne ali ponovljene cikle kemoterapije (vključno z režimi s karboplatinom, cisplatinom, oksaliplatinom in doksorubicinom), randomizirano v skupino za prejetje zdravila Akynzeo (n = 309) ali skupino za prejetje aprepitanta in palonosetrona (n = 104). Varnost in učinkovitost sta se ohranili skozi celoten čas študije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Akynzeo za vse podskupine pediatrične populacije za preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja pri zelo emetogeni kemoterapiji na osnovi cisplatina in zmerno emetogeni kemoterapiji za zdravljenje raka (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Netupitant

Podatkov o absolutni biološki uporabnosti netupitanta pri ljudeh ni; na osnovi podatkov iz dveh študij z intravenskim netupitantom ocenjujejo, da je biološka uporabnost pri ljudeh večja od 60 %.

V študijah z enkratnim peroralnim odmerkom je bil netupitant merljiv v plazmi med 15 minutami in 3 urami po odmerjanju. Plazemske koncentracije so sledile procesu absorpcije prvega reda in so dosegle C_{max} v približno 5 urah. Pri odmerkih od 10 mg do 300 mg je prišlo do nadsorazmernega povečanja parametrov C_{max} in AUC.

Pri 82 zdravih osebah, ki so prejele enkratni peroralni odmerek 300 mg netupitanta, je bila največja plazemska koncentracija netupitanta (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (povprečje \pm SD), mediani čas do največje koncentracije (T_{max}) je bil 5,25 ur, AUC pa je bila 15032 ± 6858 h.ng/ml. V združeni analizi je bila izpostavljenost netupitantu pri ženskah večja kot pri moških; C_{max} je bila večja za 1,31-krat, AUC za 1,02-krat in razpolovni čas za 1,36-krat.

Po obroku z veliko vsebnostjo maščobe sta se $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} za netupitant povečali za 1,1-krat oziroma 1,2 krat.

Palonosetron

Po peroralnem dajanju se palonosetron dobro absorbira, pri čemer njegova absolutna biološka uporabnost doseže 97 %. Po enkratnih peroralnih odmerkih s pufrano raztopino so bile povprečne največje koncentracije palonosetrona (C_{max}) in površina pod krivuljo koncentracija-čas ($AUC_{0-\infty}$) pri zdravih osebah sorazmerne odmerku v razponu odmerkov od 3,0 μ g/kg do 80 μ g/kg.

Pri 36 zdravih moških in ženskah, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek 0,5 mg palonosetrona, je bila največja plazemska koncentracija (C_{max}) $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (povprečje \pm SD), čas do največje koncentracije (T_{max}) pa je bil $5,1 \pm 1,7$ ur. Pri ženskah (n = 18) je bila povprečna AUC za 35 % višja in povprečna C_{max} je bila za 26 % višja kot pri moških (n = 18). Pri 12 bolnikih z rakom, ki so prejeli enkratni peroralni 0,5 mg odmerek palonosetrona eno uro pred kemoterapijo, je bila C_{max} $0,93 \pm 0,34$ ng/ml in T_{max} je bil $5,1 \pm 5,9$ ur. AUC je bila 30 % višja pri bolnikih z rakom kot pri zdravih osebah. Obrok z veliko vsebnostjo maščobe ni vplival na C_{max} in AUC peroralnega palonosetrona.

Porazdelitev

Netupitant

Po dajanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg pri bolnikih z rakom je bil za porazdelitev netupitanta značilen dvorazdelčni model z ocenjenim medianim sistemskim očistkom 20,5 l/uro in velikim volumnom porazdelitve v centralnem razdelku (486 l). Vezava netupitanta in njegovih dveh glavnih presnovkov M1 in M3 na beljakovine v človeški plazmi je pri koncentracijah od 10 ng/ml do 1500 ng/ml večja od 99 %. Tretji glavni presnovek M2 se več kot 97 % veže na beljakovine v plazmi.

Palonosetron

Palonosetron ima volumen porazdelitve približno $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Približno 62 % palonosetrona se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Netupitant

Pri peroralnih odmerkih netupitanta 30 mg ali večjih so v človeški plazmi zaznali tri presnovke (derivat desmetila M1, derivat N-oksida M2 in derivat OH-metila M3). Študije presnove *in vitro* nakazujejo, da pri presnovi netupitanta sodelujejo CYP3A4 ter v manjši meri CYP2D6 in CYP2C9. Po dajanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg netupitanta so v 96 urah po odmerku povprečna razmerja radioaktivnosti netupitanta in plazme segala od 0,13 do 0,49. Razmerja so bila odvisna od časa in vrednosti so postopno upadale po 24 urah po odmerku, kar kaže na zelo hitro presnovo netupitanta. Povprečna C_{max} za M1, M2 oziroma M3 je bila približno 11 %, 47 % oziroma 16 % vrednosti izvorne spojine; M2 je imel najmanjšo AUC glede na izvorno spojino (14 %), medtem ko sta AUC presnovkov M1 in M3 dosegali približno 29 % in 33 % AUC izvorne spojine. Za presnovke M1, M2 in M3 so na živalskem farmakodinamičnem modelu dokazali, da so farmakološko aktivni, pri čemer je bil M3 najbolj, M2 pa najmanj aktiven.

Palonosetron

Palonosetron se izloča prek več poti, pri čemer se ga približno 50 % presnovi v dva osnovna presnovka: N-oxid-palonosetron in 6-S-hidroksi-palonosetron. Vsak od teh dveh presnovkov ima manj kot 1 % antagonističnega učinka na receptorje 5-HT₃, ki ga ima palonosetron. Študije presnove *in vitro* nakazujejo, da pri presnovi palonosetrona sodelujejo CYP2D6 ter v manjši meri CYP3A4 in CYP1A2. Vendar pa se klinični farmakokinetični parametri pomembno ne razlikujejo med slabimi in dobrimi presnavljalci substratov CYP2D6.

Izločanje

Netupitant

Po dajanju enkratnega odmerka zdravila Akynzeo se netupitant izloča iz telesa na multiekspozicijski način, z navideznim povprečnim razpolovnim časom izločanja 88 ur pri bolnikih z rakom. Ledvični očistek ni pomembna pot izločanja za entitete, povezane z netupitantom. Povprečna frakcija peroralnega odmerka netupitanta, ki se nespremenjena izloči v urin, je manj kot 1 %; v urinu so odkrili 3,95 %, v blatu pa 70,7 % radioaktivnega odmerka. Približno polovico radioaktivnosti, peroralno dane v obliki [14C]-netupitanta, so odkrili v urinu in blatu v 120 urah od odmerjanja. Ocenili so, da je izločanje prek obeh poti dokončano 29. do 30. dan po odmerjanju.

Palonosetron

Po dajanju enkratnega peroralnega 0,75 mg odmerka [14C]-palonosetrona šestim zdravim osebam se je 85 % do 93 % celotne radioaktivnosti izločilo v urin in 5 % do 8 % v blato. Količina palonosetrona, ki se je nespremenjen izločil v urin, je predstavljala približno 40 % danega odmerka. Pri zdravih osebah, ki so zaužile kapsule z 0,5 mg palonosetrona, je bil končen razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) palonosetrona 37 ± 12 ur (povprečje \pm SD), pri bolnikih z rakom pa je bil $t_{1/2}$ 48 ± 19 ur. Po enkratnem odmerku približno 0,75 mg intravenskega palonosetrona je bil celoten telesni očistek palonosetrona pri zdravih osebah 160 ± 35 ml/h/kg (povprečje \pm SD), ledvični očistek pa je bil $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Posebne populacije

Okvara jeter

Netupitant

Največje koncentracije in celotna izpostavljenost netupitantu so bile večje pri osebah z blago ($n = 8$), zmerno ($n = 8$) in hudo ($n = 2$) okvaro jeter v primerjavi z ujemajočimi se zdravimi osebami, čeprav je bila individualna variabilnost pri osebah z okvaro jeter in zdravih osebah izrazita. Izpostavljenost netupitantu (C_{max} , AUC_{0-t} in $AUC_{0-\infty}$) v primerjavi z ujemajočimi se zdravimi osebami je bila za 11 %,

28 % oziroma 19 % večja pri osebah z blago okvaro jeter ter za 70 %, 88 % oziroma 143 % večja pri osebah z zmerno okvaro jeter. Zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnike s hudo okvaro jeter (stopnja ≥ 9 po lestvici Child-Pugh) je na voljo malo podatkov.

Palonosetron

Okvara jeter nima znatnega vpliva na celoten telesni očistek palonosetrona v primerjavi z zdravimi osebami. Čeprav sta končni razpolovni čas izločanja in povprečna sistemska izpostavljenost palonosetronu pri bolnikih s hudo okvaro jeter povečana, zaradi tega ni potrebna prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic

Netupitant

Specifične študije za oceno netupitanta pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile opravljene. V preskušanju ADME se je manj kot 5 % vsega z netupitantom povezanega materiala izločilo v urin in manj kot 1 % odmerka netupitanta se je nespremenjenega izločilo v urin, kar pomeni, da je akumulacija netupitanta ali presnovkov po enkratnem odmerku zanemarljiva. Poleg tega populacijska študija FK ni pokazala korelacije med FK parametri netupitanta in markerji disfunkcije ledvic.

Palonosetron

Blaga do zmerna okvara ledvic nima pomembnega vpliva na FK parametre palonosetrona. Celotna sistemska izpostavljenost intravenskemu palonosetronu je bila pri bolnikih s hudo okvaro približno 28 % večja kot pri zdravih osebah. V populacijski študiji FK so imeli bolniki z zmanjšanim očistkom kreatinina (CL_{CR}) tudi zmanjšan očistek palonosetrona, vendar pa to zmanjšanje ni povzročilo znatne spremembe izpostavljenosti palonosetronu.

Zato lahko zdravilo Akynzeo brez prilagoditve odmerka dajemo bolnikom z okvaro ledvic.

Niti netupitant niti palonosetron nista bila ocenjena pri bolnikih s končnim stadijem okvare ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Palonosetron

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Predklinične študije kažejo, da lahko palonosetron le ob zelo visokih koncentracijah blokira ionske kanalčke, ki sodelujejo pri ventrikularni depolarizaciji in repolarizaciji, ter podaljša trajanje akcijskega potenciala. Po enomesečni študiji toksičnosti ponovljenih peroralnih odmerkov pri podganah je bila s palonosetronom povezana degeneracija semenskega epitelijskega tkiva. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Iz živalskih študij je na voljo le malo podatkov o prehajanju skozi placento (glejte poglavje 4.6). Palonosetron ni mutagen. Veliki odmerki palonosetrona (vsak odmerek je povzročil vsaj 15-krat večjo izpostavljenost od terapevtske izpostavljenosti pri človeku), ki so jih dve leti dajali vsak dan, so povzročili povečano stopnjo jetrnih tumorjev, endokrinih neoplazem (v ščitnici, hipofizi, trebušni slinavki ter sredici nadledvične žleze) in kožnih tumorjev pri podganah, ne pa pri miših. Mehanizmi v ozadju niso povsem razumljeni, vendar pa zaradi velikih odmerkov in dejstva, da je zdravilo namenjeno za enkratno uporabo pri človeku, te ugotovitve ne veljajo za relevantne za klinično uporabo.

Netupitant in kombinacija s palonosetronom

V predkliničnih študijah na osnovi farmakologije varnosti ter toksičnosti enkratnih in ponavljajočih se odmerkov so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Pri ponavljajočem se odmerjanju netupitanta pri podganah in psih so opazili fosfolipidozo (penasti makrofagi). Po obdobju okrevanja so bili učinki reverzibilni ali delno reverzibilni. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Predklinične študije kažejo, da lahko netupitant in njegovi presnovki ter kombinacija s palonosetrom le ob zelo visokih koncentracijah blokirajo ionske kanalčke, ki sodelujejo pri ventrikularni depolarizaciji in repolarizaciji, ter podaljšajo trajanje akcijskega potenciala. Študije razmnoževanja z netupitantom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost, kotitev ali postnatalni razvoj. Pri vsakodnevnem odmerjanju netupitanta pri kuncih v odmerkih 10 mg/kg/dan in več v obdobju organogeneze so opazili povečano incidenco fetalnih pozicijskih anomalij pri udih in stopalih, spojenih prsnic in ageneze pomožnega režnja pljučnega krila. V pilotni študiji iskanja razpona odmerka pri kuncih so pri štirih plodovih iz enega legla v skupini z odmerkom 30 mg/kg/dan opazili razcep neba, mikrooftalmijo in afakijo. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan. Podatkov iz živalskih študij z netupitantom o prehajanju skozi placento in laktaciji ni. Netupitant ni mutagen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina trde kapsule

Tablete netupitanta

mikrokristalna celuloza (E460)
estri saharoze in lavrinske kisline
povidon K-30
premreženi natrijev karmelozat
hidratirani koloidni silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat
magnezijev stearat

Mehke kapsule palonosetrona

Vsebina mehke kapsule

glicerol monokaprilat monokaprinat (tip I)
glicerol
poligliceril oleat
prečiščena voda
butilhidroksianizol (E320)

Ovojnica mehke kapsule

želatina
glicerol
sorbitol (E420)
1,4 sorbitan
titanov dioksid (E171)

Ovojnica trde kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

glazura iz šelaka (delno estrificiranega)
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija.

Velikost pakiranja: ena trda kapsula ali 4 x1 trda kapsula v perforiranem deljivem pretisnem omotu s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. maj 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 9. januar 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 235 mg fosnetupitanta (v obliki klorida hidroklorida), kar ustreza 197,5 mg netupitanta, in 0,25 mg palonosetrona (v obliki hidroklorida).

Po rekonstituciji in razredčenju 1 ml raztopine vsebuje 4,7 mg fosnetupitanta, kar ustreza 3,95 mg netupitanta, in 0,005 mg palonosetrona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje približno 24,8 mg natrija.

Po rekonstituciji in razredčenju z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje končna raztopina vsebuje približno 202 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

Bel do belkast amorfen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Akynzeo je indicirano pri odraslih za:

- preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja, povezanih z zelo emetogeno kemoterapijo na osnovi cisplatina za zdravljenje raka,
- preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja, povezanih z zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 235 mg/0,25 mg (vsebina ene rekonstituirane in razredčene viala praška) v obliki infuzije v času 30 minut, ki naj se začne približno 30 minut pred začetkom vsakega cikla kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

Na koncu infuzije je treba splakniti infuzijski sistem z isto nosilno raztopino, s čimer bomo zagotovili, da bo bolnik prejel vse zdravilo.

Priporočeni peroralni odmerek deksametazona je treba ob sočasni uporabi s kombinacijo fosnetupitanta in palonosetronijevega klorida zmanjšati za približno 50 % (glejte poglavje 4.5 in načrt dajanja zdravil v kliničnih študijah v poglavju 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih, starejših od 75 let, je potrebna previdnost zaradi dolgega razpolovnega časa učinkovin in omejenih izkušenj s to populacijo.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic predvidoma ni potrebna. Izločanje netupitanta prek ledvic je zanemarljivo. Blaga do zmerna okvara ledvic nima znatnega vpliva na farmakokinetične parametre palonosetrona. Celotna sistemska izpostavljenost intravenskemu palonosetronu je bila pri hudi ledvični okvari približno 28 % večja kot pri zdravih osebah. Farmakokinetike palonosetrona ali netupitanta niso preučili pri osebah s končnim stadijem bolezni ledvic, ki potrebujejo hemodializo, in podatkov o učinkovitosti ali varnosti kombinacije fosnetupitanta in palonosetronijevega klorida pri teh bolnikih ni na voljo. Zato se je treba uporabiti zdravila pri teh bolnikih izogibati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnje 5-8 po lestvici Child-Pugh) prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnike s hudo okvaro jeter (stopnja ≥ 9 po lestvici Child-Pugh) je na voljo malo podatkov. Ker je uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter lahko povezana z zvečano izpostavljenostjo netupitantu, je treba to zdravilo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Akynzeo prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje pri otrocih v starosti od 1 meseca do manj kot 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

To zdravilo je treba dati intravensko. Zdravilo naj se daje intravensko po možnosti v intravenski infuziji v času 30 minut (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaprtje

Ker lahko palonosetron podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, je treba bolnike z anamnezo zaprtja ali znaki subakutne zapore črevesa po dajanju zdravila spremljati (glejte poglavje 4.8).

Serotoninski sindrom

Pri uporabi antagonistov 5-HT₃ samih ali v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)) so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočamo ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih kot pri serotoninskem sindromu (glejte poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QT

Pri odraslih moških in ženskih zdravih prostovoljcih, ki so jemali 200 mg ali 600 mg netupitanta peroralno v kombinaciji z 0,5 mg oziroma 1,5 mg palonosetrona peroralno, so izvedli študijo EKG. Študija ni pokazala klinično pomembnih učinkov na parametre EKG: največja točkovna ocena intervala QTc, korigirana s placebom in izhodiščno vrednostjo, je bila 7,0 ms (zgornja meja 95-% enostranskega intervala zaupanja je bila 8,8 ms), opažena 16 ur po dajanju supratrapevtskih odmerkov (600 mg netupitanta in 1,5 mg palonosetrona). Zgornja meja 95-% intervala zaupanja točkovnih ocen QTcI, korigiranih s placebom in izhodiščno vrednostjo, je bila stalno znotraj 10 ms v vseh časovnih točkah v 2 dneh po raziskovalni uporabi zdravila.

Ker pa kombinacija netupitanta in palonosetronijevega klorida vsebuje antagonist receptorjev 5-HT₃, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali pri bolnikih, ki so razvili podaljšan interval QT, oziroma je verjetno, da ga bodo. Ta stanja zajemajo bolnike z osebno ali družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT, motenj elektrolitov, kongestivnega srčnega popuščanja, bradiaritmije ali motenj prevajanja ter bolnike, ki jemljejo zdravila proti aritmijam ali druga zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT ali motnje elektrolitov. Hipokaliemijo in hipomagneziemijo je treba popraviti pred dajanjem zdravila.

Tega zdravila ne smemo uporabljati za preprečevanje navzee in bruhanja v dneh po kemoterapiji, razen v povezavi z dajanjem naslednjega cikla kemoterapije.

Zdravilo se ne sme uporabljati za zdravljenje navzee in bruhanja po kemoterapiji.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj je za te bolnike na voljo malo podatkov.

To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno peroralno prejemajo učinkovine, ki se primarno presnavljajo prek CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko območje (glejte poglavje 4.5).

Kemoterapevtska zdravila, ki so substrati za CYP3A4

Netupitant je zmeren zaviralec CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost kemoterapevtskim zdravilom, ki so substrati za CYP3A4, npr. docetakselu (glejte poglavje 4.5). Zaradi tega je treba bolnike spremljati glede povečane toksičnosti kemoterapevtskih zdravil, ki so substrati za CYP3A4, vključno z irinotekanom. Poleg tega lahko netupitant vpliva tudi na učinkovitost kemoterapevtskih zdravil, pri katerih je potrebna aktivacija prek presnove s CYP3A4.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje približno 24,8 mg natrija na vialo, kar je enako 1,24 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Po rekonstituciji in razredčenju z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje končna raztopina vsebuje približno 202 mg natrija na odmerek, kar je enako 10,1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Kadar dajemo fosnetupitant intravensko, se hitro pretvori v netupitant.

Interakcije z drugimi zdravili po intravenskem dajanju fosnetupitanta bodo verjetno nastopile pri učinkovinah, ki medsebojno delujejo s peroralnim netupitantom. Naslednji podatki izvirajo iz študij, opravljenih s peroralnim netupitantom, in iz študij, opravljenih z intravenskim fosnetupitantom.

Pri ljudeh se netupitant večinoma izloča prek presnove v jetrih, ki jo posreduje CYP3A4, ledvično izločanje je zanemarljivo. Ob odmerku 300 mg je netupitant pri ljudeh substrat in zmeren zaviralec CYP3A4. Palonosetron se izloča iz telesa prek ledvičnega izločanja in presnovnih poti, ki jih

posreduje več encimov CYP. Palonosetron se večinoma presnavlja prek CYP2D6, z manjšim prispevkom izoencimov CYP3A4 in CYP1A2. Glede na študije *in vitro* palonosetron v klinično relevantnih koncentracijah ne zavira ali spodbuja izoencimov citokroma P450.

Medsebojno delovanje med peroralnim netupitantom in peroralnim palonosetronom

Med peroralnim netupitantom in peroralnim palonosetronom niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Medsebojno delovanje s substrati za CYP3A4

Deksametazon

Sočasno dajanje enkratnega peroralnega 300 mg odmerka netupitanta ali enkratnega intravenskega odmerka 235 mg fosnetupitanta ob režimu zdravljenja s deksametazonom (20 mg 1. dan, nato pa 8 mg dvakrat dnevno od 2. do 4. dne) je znatno povečalo izpostavljenost deksametazonu v odvisnosti od časa in odmerka. S sočasnim dajanjem 300 mg netupitanta ali 235 mg fosnetupitanta se je $AUC_{84-\infty}$ (4. dan) deksametazona povečala za 2,4-krat. Farmakokinetični profil netupitanta je bil ob dajanju v kombinaciji z deksametazonom nespremenjen.

Zato je treba ob sočasnem dajanju s kombinacijo fosnetupitanta in palonosetronijevega klorida peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 % (glejte poglavje 4.2).

Zdravila za kemoterapijo (docetaksel, etopozid, ciklofosamid)

Ob sočasnem dajanju kapsul netupitanta in palonosetronijevega hidroklorida se je izpostavljenost docetakselu in etopozidu povečala za 37 % oziroma 21 %. Pri ciklofosamidu po sočasnem dajanju netupitanta niso opazili konsistentnih učinkov.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Kapsule netupitanta/palonosetrona ob dajanju z enkratnim peroralnim odmerkom 60 µg etinilestradiola in 300 µg levonorgestrela niso imele znatnega učinka na AUC etinilestradiola in so povečale AUC levonorgestrela za 1,4-krat; klinični učinki na učinkovitost hormonske kontracepcije niso verjetni. Relevantnih sprememb farmakokinetike netupitanta in palonosetrona niso opazili.

Eritromicin in midazolam

Izpostavljenost eritromicinu in midazolamu se je ob sočasnem dajanju vsakega od njiju z netupitantom, danim peroralno, povečala za približno 1,3-krat oziroma 2,4-krat. Teh učinkov niso ocenili kot klinično pomembne. Sočasno dajanje midazolama ali eritromicina ni vplivalo na farmakokinetični profil netupitanta. Pri midazolamu ali drugih benzodiazepinih, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (alprazolam, triazolam), je treba ob sočasnem dajanju kombinacije netupitanta in palonosetronijevega klorida upoštevati možne učinke njihovih zvišanih plazemskih koncentracij.

Serotonergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

Po sočasni uporabi antagonistov 5-HT₃ in drugih serotonergičnih zdravil (vključno s SSRI, kot so fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram in escitalopram, in SNRI, kot sta venlafaksin in duloksetin) so poročali o serotoninskem sindromu (glejte poglavje 4.4).

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko zdravila Akynzeo

Netupitant se večinoma presnavlja prek CYP3A4, zaradi česar lahko sočasno dajanje z drugimi zdravili, ki zavirajo ali spodbujajo delovanje CYP3A4, vpliva na plazemske koncentracije netupitanta. Zato je pri sočasnem dajanju z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) potrebna previdnost, sočasnemu dajanju z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati. Nadalje je treba to zdravilo previdno uporabljati pri bolnikih, ki sočasno prejemajo peroralne učinkovine z ozkim terapevtskim območjem, ki se presnavljajo predvsem preko CYP3A4, na primer ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin.

Učinek ketokonazola in rifampicina

Dajanje zaviralca CYP3A4 ketokonazola s kapsulami netupitanta/palonosetrona peroralno je povečalo AUC netupitanta za 1,8-krat in C_{max} za 1,3-krat v primerjavi z dajanjem samega zdravila Akynzeo. Sočasno dajanje s ketokonazolom ni vplivalo na farmakokinetiko palonosetrona.

Dajanje induktorja CYP3A4 rifampicina samo z zdravilom Akynzeo, danim peroralno, je zmanjšalo AUC netupitanta za 5,2-krat in C_{max} za 2,6-krat. Sočasno dajanje rifampicina ni vplivalo na farmakokinetiko palonosetrona. Zato je pri sočasnem dajanju z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) potrebna previdnost, sočasnemu dajanju z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati.

Dodatna medsebojna delovanja

Medsebojno delovanje praška netupitanta/palonosetrona za koncentrat za raztopino za infundiranje in zdravil, ki so substrati za P-gp, ni verjetno. Netupitant ni substrat za P-gp. Pri dajanju netupitanta 8. dan 12-dnevnega režima zdravljenja z digoksinom niso opazili sprememb farmakokinetike digoksina.

Zaviranje izločevalnega prenašalca BCRP s strani fosnetupitanta, netupitanta in njegovih presnovkov ni verjetno, če pa do njega pride, ima zelo majhno klinično pomembnost.

Podatki *in vitro* kažejo, da fosnetupitant zavira UGT2B7 / UGT2B15 in netupitant zavira UGT2B7, velikost tega učinka v kliničnih okoliščinah pa ni bila ugotovljena. Zato priporočamo previdnost pri uporabi netupitanta in fosnetupitanta v kombinaciji s peroralnim substratom tega encima (npr. zidovudin, valprojska kislina, morfin).

Podatki *in vitro* nakazujejo, da netupitant zavira prehod prenašalca BCRP skozi membrane. Klinična pomembnost tega učinka ni bila ugotovljena.

Podatki *in vitro* kažejo, da je netupitant zaviralec P-gp. V študiji z zdravimi prostovoljci netupitant ni vplival na izpostavljenost digoksinu, ki je substrat P-gp, pri čemer pa je povečal njegovo C_{max} za 1,09-krat [90 % IZ 0,9-1,31]. Ni izključeno, da je lahko ta pojav izrazitejši in s tem klinično pomemben pri bolnikih z rakom, še posebej tistih z nenormalnim delovanjem ledvic. Zato priporočamo previdnost pri kombiniranju netupitanta z digoksinom ali drugimi substrati P-gp, kot sta dabigatran ali kolhicin.

Farmakodinamične interakcije

Zdravilo Akynzeo vsebuje antagonist receptorja za 5-HT₃, palonosetron, ki lahko zveča podaljšanje intervala QT. Zato je pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ki so med drugim, ne pa samo levofloksacin, amitriptilin, alfuzosin, azitromicin, arzenov trioksid, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Nadalje priporočajo previdnost v primeru sočasnega dajanja fosnetupitanta/palonosetrona z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipokaliemijo, na primer ampicilin, albuterol, terbutalin, furosemid, tiazidi, ali z zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo, na primer beta blokerji, verapamil, diltiazem, digitalis in antiaritmična zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče ali zanositi med zdravljenjem s praškom netupitanta/palonosetrona za koncentrat za raztopino za infundiranje. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti pri vseh ženskah, ki še niso imele menopavze. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en mesec po njem.

Nosečnost

Fosnetupitant

Podatkov o uporabi fosnetupitanta ali netupitanta pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno s teratogenimi učinki brez varnostne meje pri kuncih (glejte poglavje 5.3).

Palonosetron

Podatkov o uporabi palonosetrona pri nosečnicah ni. Podatki iz študij na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov palonosetrona na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Akynzeo je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se palonosetron ali netupitant izločata v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Akynzeo se med dojenjem ne sme uporabljati. Med zdravljenjem s tem zdravilom in do 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Fosnetupitant

Pri študijah na živalih niso opazili vpliva na plodnost.

Palonosetron

Pri študiji na podganah so opazili degeneracijo semenskega epitelija (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Akynzeo ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker lahko povzroči omotičnost, somnolenco ali utrujenost, je treba bolnike opozoriti, naj ne vozijo in naj ne upravljajo strojev, če se pojavijo tovrstni simptomi.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pogosti neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Akynzeo, so bili glavobol (3,6 %), zaprtje (3,0 %) in utrujenost (1,2 %). Nobeden od teh neželenih učinkov ni bil resen.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA.

Kategorije pogostnosti so opredeljene kot:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

zelo redki ($< 1/10\ 000$),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>			cistitis
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		nevtropenija	levkopenija
		levkocitoza	limfocitoza
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		zmanjšan apetit	hipokaliemija
<i>Psihiatrične motnje</i>		nespečnost	akutna psihoza
			sprememba razpoloženja
			motnja spanja
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	omotica	hipestezija
			somnolenca
<i>Očesne bolezni</i>			konjunktivitis
			zamegljen vid
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		vrtočlavica	tinitus
<i>Srčne bolezni</i>		atrioventrikularni blok prve stopnje	aritmija
		kardiomiopatija	atrioventrikularni blok druge stopnje
		motnja prevajanja	levokračni blok
		tahikardija	desnokračni blok
			popuščanje mitralne zaklopke
			miokardna ishemija
<i>Žilne bolezni</i>		hipertenzija	vročinski oblivi
			hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		kolcanje	
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje	napihnjen trebuh	suha usta
		bolečina v trebuhu	disfagija
		driska	kolcanje
		dispepsija	hemoroidi
		napenjanje	obložen jezik
		navzea	bruhanje
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		alopecija	eritem
		urtikarija	pruritus
			izpuščaj
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			bolečina v hrbtu
			bolečine v udih
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost	astenija	občutek vročine
			nekardialna bolečina v prsnem košu
			nenormalen okus zdravila
<i>Preiskave</i>		zvišane jetrne transaminaze	zvišan bilirubin v krvi
		zvišana alkalna fosfataza v krvi	zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
		zvišan kreatinin v krvi	zvišana kreatin-fosfokinaza MB v krvi
		podaljšanje QT v elektrokardiogramu	zvišana sečnina v krvi
			depresija segmenta ST v elektrokardiogramu
			nenormalen segment ST-T v elektrokardiogramu
			zvišan miogloblin v krvi
			zvišano število nevtrofilcev
			zvišan troponin

Podatki v obdobju trženja zdravila kažejo, da je profil neželenih učinkov na splošno podoben tistemu v kliničnih preskušanjih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Netupitant:

Nobenega od pogostih neželenih učinkov ni mogoče pripisati netupitantu, ki je nova sestavina fiksne kombinacije.

Palonosetron:

V povezavi z 0,75 mg palonosetrona so poročali o primerih zaprtja z impakcijo blata, pri katerih je bila potrebna hospitalizacija.

Poleg tega so pri peroralnem palonosetronu poročali o neželenih učinkih otekanju oči, dispneji in mialgiji, vendar jih med razvojem kombinacije netupitanta in palonosetronijevega klorida niso opazili. Vsi ti učinki so bili občasni.

Pri uporabi intravenskega palonosetrona po začetku trženja so poročali o zelo redkih primerih anafilakse, anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij in šoka. Znaki lahko vključujejo urtikarijo, srbenje, angioedem, znižan krvni tlak, stiskanje v žrelu, stiskanje v prsih, dispnejo, izgubo zavesti.

O primerih serotoninskega sindroma so poročali pri samem palonosetronu. Znaki lahko vključujejo tresenje, nemir, znojenje, mioklonične gibe, hipertonijo in zvišano telesno temperaturo.

Varnostni profil zdravila Akynzeo 235 mg/0,25 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je bil podoben kot pri zdravilu Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.**

4.9 Preveliko odmerjanje

Na podlagi izkušenj z zdravimi osebami, ki so bile izpostavljene peroralnemu netupitantu 600 mg v kombinaciji s palonosetronom 1,50 mg, so možni akutni simptomi prevelikega odmerjanja glavobol, omotica, zaprtje, anksioznost, palpitacije, evforično razpoloženje in bolečine v spodnjih udih. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom ukiniti ter poskrbeti za splošno podporno zdravljenje in spremljanje. Zaradi antiemetičnega delovanja netupitanta in palonosetrona morda bruhanje, sproženo z zdravilom, ne bo učinkovito. Študije dialize niso bile opravljene. Vendar pa zaradi velikega volumna porazdelitve palonosetrona in netupitanta ni verjetno, da bi bila dializa učinkovito zdravljenje prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotonina (5-HT₃), oznaka ATC: A04AA55

Mehanizem delovanja

Netupitant je selektiven antagonist humanih receptorjev snovi P/nevrokinina 1 (NK₁).

Fosnetupitant je predstopnja netupitanta in se pri intravenski uporabi hitro pretvori v netupitant (glejte poglavje 5.2).

Palonosetron je antagonist receptorjev 5-HT₃ z močno afiniteto k vezavi na ta receptor in malo ali nič afinitete za druge receptorje. Kemoterapevtske snovi povzročajo navzeo in bruhanje prek stimulacije sproščanja serotonina iz enterokromafinih celic tankega črevesa. Serotonin nato aktivira receptorje 5-HT₃ na vagalnih aferentnih vlaknih in s tem sproža refleks bruhanja.

Zakasnjeno bruhanje povezujemo z aktivacijo receptorjev za nevrokinin 1 (NK₁) iz družine tahikininov (ki so obsežno porazdeljeni po osrednjem in perifernem živčevju) s strani snovi P. Kot so dokazali v študijah *in vitro* in *in vivo*, netupitant zavira odzive, ki jih posreduje snov P.

Za netupitant so dokazali, da prehaja možgansko-krvno pregrado in dosega zasedenost receptorjev NK₁ 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % oziroma 76,0 % v striatumu po 6, 24, 48, 72 oziroma 96 urah, in sicer po dajanju 300 mg netupitanta.

Klinična učinkovitost in varnost

Za peroralno dajanje zdravila Akynzeo v kombinaciji z deksametazonom so v dveh ločenih ključnih študijah dokazali, da preprečuje akutno in zakasnjeno navzeo in bruhanje, povezana z zelo in zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka.

Študija zelo emetogene kemoterapije (HEC)

V multicentrični, randomizirani, paralelni, dvojno slepi, aktivno nadzorovani klinični študiji s 694 bolniki so primerjali učinkovitost in varnost enkratnih odmerkov peroralnega netupitanta v kombinaciji s peroralnim palonosetronom in enkratnega peroralnega odmerka palonosetrona pri bolnikih z rakom, ki so prejeli režim kemoterapije, ki je vključeval cisplatin (mediani odmerek = 75 mg/m²). Učinkovitost zdravila Akynzeo so ocenili pri 135 bolnikih, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek (300 mg netupitanta in 0,5 mg palonosetrona), ter 136 bolnikih, ki so prejeli samo peroralni odmerek 0,5 mg palonosetrona.

Režimi zdravljenja za skupini z zdravilom Akynzeo in palonosetronom 0,5 mg so prikazani v spodnji preglednici 2.

Preglednica 2: Režim peroralnega antiemetičnega zdravljenja — študija HEC

Režim zdravljenja	1. dan	2. do 4. dan
Zdravilo Akynzeo	zdravilo Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	deksametazon 8 mg enkrat dnevno
Palonosetron	palonosetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	deksametazon 8 mg dvakrat dnevno

Primarni kriterij učinkovitosti je bila stopnja popolnega odziva (CR; opredeljena kot odsotnost emetičnih epizod in uporabe reševalnih zdravil) v roku 120 ur (celotna faza) po začetku dajanja zelo emetogene kemoterapije.

Povzetek ključnih rezultatov iz te študije je prikazan v spodnji preglednici 3.

Preglednica 3: Delež odziva bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo s cisplatinom, po skupinah zdravljenja in fazah

	Zdravilo Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	Vrednost p
Primarni kriterij			
Popoln odziv			
Celotna faza [§]	89,6	76,5	0,004
Glavni sekundarni kriteriji			
Popoln odziv			
Akutna faza [‡]	98,5	89,7	0,007
Zakasnjena faza [†]	90,4	80,1	0,018
Brez bruhanja			
Akutna faza	98,5	89,7	0,007
Zakasnjena faza	91,9	80,1	0,006
Celotna faza	91,1	76,5	0,001
Brez znatne navzee			
Akutna faza	98,5	93,4	0,050
Zakasnjena faza	90,4	80,9	0,004
Celotna faza	89,6	79,4	0,021

[‡]Akutna faza: 0 do 24 ur po zdravljenju s cisplatinom.

[†]Zakasnjena faza: 25 do 120 ur po zdravljenju s cisplatinom.

[§]Celotna faza: 0 do 120 ur po zdravljenju s cisplatinom.

Študija zmerno emetogene kemoterapije (MEC)

V multicentrični, randomizirani, paralelni, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji superiornosti so primerjali učinkovitost in varnost enkratnega peroralnega odmerka zdravila Akynzeo in enkratnega peroralnega odmerka 0,5 mg palonosetrona pri bolnikih z rakom in načrtovanim prejemom prvega cikla režima zdravljenja čvrstega malignega tumorja z antraciklinom in ciklofosfamidom. V času študije so režimi kemoterapije z antraciklinom in ciklofosfamidom veljali za zmerno emetogene. V nedavnih smernicah so bili tovrstni režimi uvrščeni med zelo emetogene.

Vsi bolniki so prejeli enkratni peroralni odmerek deksametazona.

Preglednica 4: Režim peroralnega antiemetičnega zdravljenja – študija MEC

Režim zdravljenja	1. dan	2. do 3. dan
Zdravilo Akynzeo	zdravilo Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	brez antiemetičnega zdravljenja
Palonosetron	palonosetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	brez antiemetičnega zdravljenja

Po zaključku 1. cikla so bolniki imeli možnost sodelovanja v podaljšku z več cikli, v katerem bi prejeli enako zdravljenje kot v 1. ciklu. Za nobenega bolnika ni bilo vnaprej določene omejitve številke ponovljenih zaporednih ciklov. Preučevano zdravilo je prejelo skupno 1450 bolnikov (Akynzeo n = 725; palonosetron n = 725). Od teh je 1438 bolnikov (98,8 %) dokončalo 1. cikel in 1286 bolnikov (88,4 %) je nadaljevalo zdravljenje v podaljšku z več cikli. Skupno 907 bolnikov (62,3 %) je dokončalo podaljšek z več cikli, in sicer z največ osmimi cikli zdravljenja. Skupno 724 bolnikov (99,9 %) je bilo zdravljenih s ciklofosfamidom. Vsi bolniki so bili dodatno zdravljeni z doksorubicinom (68,0 %) ali epirubicinom (32,0 %).

Primarni kriterij učinkovitosti je bila stopnja CR v zakasjeni fazi, in sicer 25-120 ur po začetku prejemanja kemoterapije.

Povzetek ključnih rezultatov iz te študije je prikazan v spodnji preglednici 5.

Preglednica 5: Delež odziva bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo z antraciklinom in ciklofosfamidom, po skupinah zdravljenja in fazah - 1. cikel

	Zdravilo Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	Vrednost p*
Primarni kriterij			
Popoln odziv			
Zakasnjena faza [†]	76,9	69,5	0,001
Glavni sekundarni kriteriji			
Popoln odziv			
Akutna faza [‡]	88,4	85,0	0,047
Celotna faza [§]	74,3	66,6	0,001
Brez bruhanja			
Akutna faza	90,9	87,3	0,025
Zakasnjena faza	81,8	75,6	0,004
Celotna faza	79,8	72,1	<0,001
Brez znatne navzee			
Akutna faza	87,3	87,9	ni znač.
Zakasnjena faza	76,9	71,3	0,014
Celotna faza	74,6	69,1	0,020

*Vrednost p iz Cochran-Mantel-Haenszelovega testa, statificirana po starostni kategoriji in regiji.

[‡]Akutna faza: 0 do 24 ur po režimu z antraciklinom in ciklofosfamidom.

[†]Zakasnjena faza: 25 do 120 ur po režimu z antraciklinom in ciklofosfamidom.

[§]Celotna faza: 0 do 120 ur po režimu z antraciklinom in ciklofosfamidom.

Bolniki so nadaljevali zdravljenje v podaljšku z več cikli, in sicer do največ 7 dodatnih ciklov kemoterapije. Antiemetično delovanje zdravila Akynzeo se je ohranilo skozi ponovljene cikle pri bolnikih, ki so nadaljevali z vsakim od več dodatnih ciklov.

Vpliv navzee in bruhanja na vsakodnevno življenje bolnikov so ocenili z lestvico Functional Living Index–Emesis (FLIE). Delež bolnikov brez vpliva na vsakodnevno življenje v kategoriji Skupno je bil

za 6,3 % večji (vrednost $p = 0,005$) v skupini z zdravilom Akynzeo (78,5 %) kot v skupini s palonosetronom (72,1 %).

Študija varnosti več ciklov pri bolnikih, ki so prejeli zelo emetogeno kemoterapijo ali zmerno emetogeno kemoterapijo

V ločeni študiji je bilo skupno 413 bolnikov, ki so prejeli začetne ali ponovljene cikle kemoterapije (vključno z režimi s karboplatinom, cisplatinom, oksaliplatinom in doksorubicinom), randomizirano v skupino za prejemanje zdravila Akynzeo ($n = 309$) ali skupino za prejemanje aprepitanta in palonosetrona ($n = 104$). Varnost in učinkovitost sta se ohranili skozi celoten čas študije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Akynzeo za eno ali več podskupine pediatrične populacije za preprečevanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja, kot je za odobreno indikacijo zdravila navedeno v izvedbenem načrtu za pediatrično populacijo (PIP). Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Netupitant

Podatkov o absolutni biološki uporabnosti netupitanta pri ljudeh ni; na osnovi podatkov iz dveh študij z intravenskim netupitantom ocenjujejo, da je biološka uporabnost pri ljudeh večja od 60 %.

V študijah z enkratnim peroralnim odmerkom je bil netupitant merljiv v plazmi med 15 minutami in 3 urami po odmerjanju. Plazemske koncentracije so sledile procesu absorpcije prvega reda in so dosegle C_{max} v približno 5 urah. Pri odmerkih od 10 mg do 300 mg je prišlo do nadsorazmernega povečanja parametrov C_{max} in AUC.

Pri 82 zdravih osebah, ki so prejele enkratni peroralni odmerek 300 mg netupitanta, je bila največja plazemska koncentracija netupitanta (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (povprečje \pm SD), mediani čas do največje koncentracije (T_{max}) je bil 5,25 ur, AUC pa je bila 15032 ± 6858 h.ng/ml. V združeni analizi je bila izpostavljenost netupitantu pri ženskah večja kot pri moških; C_{max} je bila večja za 1,31-krat, AUC za 1,02-krat in razpolovni čas za 1,36-krat.

Po obroku z veliko vsebnostjo maščobe sta se $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} za netupitant povečali za 1,1-krat oziroma 1,2 krat.

Fosnetupitant

Po uporabi enkratnega odmerka zdravila Akynzeo, danega v obliki 30-minutne infuzije zdravim preiskovancem in bolnikom z rakom, je fosnetupitant dosegel C_{max} ob koncu infuzije z navideznim končnim razpolovnim časom manj kot 1 ure. V 30 minutah po dokončanju infuzije se je koncentracija fosnetupitanta znižala na manj kot 1 % C_{max} . Farmakokinetični parametri netupitanta in palonosetrona so bili podobni tistim, ki so jih ugotovili po dajanju zdravila Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule.

Preglednica 6: Farmakokinetični parametri (povprečje in CV %) po dajanju enkratnega odmerka zdravila Akynzeo prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje pri zdravih prostovoljcih (HVs-healthy volunteers) in bolnikih z rakom

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetron²
C_{max} (ng/ml)	HVs	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	bolniki	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t_{max}^1 (h)	HVs	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	bolniki	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	HVs	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	bolniki	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)

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

¹ mediana (min-maks); ² i.v. bolus pri HVs

C_{max} in AUC fosnetupitanta sta bili manjši pri bolnikih kot pri zdravih preiskovancih, čeprav so bile sistemske izpostavljenosti netupitantu primerljive.

Pri zdravih preiskovancih so opazili odmerku sorazmerno zvečanje sistemske izpostavljenosti fosnetupitantu z zvečevanjem odmerka fosnetupitanta od 17,6 do 353 mg.

Palonosetron

Po peroralnem dajanju se palonosetron dobro absorbira, pri čemer njegova absolutna biološka uporabnost doseže 97 %. Po enkratnih peroralnih odmerkih s pufrano raztopino so bile povprečne največje koncentracije palonosetrona (C_{max}) in površina pod krivuljo koncentracija-čas (AUC_{0-∞}) pri zdravih osebah sorazmerne odmerku v razponu odmerkov od 3,0 µg/kg do 80 µg/kg.

Pri 36 zdravih moških in ženskah, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek 0,5 mg palonosetrona, je bila največja plazemska koncentracija (C_{max}) 0,81 ± 1,66 ng/ml (povprečje ± SD), čas do največje koncentracije (T_{max}) pa je bil 5,1 ± 1,7 ur. Pri ženskah (n = 18) je bila povprečna AUC za 35 % višja in povprečna C_{max} je bila za 26 % višja kot pri moških (n = 18). Pri 12 bolnikih z rakom, ki so prejeli enkratni peroralni 0,5 mg odmerek palonosetrona eno uro pred kemoterapijo, je bila C_{max} 0,93 ± 0,34 ng/ml in T_{max} je bil 5,1 ± 5,9 ur. AUC je bila 30 % višja pri bolnikih z rakom kot pri zdravih osebah. Obrok z veliko vsebnostjo maščobe ni vplival na C_{max} in AUC peroralnega palonosetrona.

Porazdelitev

Netupitant

Po dajanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg pri bolnikih z rakom je bil za porazdelitev netupitanta značilen dvorazdelčni model z ocenjenim medianim sistemskim očistkom 20,5 l/uro in velikim volumnom porazdelitve v centralnem razdelku (486 l). Vezava netupitanta in njegovih dveh glavnih presnovkov M1 in M3 na beljakovine v človeški plazmi je pri koncentracijah od 10 ng/ml do 1500 ng/ml večja od 99 %. Tretji glavni presnovek M2 se več kot 97 % veže na beljakovine v plazmi.

Fosnetupitant

Povprečje ± SD volumna porazdelitve (V_z) fosnetupitanta pri zdravih preiskovancih in pri bolnikih je bilo 124 ± 76 l oziroma 296 ± 535 l. Na beljakovine humane plazme se je vezalo 92 % fosnetupitanta pri 1 mikromolarni in 95 % pri 10 mikromolarni koncentraciji. Prosta frakcija je bila v razponu od 5 do 8 %.

Palonosetron

Palonosetron ima volumen porazdelitve približno 8,3 ± 2,5 l/kg. Približno 62 % palonosetrona se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Netupitant

Pri peroralnih odmerkih netupitanta 30 mg ali večjih so v človeški plazmi zaznali tri presnovke (derivat desmetila M1, derivat N-oksida M2 in derivat OH-metila M3). Študije presnove *in vitro* nakazujejo, da pri presnovi netupitanta sodelujejo CYP3A4 ter v manjši meri CYP2D6 in CYP2C9. Po dajanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg netupitanta so v 96 urah po odmerku povprečna razmerja radioaktivnosti netupitanta in plazme segala od 0,13 do 0,49. Razmerja so bila odvisna od časa in vrednosti so postopno upadale po 24 urah po odmerku, kar kaže na zelo hitro presnovo netupitanta. Povprečna C_{max} za M1, M2 oziroma M3 je bila približno 11 %, 47 % oziroma 16 % vrednosti izvorne spojine; M2 je imel najmanjšo AUC glede na izvorno spojino (14 %), medtem ko sta AUC presnovkov M1 in M3 dosegali približno 29 % in 33 % AUC izvorne spojine. Za presnovke M1,

M2 in M3 so na živalskem farmakodinamičnem modelu dokazali, da so farmakološko aktivni, pri čemer je bil M3 najbolj, M2 pa najmanj aktiven.

Fosnetupitant

Fosnetupitant se *in vivo* s presnovno hidrolizo hitro spremeni v netupitant. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Akynzeo v odmerku 235 mg/0,25 mg praška za koncentrat za raztopino za infundiranje intravensko, je bila izpostavljenost netupitantu 17-krat večja od izpostavljenosti fosnetupitantu, kar je bilo določeno z razmerjem njunih AUC. Iz sproščenega netupitanta so hitro nastajali presnovki M1, M2 in M3. Pri bolnikih so bile izpostavljenosti presnovkom M1, M2 in M3 32 %, 21 % in 28 % izpostavljenosti, kar je bilo določeno z razmerjem njihovih AUC. Mediani t_{max} za M1, M2 in M3 je bil 12, 2 oziroma 12 ur.

Palonosetron

Palonosetron se izloča prek več poti, pri čemer se ga približno 50 % presnovi v dva osnovna presnovka: N-oksidi-palonosetron in 6-S-hidroksi-palonosetron. Vsak od teh dveh presnovkov ima manj kot 1 % antagonističnega učinka na receptorje 5-HT₃, ki ga ima palonosetron. Študije presnove *in vitro* nakazujejo, da pri presnovi palonosetrona sodelujejo CYP2D6 ter v manjši meri CYP3A4 in CYP1A2. Vendar pa se klinični farmakokinetični parametri pomembno ne razlikujejo med slabimi in dobrimi presnavljalci substratov CYP2D6.

Izločanje

Netupitant

Po dajanju enkratnega odmerka zdravila Akynzeo se netupitant izloča iz telesa na multieksponentni način, z navideznim povprečnim razpolovnim časom izločanja 88 ur pri bolnikih z rakom. Ledvični očistek ni pomembna pot izločanja za entitete, povezane z netupitantom. Povprečna frakcija peroralnega odmerka netupitanta, ki se nespremenjena izloči v urin, je manj kot 1 %; v urinu so odkrili 3,95 %, v blatu pa 70,7 % radioaktivnega odmerka. Približno polovico radioaktivnosti, peroralno dane v obliki [14C]-netupitanta, so odkrili v urinu in blatu v 120 urah od odmerjanja. Ocenili so, da je izločanje prek obeh poti dokončano 29. do 30. dan po odmerjanju.

Fosnetupitant

Po intravenskem odmerku zdravila Akynzeo 235 mg/0,25 mg praška za **koncentrat** za raztopino za infundiranje so se plazemske koncentracije fosnetupitanta zmanjševale v skladu z biekspontnim profilom. Trideset minut po koncu infuzije je bila povprečna koncentracija fosnetupitanta v plazmi manj kot 1 % C_{max} .

Palonosetron

Po dajanju enkratnega peroralnega 0,75 mg odmerka [14C]-palonosetrona šestim zdravim osebam se je 85 % do 93 % celotne radioaktivnosti izločilo v urin in 5 % do 8 % v blato. Količina palonosetrona, ki se je nespremenjen izločil v urin, je predstavljala približno 40 % danega odmerka. Pri zdravih osebah, ki so zaužile kapsule z 0,5 mg palonosetrona, je bil končen razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) palonosetrona 37 ± 12 ur (povprečje \pm SD), pri bolnikih z rakom pa je bil $t_{1/2}$ 48 ± 19 ur. Po enkratnem odmerku približno 0,75 mg intravenskega palonosetrona je bil celoten telesni očistek palonosetrona pri zdravih osebah 160 ± 35 ml/h/kg (povprečje \pm SD), ledvični očistek pa je bil $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Posebne populacije

Okvara jeter

Netupitant

Največje koncentracije in celotna izpostavljenost netupitantu so bile večje pri osebah z blago ($n = 8$), zmerno ($n = 8$) in hudo ($n = 2$) okvaro jeter v primerjavi z ujemajočimi se zdravimi osebami, čeprav je bila individualna variabilnost pri osebah z okvaro jeter in zdravih osebah izrazita. Izpostavljenost netupitantu (C_{max} , AUC_{0-t} in $AUC_{0-\infty}$) v primerjavi z ujemajočimi se zdravimi osebami je bila za 11 %, 28 % oziroma 19 % večja pri osebah z blago okvaro jeter ter za 70 %, 88 % oziroma 143 % večja pri

osebah z zmerno okvaro jeter. Zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnike s hudo okvaro jeter (stopnja ≥ 9 po lestvici Child-Pugh) je na voljo malo podatkov.

Palonosetron

Okvara jeter nima znatnega vpliva na celoten telesni očistek palonosetrona v primerjavi z zdravimi osebami. Čeprav sta končni razpolovni čas izločanja in povprečna sistemska izpostavljenost palonosetronu pri bolnikih s hudo okvaro jeter povečana, zaradi tega ni potrebna prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic

Netupitant

Specifične študije za oceno netupitanta pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile opravljene. V preskušanju ADME se je manj kot 5 % vsega z netupitantom povezanega materiala izločilo v urin in manj kot 1 % odmerka netupitanta se je nespremenjenega izločilo v urin, kar pomeni, da je akumulacija netupitanta ali presnovkov po enkratnem odmerku zanemarljiva. Poleg tega populacijska študija FK ni pokazala korelacije med FK parametri netupitanta in markerji disfunkcije ledvic.

Palonosetron

Blaga do zmerna okvara ledvic nima pomembnega vpliva na FK parametre palonosetrona. Celotna sistemska izpostavljenost intravenskemu palonosetronu je bila pri bolnikih s hudo okvaro približno 28 % večja kot pri zdravih osebah. V populacijski študiji FK so imeli bolniki z zmanjšanim očistkom kreatinina (CL_{CR}) tudi zmanjšan očistek palonosetrona, vendar pa to zmanjšanje ni povzročilo znatne spremembe izpostavljenosti palonosetronu.

Zato lahko zdravilo Akynzeo brez prilagoditve odmerka dajemo bolnikom z okvaro ledvic.

Niti netupitant niti palonosetron nista bila ocenjena pri bolnikih s končnim stadijem okvare ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Palonosetron

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Predklinične študije kažejo, da lahko palonosetron le ob zelo visokih koncentracijah blokira ionske kanalčke, ki sodelujejo pri ventrikularni depolarizaciji in repolarizaciji, ter podaljša trajanje akcijskega potenciala. Po enomesečni študiji toksičnosti ponovljenih peroralnih odmerkov pri podganah je bila s palonosetronom povezana degeneracija semenskega epitelijskega tkiva. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Iz živalskih študij je na voljo le malo podatkov o prehajanju skozi placento (glejte poglavje 4.6). Palonosetron ni mutagen. Veliki odmerki palonosetrona (vsak odmerek je povzročil vsaj 15-krat večjo izpostavljenost od terapevtske izpostavljenosti pri človeku), ki so jih dve leti dajali vsak dan, so povzročili povečano stopnjo jetrnih tumorjev, endokrinih neoplazem (v ščitnici, hipofizi, trebušni slinavki ter sredici nadledvične žleze) in kožnih tumorjev pri podganah, ne pa pri miših. Mehanizmi v ozadju niso povsem razumljeni, vendar pa zaradi velikih odmerkov in dejstva, da je zdravilo namenjeno za enkratno uporabo pri človeku, te ugotovitve ne veljajo za relevantne za klinično uporabo.

Netupitant in kombinacija s palonosetronom

V predkliničnih študijah na osnovi farmakologije varnosti ter toksičnosti enkratnih in ponavljajočih se odmerkov so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Pri ponavljajočem se odmerjanju netupitanta pri podganah in psih so opazili fosfolipidozo (penasti makrofagi). Po obdobju okrepanja so bili učinki reverzibilni ali delno reverzibilni. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Predklinične študije kažejo, da lahko netupitant in njegovi presnovki ter kombinacija s palonosetrom le ob zelo visokih koncentracijah blokirajo ionske kanalčke, ki sodelujejo pri ventrikularni depolarizaciji in repolarizaciji, ter podaljšajo trajanje akcijskega potenciala. Študije razmnoževanja z netupitantom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost, kotitev ali postnatalni razvoj. Pri vsakodnevnom odmerjanju netupitanta pri kuncih v odmerkih 10 mg/kg/dan in več v obdobju organogeneze so opazili povečano incidenco fetalnih pozicijskih anomalij pri udih in stopalih, spojenih prsnic in ageneze pomožnega režnja pljučnega krila. V pilotni študiji iskanja razpona odmerka pri kuncih so pri štirih plodovih iz enega legla v skupini z odmerkom 30 mg/kg/dan opazili razcep neba, mikrooftalmijo in afakijo. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan. Podatkov iz živalskih študij z netupitantom o prehajanju skozi placento in laktaciji ni. Netupitant ni mutagen.

Fosnetupitant

Vsakodnevno intravensko dajanje fosnetupitanta podganam (v trikratniku humane AUC za netupitant ob priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se daje v vsakem ciklu kemoterapije) med obdobjem organogeneze, je povzročilo zapoznelo okostenitev sramnice. Pri vsakodnevnom dajanju do 13 mg/kg fosnetupitanta podganam (dvakratnik humane AUC za netupitant ob priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se daje v vsakem ciklu kemoterapije) niso ugotovili učinkov na razvoj zarodka in ploda. Zaradi omejenih podatkov o sistemski izpostavljenosti fosnetupitantu pri brejih podganah ni mogoče določiti primerjave izpostavljenosti fosnetupitantu pri podganah in ljudeh na podlagi AUC. Ugotovili so zvečanje resorpcije pri vsakodnevnom intravenskem dajanju fosnetupitanta v odmerku 6 mg/kg/dan in večjih odmerkih pri kuncih (devetkratnik humane AUC za fosnetupitant in 0,4-kratnik humane AUC za netupitant ob priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se daje v vsakem ciklu kemoterapije) med obdobjem organogeneze. Pri kuncih v odmerku 3 mg/kg/dan (5,4-kratnik humane AUC za fosnetupitant in 0,4-kratnik humane AUC za netupitant ob priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se daje v vsakem ciklu kemoterapije) niso ugotovili nikakršnih učinkov. Vsakodnevno intravensko dajanje 39 mg/kg fosnetupitanta podganam (trikratnik AUC za netupitant v priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se da z vsakim ciklom kemoterapije) med organogenezo in laktacijo je povzročilo manjšo telesno maso mladičev ob skotitvi in med dozorevanjem in zapoznel telesni razvoj (ločitev uhlja, odprtje oči in ločitev prepucija). Ti učinki so bili povezani s toksičnostjo za mater (zmanjšano naraščanje telesne mase in poraba hrane). Pri mladičih ali materah pri odmerku 13 mg/kg/dan (dvakratnik humane AUC za netupitant ob priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se daje v vsakem ciklu kemoterapije) niso opazili nikakršnih učinkov.

Kombinacija fosnetupitant–palonosetron

Intravensko in intraarterijsko dajanje kuncem: kar se kliničnih znakov tiče, so ugotovili zelo neznamenatno do blag eritem. Pri mikroskopski preiskavi niso opazili nikakršnih sprememb. Paravensko dajanje (nehotena klinična pot/napačen način dajanja) pri kuncih: kar se kliničnih znakov tiče, so ugotovili zelo neznamenatno do blag eritem in zelo neznamenatno edem. Pri mikroskopski preiskavi so poročali o kroničnem vnetju (od blagega do zmernega) in o epidermalni hiperplaziji (od minimalne do blage) dermisa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
dinatrijev edetat (E386)
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (E507) (1 M za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Akynzeo prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je inkompatibilno z vsemi raztopinami, ki vsebujejo divalentne katione (npr. Ca^{2+} , Mg^{2+}), vključno s Hartmanovo raztopino in raztopino Ringerjevega laktata.

Zdravila Akynzeo praška za koncentrat za raztopino za infundiranje ni dovoljeno infundirati hkrati ali v mešanici z drugimi intravenskimi učinkovinami, aditivi ali zdravili, če ni bila dokazana kompatibilnost. Če se isti intravenski sistem uporablja za zaporedno infuzijo več različnih zdravil, je treba sistem splakniti pred infuzijo in po infuziji zdravila Akynzeo z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

Rekonstituirano in razredčeno raztopino shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravilo je treba razredčiti takoj po rekonstituciji. Kemijsko, fizikalno in mikrobiološko stabilnost med uporabo po rekonstituciji in razredčenju so dokazali za 24 ur pri 25 °C. Za druge čase shranjevanja in razmere med uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Enoodmerne 50-mililitrske viale iz stekla z 20-milimetrskimi gumijastimi zamaški in 20-milimetrskimi aluminijastimi prekrivnimi zaporkami.
Pakiranje z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Akynzeo morate pred uporabo rekonstituirati in nato razredčiti.

Priprava zdravila Akynzeo

Korak 1	Aseptično injicirajte v vialo 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze ali 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Zagotovite, da bo vehikel stekel v vialo po steni vialo in ne v curku, da ne bo prišlo do penjenja. Vialo nežno sukajte 3 minute. Prašek se mora raztopiti, preden se raztopina razredči v infuzijski vrečki.
Korak 2	Aseptično pripravite infuzijsko vialo ali vrečko, napolnjeno s 30 ml 5-odstotne raztopine glukoze ali 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
Korak 3	Redčenje mora slediti takoj po rekonstituciji (v skladu s korakom 1). Aseptično odstranite celotni volumen rekonstituirane raztopine iz vialo z zdravilom AKYNZEO in jo prenesite v infuzijsko vialo ali vrečko, ki vsebuje 30 ml 5-odstotne raztopine glukoze ali 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, tako da bo nastal skupni volumen 50 ml.
Korak 4	Nežno obračajte vialo ali vrečko, dokler se ne bo prašek popolnoma raztopil.

Korak 5	Pred dajanjem preglejte končno razredčeno raztopino glede delcev in obarvanosti. Zavržite vialo ali vrečko, če v njej vidite delce ali obarvanost.
---------	--

Zdravila Akynzeo ni dovoljeno rekonstituirati ali mešati z raztopinami, za katere ni bila dokazana fizikalna in kemijska kompatibilnost (glejte poglavje 6.2).

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1001/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. maj 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 9. januar 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Akynzeo 235 mg/0,25 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 20-mililitrska viala vsebuje 235 mg fosnetupitanta (v obliki klorida hidroklorida), kar ustreza 197,5 mg netupitanta, in 0,25 mg palonosetrona (v obliki hidroklorida).

En ml koncentrata za raztopino vsebuje 11,75 mg fosnetupitanta, kar ustreza 9,87 mg netupitanta, in 0,0125 mg palonosetrona.

Po razredčenju 1 ml raztopine vsebuje 4,7 mg fosnetupitanta, kar ustreza 3,95 mg netupitanta, in 0,005 mg palonosetrona.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje približno 24,4 mg natrija.

Po razredčenju z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje končna raztopina vsebuje približno 202 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Akynzeo je indicirano pri odraslih za:

- preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja, povezanih z zelo emetogeno kemoterapijo na osnovi cisplatina za zdravljenje raka,
- preprečevanje akutne in zakasnjene navzee in bruhanja, povezanih z zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 235 mg/0,25 mg (vsebina ene viala razredčenega koncentrata) v obliki infuzije v času 30 minut, ki naj se začne približno 30 minut pred začetkom vsakega cikla kemoterapije (glejte poglavje 6.6).

Na koncu infuzije je treba splakniti infuzijski sistem z isto nosilno raztopino, s čimer bomo zagotovili, da bo bolnik prejel vse zdravilo.

Priporočeni peroralni odmerek deksametazona je treba ob sočasni uporabi s kombinacijo fosnetupitanta in palonosetronijevega klorida zmanjšati za približno 50 % (glejte poglavje 4.5 in načrt dajanja zdravil v kliničnih študijah v poglavju 5.1).

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna. Pri uporabi tega zdravila pri bolnikih, starejših od 75 let, je potrebna previdnost zaradi dolgega razpolovnega časa učinkovin in omejenih izkušenj s to populacijo.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic predvidoma ni potrebna. Izločanje netupitanta prek ledvic je zanemarljivo. Blaga do zmerna okvara ledvic nima znatnega vpliva na farmakokinetične parametre palonosetrona. Celotna sistemska izpostavljenost intravenskemu palonosetronu je bila pri hudi ledvični okvari približno 28 % večja kot pri zdravih osebah. Farmakokinetike palonosetrona ali netupitanta niso preučili pri osebah s končnim stadijem bolezni ledvic, ki potrebujejo hemodializo, in podatkov o učinkovitosti ali varnosti kombinacije fosnetupitanta in palonosetronijevega klorida pri teh bolnikih ni na voljo. Zato se je treba uporabi zdravila pri teh bolnikih izogibati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (stopnje 5-8 po lestvici Child-Pugh) prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnike s hudo okvaro jeter (stopnja ≥ 9 po lestvici Child-Pugh) je na voljo malo podatkov. Ker je uporaba pri bolnikih s hudo okvaro jeter lahko povezana z zvečano izpostavljenostjo netupitantu, je treba to zdravilo pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Akynzeo prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje pri otrocih v starosti od 1 meseca do manj kot 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

To zdravilo je treba dati intravensko. Zdravilo naj se daje intravensko po možnosti v intravenski infuziji v času 30 minut (glejte poglavje 6.6).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nosečnost (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaprtje

Ker lahko palonosetron podaljša čas prehoda skozi debelo črevo, je treba bolnike z anamnezo zaprtja ali znaki subakutne zapore črevesa po dajanju zdravila spremljati (glejte poglavje 4.8).

Serotoninski sindrom

Pri uporabi antagonistov 5-HT₃ samih ali v kombinaciji z drugimi serotonergičnimi zdravili (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI)) so poročali o serotoninskem sindromu. Priporočamo ustrezno opazovanje bolnikov glede simptomov, podobnih kot pri serotoninskem sindromu (glejte poglavje 4.8).

Podaljšanje intervala QT

Pri odraslih moških in ženskih zdravih prostovoljcih, ki so jemali 200 mg ali 600 mg netupitanta peroralno v kombinaciji z 0,5 mg oziroma 1,5 mg palonosetrona peroralno, so izvedli študijo EKG. Študija ni pokazala klinično pomembnih učinkov na parametre EKG: največja točkovna ocena intervala QTc, korigirana s placebom in izhodiščno vrednostjo, je bila 7,0 ms (zgornja meja 95-% enostranskega intervala zaupanja je bila 8,8 ms), opažena 16 ur po dajanju supratrapevtskih odmerkov (600 mg netupitanta in 1,5 mg palonosetrona). Zgornja meja 95-% intervala zaupanja točkovnih ocen QTcI, korigiranih s placebom in izhodiščno vrednostjo, je bila stalno znotraj 10 ms v vseh časovnih točkah v 2 dneh po raziskovalni uporabi zdravila.

Ker pa kombinacija netupitanta in palonosetronijevega klorida vsebuje antagonist receptorjev 5-HT₃, je potrebna previdnost pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali pri bolnikih, ki so razvili podaljšan interval QT, oziroma je verjetno, da ga bodo. Ta stanja zajemajo bolnike z osebno ali družinsko anamnezo podaljšanja intervala QT, motenj elektrolitov, kongestivnega srčnega popuščanja, bradiaritmije ali motenj prevajanja ter bolnike, ki jemljejo zdravila proti aritmijam ali druga zdravila, ki povzročajo podaljšanje intervala QT ali motnje elektrolitov. Hipokaliemijo in hipomagneziemijo je treba popraviti pred dajanjem zdravila.

Tega zdravila ne smemo uporabljati za preprečevanje navzee in bruhanja v dneh po kemoterapiji, razen v povezavi z dajanjem naslednjega cikla kemoterapije.

Zdravilo se ne sme uporabljati za zdravljenje navzee in bruhanja po kemoterapiji.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je potrebna previdnost, saj je za te bolnike na voljo malo podatkov.

To zdravilo je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno peroralno prejemajo učinkovine, ki se primarno presnavljajo prek CYP3A4 in imajo ozko terapevtsko območje (glejte poglavje 4.5).

Kemoterapevtska zdravila, ki so substrati za CYP3A4

Netupitant je zmeren zaviralec CYP3A4 in lahko poveča izpostavljenost kemoterapevtskim zdravilom, ki so substrati za CYP3A4, npr. docetakselu (glejte poglavje 4.5). Zaradi tega je treba bolnike spremljati glede povečane toksičnosti kemoterapevtskih zdravil, ki so substrati za CYP3A4, vključno z irinotekanom. Poleg tega lahko netupitant vpliva tudi na učinkovitost kemoterapevtskih zdravil, pri katerih je potrebna aktivacija prek presnove s CYP3A4.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje približno 24,4 mg natrija na vialo, kar je enako 1,22 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Po razredčenju z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje končna raztopina vsebuje približno 202 mg natrija na odmerek, kar je enako 10,1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Kadar dajemo fosnetupitant intravensko, se hitro pretvori v netupitant.

Interakcije z drugimi zdravili po intravenskem dajanju fosnetupitanta bodo verjetno nastopile pri učinkovinah, ki medsebojno delujejo s peroralnim netupitantom. Naslednji podatki izvirajo iz študij, opravljenih s peroralnim netupitantom, in iz študij, opravljenih z intravenskim fosnetupitantom.

Pri ljudeh se netupitant večinoma izloča prek presnove v jetrih, ki jo posreduje CYP3A4, ledvično izločanje je zanemarljivo. Ob odmerku 300 mg je netupitant pri ljudeh substrat in zmeren zaviralec CYP3A4. Palonosetron se izloča iz telesa prek ledvičnega izločanja in presnovnih poti, ki jih

posreduje več encimov CYP. Palonosetron se večinoma presnavlja prek CYP2D6, z manjšim prispevkom izoencimov CYP3A4 in CYP1A2. Glede na študije *in vitro* palonosetron v klinično relevantnih koncentracijah ne zavira ali spodbuja izoencimov citokroma P450.

Medsebojno delovanje med peroralnim netupitantom in peroralnim palonosetronom

Med peroralnim netupitantom in peroralnim palonosetronom niso opazili klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Medsebojno delovanje s substrati za CYP3A4

Deksametazon

Sočasno dajanje enkratnega peroralnega 300 mg odmerka netupitanta ali enkratnega intravenskega odmerka 235 mg fosnetupitanta ob režimu zdravljenja s deksametazonom (20 mg 1. dan, nato pa 8 mg dvakrat dnevno od 2. do 4. dne) je znatno povečalo izpostavljenost deksametazonu v odvisnosti od časa in odmerka. S sočasnim dajanjem 300 mg netupitanta ali 235 mg fosnetupitanta se je $AUC_{84-\infty}$ (4. dan) deksametazona povečala za 2,4-krat. Farmakokinetični profil netupitanta je bil ob dajanju v kombinaciji z deksametazonom nespremenjen.

Zato je treba ob sočasnem dajanju s kombinacijo fosnetupitanta in palonosetronijevega klorida peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 % (glejte poglavje 4.2).

Zdravila za kemoterapijo (docetaksel, etopozid, ciklofosfamid)

Ob sočasnem dajanju kapsul netupitanta in palonosetronijevega hidroklorida se je izpostavljenost docetakselu in etopozidu povečala za 37 % oziroma 21 %. Pri ciklofosfamidu po sočasnem dajanju netupitanta niso opazili konsistentnih učinkov.

Peroralna kontracepcijska sredstva

Kapsule netupitanta/palonosetrona ob dajanju z enkratnim peroralnim odmerkom 60 µg etinilestradiola in 300 µg levonorgestrela niso imele znatnega učinka na AUC etinilestradiola in so povečale AUC levonorgestrela za 1,4-krat; klinični učinki na učinkovitost hormonske kontracepcije niso verjetni. Relevantnih sprememb farmakokinetike netupitanta in palonosetrona niso opazili.

Eritromicin in midazolam

Izpostavljenost eritromicinu in midazolamu se je ob sočasnem dajanju vsakega od njiju z netupitantom, danim peroralno, povečala za približno 1,3-krat oziroma 2,4-krat. Teh učinkov niso ocenili kot klinično pomembne. Sočasno dajanje midazolama ali eritromicina ni vplivalo na farmakokinetični profil netupitanta. Pri midazolamu ali drugih benzodiazepinih, ki se presnavljajo prek CYP3A4 (alprazolam, triazolam), je treba ob sočasnem dajanju kombinacije netupitanta in palonosetronijevega klorida upoštevati možne učinke njihovih zvišanih plazemskih koncentracij.

Serotonergična zdravila (npr. SSRI in SNRI)

Po sočasni uporabi antagonistov 5-HT₃ in drugih serotonergičnih zdravil (vključno s SSRI, kot so fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram in escitalopram, in SNRI, kot sta venlafaksin in duloksetin) so poročali o serotoninskem sindromu (glejte poglavje 4.4).

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko zdravila Akynzeo

Netupitant se večinoma presnavlja prek CYP3A4, zaradi česar lahko sočasno dajanje z drugimi zdravili, ki zavirajo ali spodbujajo delovanje CYP3A4, vpliva na plazemske koncentracije netupitanta. Zato je pri sočasnem dajanju z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) potrebna previdnost, sočasnemu dajanju z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati. Nadalje je treba to zdravilo previdno uporabljati pri bolnikih, ki sočasno prejemajo peroralne učinkovine z ozkim terapevtskim območjem, ki se presnavljajo predvsem preko CYP3A4, na primer ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin.

Učinek ketokonazola in rifampicina

Dajanje zaviralca CYP3A4 ketokonazola s kapsulami netupitanta/palonosetrona peroralno je povečalo AUC netupitanta za 1,8-krat in C_{max} za 1,3-krat v primerjavi z dajanjem samega zdravila Akynzeo. Sočasno dajanje s ketokonazolom ni vplivalo na farmakokinetiko palonosetrona.

Dajanje induktorja CYP3A4 rifampicina samo z zdravilom Akynzeo, danim peroralno, je zmanjšalo AUC netupitanta za 5,2-krat in C_{max} za 2,6-krat. Sočasno dajanje rifampicina ni vplivalo na farmakokinetiko palonosetrona. Zato je pri sočasnem dajanju z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol) potrebna previdnost, sočasnemu dajanju z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin) pa se je treba izogibati.

Dodatna medsebojna delovanja

Medsebojno delovanje koncentrata netupitanta/palonosetrona za raztopino za infundiranje in zdravil, ki so substrati za P-gp, ni verjetno. Netupitant ni substrat za P-gp. Pri dajanju netupitanta 8. dan 12-dnevnega režima zdravljenja z digoksinom niso opazili sprememb farmakokinetike digoksina. Zaviranje izločevalnega prenašalca BCRP s strani fosnetupitanta, netupitanta in njegovih presnovkov ni verjetno, če pa do njega pride, ima zelo majhno klinično pomembnost.

Podatki *in vitro* kažejo, da fosnetupitant zavira UGT2B7 / UGT2B15 in netupitant zavira UGT2B7, velikost tega učinka v kliničnih okoliščinah pa ni bila ugotovljena. Zato priporočamo previdnost pri uporabi netupitanta in fosnetupitanta v kombinaciji s peroralnim substratom tega encima (npr. zidovudin, valprojska kislina, morfin).

Podatki *in vitro* nakazujejo, da netupitant zavira prehod prenašalca BCRP skozi membrane. Klinična pomembnost tega učinka ni bila ugotovljena.

Podatki *in vitro* kažejo, da je netupitant zaviralec P-gp. V študiji z zdravimi prostovoljci netupitant ni vplival na izpostavljenost digoksinu, ki je substrat P-gp, pri čemer pa je povečal njegovo C_{max} za 1,09-krat [90 % IZ 0,9-1,31]. Ni izključeno, da je lahko ta pojav izrazitejši in s tem klinično pomemben pri bolnikih z rakom, še posebej tistih z nenormalnim delovanjem ledvic. Zato priporočamo previdnost pri kombiniranju netupitanta z digoksinom ali drugimi substrati P-gp, kot sta dabigatran ali kolhicin.

Farmakodinamične interakcije

Zdravilo Akynzeo vsebuje antagonist receptorja za 5-HT₃, palonosetron, ki lahko zveča podaljšanje intervala QT. Zato je pri sočasni uporabi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ki so med drugim, ne pa samo levofloksacin, amitriptilin, alfuzosin, azitromicin, arzenov trioksid, potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Nadalje priporočajo previdnost v primeru sočasnega dajanja fosnetupitanta/palonosetrona z zdravili, za katera je znano, da povzročajo hipokaliemijo, na primer ampicilin, albuterol, terbutalin, furosemid, tiazidi, ali z zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo, na primer beta blokerji, verapamil, diltiazem, digitalis in antiaritmična zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče ali zanositi med zdravljenjem s koncentratom netupitanta/palonosetrona za raztopino za infundiranje. Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti test nosečnosti pri vseh ženskah, ki še niso imele menopavze. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še en mesec po njem.

Nosečnost

Fosnetupitant

Podatkov o uporabi fosnetupitanta ali netupitanta pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno s teratogenimi učinki brez varnostne meje pri kuncih (glejte poglavje 5.3).

Palonosetron

Podatkov o uporabi palonosetrona pri nosečnicah ni. Podatki iz študij na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov palonosetrona na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Akynzeo je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se palonosetron ali netupitant izločata v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Zdravilo Akynzeo se med dojenjem ne sme uporabljati. Med zdravljenjem s tem zdravilom in do 1 mesec po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Fosnetupitant

Pri študijah na živalih niso opazili vpliva na plodnost.

Palonosetron

Pri študiji na podganah so opazili degeneracijo semenskega epitelija (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Akynzeo ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker lahko povzroči omotičnost, somnolenco ali utrujenost, je treba bolnike opozoriti, naj ne vozijo in naj ne upravljajo strojev, če se pojavijo tovrstni simptomi.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pogosti neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Akynzeo, so bili glavobol (3,6 %), zaprtje (3,0 %) in utrujenost (1,2 %). Nobeden od teh neželenih učinkov ni bil resen.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti po MedDRA.

Kategorije pogostnosti so opredeljene kot:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

občasni ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

zelo redki ($< 1/10\ 000$),

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>			cistitis
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>		nevtropenija	levkopenija
		levkocitoza	limfocitoza
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		zmanjšan apetit	hipokaliemija
<i>Psihiatrične motnje</i>		nespečnost	akutna psihoza
			sprememba razpoloženja
			motnja spanja
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol	omotica	hipesteziya
			somnolenca
<i>Očesne bolezni</i>			konjunktivitis
			zamegljen vid
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		vrtočlavica	tinitus
<i>Srčne bolezni</i>		atrioventrikularni blok prve stopnje	aritmija
		kardiomiopatija	atrioventrikularni blok druge stopnje
		motnja prevajanja	levokračni blok
		tahikardija	desnokračni blok
			popuščanje mitralne zaklopke
			miokardna ishemija
<i>Žilne bolezni</i>		hipertenzija	vročinski oblivi
			hipotenzija
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		kolcanje	
<i>Bolezni prebavil</i>	zaprtje	napihnjen trebuh	suha usta
		bolečina v trebuhu	disfagija
		driska	kolcanje
		dispepsija	hemoroidi
		napenjanje	obložen jezik
		navzea	bruhanje
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		alopecija	eritem
		urtikarija	pruritus
			izpuščaj
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			bolečina v hrbtu
			bolečine v udih
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	utrujenost	astenija	občutek vročine
			nekardialna bolečina v prsnem košu
			nenormalen okus zdravila

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki
<i>Preiskave</i>		zvišane jetrne transaminaze	zvišan bilirubin v krvi
		zvišana alkalna fosfataza v krvi	zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi
		zvišan kreatinin v krvi	zvišana kreatin-fosfokinaza MB v krvi
		podaljšanje QT v elektrokardiogramu	zvišana sečnina v krvi
			depresija segmenta ST v elektrokardiogramu
			nenormalen segment ST-T v elektrokardiogramu
			zvišan mioglobin v krvi
			zvišano število nevtrofilcev
			zvišan troponin

Podatki v obdobju trženja zdravila kažejo, da je profil neželenih učinkov na splošno podoben tistemu v kliničnih preskušanjih.

Opis izbranih neželenih učinkov

Netupitant:

Nobenega od pogostih neželenih učinkov ni mogoče pripisati netupitantu, ki je nova sestavina fiksne kombinacije.

Palonosetron:

V povezavi z 0,75 mg palonosetrona so poročali o primerih zaprtja z impakcijo blata, pri katerih je bila potrebna hospitalizacija.

Poleg tega so pri peroralnem palonosetronu poročali o neželenih učinkih otekanju oči, dispneji in mialgiji, vendar jih med razvojem kombinacije netupitanta in palonosetronijevega klorida niso opazili. Vsi ti učinki so bili občasni.

Pri uporabi intravenskega palonosetrona po začetku trženja so poročali o zelo redkih primerih anafilakse, anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij in šoka. Znaki lahko vključujejo urtikarijo, srbenje, angioedem, znižan krvni tlak, stiskanje v žrelu, stiskanje v prsih, dispnejo, izgubo zavesti.

O primerih serotoninškega sindroma so poročali pri samem palonosetronu. Znaki lahko vključujejo tresenje, nemir, znojenje, mioklonične gibe, hipertonijo in zvišano telesno temperaturo.

Varnostni profil zdravila Akynzeo 235 mg/0,25 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje je bil podoben kot pri zdravilu Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Na podlagi izkušenj z zdravimi osebami, ki so bile izpostavljene peroralnemu netupitantu 600 mg v kombinaciji s palonosetronom 1,50 mg, so možni akutni simptomi prevelikega odmerjanja glavobol, omotica, zaprtje, anksioznost, palpitacije, evforično razpoloženje in bolečine v spodnjih udih. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom ukiniti ter poskrbeti za splošno

podporno zdravljenje in spremljanje. Zaradi antiemetičnega delovanja netupitanta in palonosetrona morda bruhanje, sproženo z zdravilom, ne bo učinkovito. Študije dialize niso bile opravljene. Vendar pa zaradi velikega volumna porazdelitve palonosetrona in netupitanta ni verjetno, da bi bila dializa učinkovito zdravljenje prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, antagonisti serotonina (5-HT₃), oznaka ATC: A04AA55

Mehanizem delovanja

Netupitant je selektiven antagonist humanih receptorjev snovi P/nevrokinina 1 (NK₁).

Fosnetupitant je predstopnja netupitanta in se pri intravenski uporabi hitro pretvori v netupitant (glejte poglavje 5.2).

Palonosetron je antagonist receptorjev 5-HT₃ z močno afiniteto k vezavi na ta receptor in malo ali nič afinitete za druge receptorje. Kemoterapevtske snovi povzročajo navzeo in bruhanje prek stimulacije sproščanja serotonina iz enterokromafinih celic tankega črevesa. Serotonin nato aktivira receptorje 5-HT₃ na vagalnih aferentnih vlaknih in s tem sproža refleks bruhanja.

Zakasnjeno bruhanje povezujemo z aktivacijo receptorjev za nevrokinin 1 (NK₁) iz družine tahikininov (ki so obsežno porazdeljeni po osrednjem in perifernem živčevju) s strani snovi P. Kot so dokazali v študijah *in vitro* in *in vivo*, netupitant zavira odzive, ki jih posreduje snov P.

Za netupitant so dokazali, da prehaja možgansko-krvno pregrado in dosega zasedenost receptorjev NK₁ 92,5 %, 86,5 %, 85,0 %, 78,0 % oziroma 76,0 % v striatumu po 6, 24, 48, 72 oziroma 96 urah, in sicer po dajanju 300 mg netupitanta.

Klinična učinkovitost in varnost

Za peroralno dajanje zdravila Akynzeo v kombinaciji z deksametazonom so v dveh ločenih ključnih študijah dokazali, da preprečuje akutno in zakasnjeno navzeo in bruhanje, povezana z zelo in zmerno emetogeno kemoterapijo za zdravljenje raka.

Študija zelo emetogene kemoterapije (HEC)

V multicentrični, randomizirani, paralelni, dvojno slepi, aktivno nadzorovani klinični študiji s 694 bolniki so primerjali učinkovitost in varnost enkratnih odmerkov peroralnega netupitanta v kombinaciji s peroralnim palonosetronom in enkratnega peroralnega odmerka palonosetrona pri bolnikih z rakom, ki so prejeli režim kemoterapije, ki je vključeval cisplatin (mediani odmerek = 75 mg/m²). Učinkovitost zdravila Akynzeo so ocenili pri 135 bolnikih, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek (300 mg netupitanta in 0,5 mg palonosetrona), ter 136 bolnikih, ki so prejeli samo peroralni odmerek 0,5 mg palonosetrona.

Režimi zdravljenja za skupini z zdravilom Akynzeo in palonosetronom 0,5 mg so prikazani v spodnji preglednici 2.

Preglednica 2: Režim peroralnega antiemetičnega zdravljenja — študija HEC

Režim zdravljenja	1. dan	2. do 4. dan
Zdravilo Akynzeo	zdravilo Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	deksametazon 8 mg enkrat dnevno

Režim zdravljenja	1. dan	2. do 4. dan
Palonosetron	palonosetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	deksametazon 8 mg dvakrat dnevno

Primarni kriterij učinkovitosti je bila stopnja popolnega odziva (CR; opredeljena kot odsotnost emetičnih epizod in uporabe reševalnih zdravil) v roku 120 ur (celotna faza) po začetku dajanja zelo emetogene kemoterapije.

Povzetek ključnih rezultatov iz te študije je prikazan v spodnji preglednici 3.

Preglednica 3: Delež odziva bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo s cisplatinom, po skupinah zdravljenja in fazah

	Zdravilo Akynzeo N = 135 %	Palonosetron 0,5 mg N = 136 %	Vrednost p
Primarni kriterij			
Popoln odziv			
Celotna faza [§]	89,6	76,5	0,004
Glavni sekundarni kriteriji			
Popoln odziv			
Akutna faza [‡]	98,5	89,7	0,007
Zakasnjena faza [†]	90,4	80,1	0,018
Brez bruhanja			
Akutna faza	98,5	89,7	0,007
Zakasnjena faza	91,9	80,1	0,006
Celotna faza	91,1	76,5	0,001
Brez znatne navzee			
Akutna faza	98,5	93,4	0,050
Zakasnjena faza	90,4	80,9	0,004
Celotna faza	89,6	79,4	0,021

[‡]Akutna faza: 0 do 24 ur po zdravljenju s cisplatinom.

[†]Zakasnjena faza: 25 do 120 ur po zdravljenju s cisplatinom.

[§]Celotna faza: 0 do 120 ur po zdravljenju s cisplatinom.

Študija zmerno emetogene kemoterapije (MEC)

V multicentrični, randomizirani, paralelni, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji superiornosti so primerjali učinkovitost in varnost enkratnega peroralnega odmerka zdravila Akynzeo in enkratnega peroralnega odmerka 0,5 mg palonosetrona pri bolnikih z rakom in načrtovanim prejemom prvega cikla režima zdravljenja čvrstega malignega tumorja z antraciklinom in ciklofosfamidom. V času študije so režimi kemoterapije z antraciklinom in ciklofosfamidom veljali za zmerno emetogene. V nedavnih smernicah so bili tovrstni režimi uvrščeni med zelo emetogene.

Vsi bolniki so prejeli enkratni peroralni odmerek deksametazona.

Preglednica 4: Režim peroralnega antiemetičnega zdravljenja – študija MEC

Režim zdravljenja	1. dan	2. do 3. dan
Zdravilo Akynzeo	zdravilo Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	brez antiemetičnega zdravljenja
Palonosetron	palonosetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	brez antiemetičnega zdravljenja

Po zaključku 1. cikla so bolniki imeli možnost sodelovanja v podaljšku z več cikli, v katerem bi prejeli enako zdravljenje kot v 1. ciklu. Za nobenega bolnika ni bilo vnaprej določene omejitve števila ponovljenih zaporednih ciklov. Preučevano zdravilo je prejelo skupno 1450 bolnikov (Akynzeo n = 725; palonosetron n = 725). Od teh je 1438 bolnikov (98,8 %) dokončalo 1. cikel in 1286 bolnikov (88,4 %) je nadaljevalo zdravljenje v podaljšku z več cikli. Skupno 907 bolnikov (62,3 %) je dokončalo podaljšek z več cikli, in sicer z največ osmimi cikli zdravljenja. Skupno 724 bolnikov (99,9 %) je bilo zdravljenih s ciklofosfamidom. Vsi bolniki so bili dodatno zdravljeni z doksorubicinom (68,0 %) ali epirubicinom (32,0 %).

Primarni kriterij učinkovitosti je bila stopnja CR v zakasnjeni fazi, in sicer 25-120 ur po začetku prejemanja kemoterapije.

Povzetek ključnih rezultatov iz te študije je prikazan v spodnji preglednici 5.

Preglednica 5: Delež odziva bolnikov, ki so prejeli kemoterapijo z antraciklinom in ciklofosfamidom, po skupinah zdravljenja in fazah - 1. cikel

	Zdravilo Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	Vrednost p*
Primarni kriterij			
Popoln odziv			
Zakasnjena faza [†]	76,9	69,5	0,001
Glavni sekundarni kriteriji			
Popoln odziv			
Akutna faza [‡]	88,4	85,0	0,047
Celotna faza [§]	74,3	66,6	0,001
Brez bruhanja			
Akutna faza	90,9	87,3	0,025
Zakasnjena faza	81,8	75,6	0,004
Celotna faza	79,8	72,1	<0,001
Brez znatne navzee			
Akutna faza	87,3	87,9	ni znač.
Zakasnjena faza	76,9	71,3	0,014
Celotna faza	74,6	69,1	0,020

*Vrednost p iz Cochran-Mantel-Haenszelovega testa, statificirana po starostni kategoriji in regiji.

‡Akutna faza: 0 do 24 ur po režimu z antraciklinom in ciklofosfamidom.

†Zakasnjena faza: 25 do 120 ur po režimu z antraciklinom in ciklofosfamidom.

§Celotna faza: 0 do 120 ur po režimu z antraciklinom in ciklofosfamidom.

Bolniki so nadaljevali zdravljenje v podaljšku z več cikli, in sicer do največ 7 dodatnih ciklov kemoterapije. Antiemetično delovanje zdravila Akynzeo se je ohranilo skozi ponovljene cikle pri bolnikih, ki so nadaljevali z vsakim od več dodatnih ciklov.

Vpliv navzee in bruhanja na vsakodnevno življenje bolnikov so ocenili z lestvico Functional Living Index–Emesis (FLIE). Delež bolnikov brez vpliva na vsakodnevno življenje v kategoriji Skupno je bil za 6,3 % večji (vrednost p = 0,005) v skupini z zdravilom Akynzeo (78,5 %) kot v skupini s palonosetronom (72,1 %).

Študija varnosti več ciklov pri bolnikih, ki so prejeli zelo emetogeno kemoterapijo ali zmerno emetogeno kemoterapijo

V ločeni študiji je bilo skupno 413 bolnikov, ki so prejeli začetne ali ponovljene cikle kemoterapije (vključno z režimi s karboplatinom, cisplatinom, oksaliplatinom in doksorubicinom), randomizirano v skupino za prejemanje zdravila Akynzeo (n = 309) ali skupino za prejemanje aprepitanta in palonosetrona (n = 104). Varnost in učinkovitost sta se ohranili skozi celoten čas študije.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Akynzeo za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja, kot je za odobreno indikacijo zdravila navedeno v izvedbenem načrtu za pediatrično populacijo (PIP). Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Netupitant

Podatkov o absolutni biološki uporabnosti netupitanta pri ljudeh ni; na osnovi podatkov iz dveh študij z intravenskim netupitantom ocenjujejo, da je biološka uporabnost pri ljudeh večja od 60 %.

V študijah z enkratnim peroralnim odmerkom je bil netupitant merljiv v plazmi med 15 minutami in 3 urami po odmerjanju. Plazemske koncentracije so sledile procesu absorpcije prvega reda in so dosegle C_{max} v približno 5 urah. Pri odmerkih od 10 mg do 300 mg je prišlo do nadsorazmernega povečanja parametrov C_{max} in AUC.

Pri 82 zdravih osebah, ki so prejele enkratni peroralni odmerek 300 mg netupitanta, je bila največja plazemska koncentracija netupitanta (C_{max}) 486 ± 268 ng/ml (povprečje \pm SD), mediani čas do največje koncentracije (T_{max}) je bil 5,25 ur, AUC pa je bila 15032 ± 6858 h.ng/ml. V združeni analizi je bila izpostavljenost netupitantu pri ženskah večja kot pri moških; C_{max} je bila večja za 1,31-krat, AUC za 1,02-krat in razpolovni čas za 1,36-krat.

Po obroku z veliko vsebnostjo maščobe sta se $AUC_{0-\infty}$ in C_{max} za netupitant povečali za 1,1-krat oziroma 1,2 krat.

Fosnetupitant

Po uporabi enkratnega odmerka zdravila Akynzeo, danega v obliki 30-minutne infuzije zdravim preiskovancem in bolnikom z rakom, je fosnetupitant dosegel C_{max} ob koncu infuzije z navideznim končnim razpolovnim časom manj kot 1 ura. V 30 minutah po dokončanju infuzije se je koncentracija fosnetupitanta znižala na manj kot 1 % C_{max} . Farmakokinetični parametri netupitanta in palonosetrona so bili podobni tistim, ki so jih ugotovili po dajanju zdravila Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule.

Preglednica 6: Farmakokinetični parametri (povprečje in CV %) po dajanju enkratnega odmerka zdravila Akynzeo koncentrat za raztopino za infundiranje pri zdravih prostovoljcih (HVVs-healthy volunteers) in bolnikih z rakom

		Fosnetupitant	Netupitant	Palonosetron ²
C _{max} (ng/ml)	HVs	6431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	bolniki	3478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
t _{max} ¹ (h)	HVs	0,5 (0,25 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,4)	0,55
	bolniki	0,5 (0,5 – 0,6)	0,6 (0,5 – 4)	0,6 (0,5 – 6)
AUC (ng*h/ml)	HVs	2938 (12)	13854 (21)	35 (33)
	bolniki	1401 (46)	15588 (32)	36 (30)
t _{1/2} (h)	HVs	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	bolniki	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

¹ mediana (min-maks); ² i.v. bolus pri HVVs

C_{max} in AUC fosnetupitanta sta bili manjši pri bolnikih kot pri zdravih preiskovancih, čeprav so bile sistemske izpostavljenosti netupitantu primerljive.

Pri zdravih preiskovancih so opazili odmerku sorazmerno zvečanje sistemske izpostavljenosti fosnetupitantu z zvečevanjem odmerka fosnetupitanta od 17,6 do 353 mg.

Palonosetron

Po peroralnem dajanju se palonosetron dobro absorbira, pri čemer njegova absolutna biološka uporabnost doseže 97 %. Po enkratnih peroralnih odmerkih s pufrano raztopino so bile povprečne največje koncentracije palonosetrona (C_{max}) in površina pod krivuljo koncentracija-čas (AUC_{0-∞}) pri zdravih osebah sorazmerne odmerku v razponu odmerkov od 3,0 µg/kg do 80 µg/kg. Pri 36 zdravih moških in ženskah, ki so prejeli enkratni peroralni odmerek 0,5 mg palonosetrona, je bila največja plazemska koncentracija (C_{max}) 0,81 ± 1,66 ng/ml (povprečje ± SD), čas do največje koncentracije (T_{max}) pa je bil 5,1 ± 1,7 ur. Pri ženskah (n = 18) je bila povprečna AUC za 35 % višja in povprečna C_{max} je bila za 26 % višja kot pri moških (n = 18). Pri 12 bolnikih z rakom, ki so prejeli enkratni peroralni 0,5 mg odmerek palonosetrona eno uro pred kemoterapijo, je bila C_{max} 0,93 ± 0,34 ng/ml in T_{max} je bil 5,1 ± 5,9 ur. AUC je bila 30 % višja pri bolnikih z rakom kot pri zdravih osebah. Obrok z veliko vsebnostjo maščobe ni vplival na C_{max} in AUC peroralnega palonosetrona.

Porazdelitev

Netupitant

Po dajanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg pri bolnikih z rakom je bil za porazdelitev netupitanta značilen dvorazdelčni model z ocenjenim medianim sistemskim očistkom 20,5 l/uro in velikim volumnom porazdelitve v centralnem razdelku (486 l). Vezava netupitanta in njegovih dveh glavnih presnovkov M1 in M3 na beljakovine v človeški plazmi je pri koncentracijah od 10 ng/ml do 1500 ng/ml večja od 99 %. Tretji glavni presnovek M2 se več kot 97 % veže na beljakovine v plazmi.

Fosnetupitant

Povprečje ± SD volumna porazdelitve (V_z) fosnetupitanta pri zdravih preiskovancih je bilo 124 ± 76 l in pri bolnikih 296 ± 535 l. Na beljakovine humane plazme se je vezalo 92 % fosnetupitanta pri 1 mikromolarni in 95 % pri 10 mikromolarni koncentraciji. Prosta frakcija je bila v razponu od 5 do 8 %.

Palonosetron

Palonosetron ima volumen porazdelitve približno 8,3 ± 2,5 l/kg. Približno 62 % palonosetrona se veže na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Netupitant

Pri peroralnih odmerkih netupitanta 30 mg ali večjih so v človeški plazmi zaznali tri presnovke (derivat desmetila M1, derivat N-oksida M2 in derivat OH-metila M3). Študije presnove *in vitro* nakazujejo, da pri presnovi netupitanta sodelujejo CYP3A4 ter v manjši meri CYP2D6 in CYP2C9. Po dajanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg netupitanta so v 96 urah po odmerku povprečna razmerja radioaktivnosti netupitanta in plazme segala od 0,13 do 0,49. Razmerja so bila odvisna od časa in vrednosti so postopno upadale po 24 urah po odmerku, kar kaže na zelo hitro presnovo netupitanta. Povprečna C_{max} za M1, M2 oziroma M3 je bila približno 11 %, 47 % oziroma 16 % vrednosti izvorne spojine; M2 je imel najmanjšo AUC glede na izvorno spojino (14 %), medtem ko sta AUC presnovkov M1 in M3 dosegali približno 29 % in 33 % AUC izvorne spojine. Za presnovke M1, M2 in M3 so na živalskem farmakodinamičnem modelu dokazali, da so farmakološko aktivni, pri čemer je bil M3 najbolj, M2 pa najmanj aktiven.

Fosnetupitant

Fosnetupitant se *in vivo* s presnovno hidrolizo hitro spremeni v netupitant. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Akynzeo v odmerku 235 mg/0,25 mg **koncentrata** za raztopino za infundiranje intravensko, je bila izpostavljenost netupitantu 17-krat večja od izpostavljenosti fosnetupitantu, kar je bilo določeno z razmerjem njunih AUC. Iz sproščenega netupitanta so hitro nastajali presnovki M1, M2 in M3. Pri bolnikih so bile izpostavljenosti presnovkom M1, M2 in M3 32 %, 21 % in 28 % izpostavljenosti, kar je bilo določeno z razmerjem njihovih AUC. Mediani t_{max} za M1, M2 in M3 je bil 12, 2 oziroma 12 ur.

Palonosetron

Palonosetron se izloča prek več poti, pri čemer se ga približno 50 % presnovi v dva osnovna presnovka: N-oxid-palonosetron in 6-S-hidroksi-palonosetron. Vsak od teh dveh presnovkov ima manj kot 1 % antagonističnega učinka na receptorje 5-HT₃, ki ga ima palonosetron. Študije presnove *in vitro* nakazujejo, da pri presnovi palonosetrona sodelujejo CYP2D6 ter v manjši meri CYP3A4 in CYP1A2. Vendar pa se klinični farmakokinetični parametri pomembno ne razlikujejo med slabimi in dobrimi presnavljalci substratov CYP2D6.

Izločanje

Netupitant

Po dajanju enkratnega odmerka zdravila Akynzeo se netupitant izloča iz telesa na multieksponentni način, z navideznim povprečnim razpolovnim časom izločanja 88 ur pri bolnikih z rakom. Ledvični očistek ni pomembna pot izločanja za entitete, povezane z netupitantom. Povprečna frakcija peroralnega odmerka netupitanta, ki se nespremenjena izloči v urin, je manj kot 1 %; v urinu so odkrili 3,95 %, v blatu pa 70,7 % radioaktivnega odmerka. Približno polovico radioaktivnosti, peroralno dane v obliki [14C]-netupitanta, so odkrili v urinu in blatu v 120 urah od odmerjanja. Ocenili so, da je izločanje prek obeh poti dokončano 29. do 30. dan po odmerjanju.

Fosnetupitant

Po intravenskem odmerku zdravila Akynzeo 235 mg/0,25 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje so se plazemske koncentracije fosnetupitanta zmanjševale v skladu z biekspontnim profilom. Trideset minut po koncu infuzije je bila povprečna koncentracija fosnetupitanta v plazmi manj kot 1 % C_{max} .

Palonosetron

Po dajanju enkratnega peroralnega 0,75 mg odmerka [14C]-palonosetrona šestim zdravim osebam se je 85 % do 93 % celotne radioaktivnosti izločilo v urin in 5 % do 8 % v blato. Količina palonosetrona, ki se je nespremenjen izločil v urin, je predstavljala približno 40 % danega odmerka. Pri zdravih osebah, ki so zaužile kapsule z 0,5 mg palonosetrona, je bil končen razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) palonosetrona 37 ± 12 ur (povprečje \pm SD), pri bolnikih z rakom pa je bil $t_{1/2}$ 48 ± 19 ur. Po enkratnem odmerku približno 0,75 mg intravenskega palonosetrona je bil celoten telesni očistek palonosetrona pri zdravih osebah 160 ± 35 ml/h/kg (povprečje \pm SD), ledvični očistek pa je bil $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Posebne populacije

Okvara jeter

Netupitant

Največje koncentracije in celotna izpostavljenost netupitantu so bile večje pri osebah z blago ($n = 8$), zmerno ($n = 8$) in hudo ($n = 2$) okvaro jeter v primerjavi z ujemajočimi se zdravimi osebami, čeprav je bila individualna variabilnost pri osebah z okvaro jeter in zdravih osebah izrazita. Izpostavljenost netupitantu (C_{\max} , AUC_{0-t} in $AUC_{0-\infty}$) v primerjavi z ujemajočimi se zdravimi osebami je bila za 11 %, 28 % oziroma 19 % večja pri osebah z blago okvaro jeter ter za 70 %, 88 % oziroma 143 % večja pri osebah z zmerno okvaro jeter. Zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Za bolnike s hudo okvaro jeter (stopnja ≥ 9 po lestvici Child-Pugh) je na voljo malo podatkov.

Palonosetron

Okvara jeter nima znatnega vpliva na celoten telesni očistek palonosetrona v primerjavi z zdravimi osebami. Čeprav sta končni razpolovni čas izločanja in povprečna sistemska izpostavljenost palonosetronu pri bolnikih s hudo okvaro jeter povečana, zaradi tega ni potrebna prilagoditev odmerka.

Okvara ledvic

Netupitant

Specifične študije za oceno netupitanta pri bolnikih z okvaro ledvic niso bile opravljene. V preskušanju ADME se je manj kot 5 % vsega z netupitantom povezanega materiala izločilo v urin in manj kot 1 % odmerka netupitanta se je nespremenjenega izločilo v urin, kar pomeni, da je akumulacija netupitanta ali presnovkov po enkratnem odmerku zanemarljiva. Poleg tega populacijska študija FK ni pokazala korelacije med FK parametri netupitanta in markerji disfunkcije ledvic.

Palonosetron

Blaga do zmerna okvara ledvic nima pomembnega vpliva na FK parametre palonosetrona. Celotna sistemska izpostavljenost intravenskemu palonosetronu je bila pri bolnikih s hudo okvaro približno 28 % večja kot pri zdravih osebah. V populacijski študiji FK so imeli bolniki z zmanjšanim očistkom kreatinina (CL_{CR}) tudi zmanjšan očistek palonosetrona, vendar pa to zmanjšanje ni povzročilo znatne spremembe izpostavljenosti palonosetronu.

Zato lahko zdravilo Akynzeo brez prilagoditve odmerka dajemo bolnikom z okvaro ledvic.

Niti netupitant niti palonosetron nista bila ocenjena pri bolnikih s končnim stadijem okvare ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Palonosetron

V predkliničnih študijah so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Predklinične študije kažejo, da lahko palonosetron le ob zelo visokih koncentracijah blokira ionske kanalčke, ki sodelujejo pri ventrikularni depolarizaciji in repolarizaciji, ter podaljša trajanje akcijskega potenciala. Po enomesečni študiji toksičnosti ponovljenih peroralnih odmerkov pri podganah je bila s palonosetronom povezana degeneracija semenskega epitelija. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Iz živalskih študij je na voljo le malo podatkov o prehajanju skozi placento (glejte poglavje 4.6). Palonosetron ni mutagen. Veliki odmerki palonosetrona (vsak odmerek je povzročil vsaj 15-krat večjo izpostavljenost od terapevtske izpostavljenosti pri človeku), ki so jih dve leti dajali vsak dan, so povzročili povečano stopnjo jetrnih tumorjev, endokrinih neoplazem (v ščitnici, hipofizi, trebušni slinavki ter sredici nadledvične žleze) in kožnih tumorjev pri podganah, ne pa pri miših. Mehanizmi v ozadju niso povsem razumljeni, vendar

pa zaradi velikih odmerkov in dejstva, da je zdravilo namenjeno za enkratno uporabo pri človeku, te ugotovitve ne veljajo za relevantne za klinično uporabo.

Netupitant in kombinacija s palonosetronom

V predkliničnih študijah na osnovi farmakologije varnosti ter toksičnosti enkratnih in ponavljajočih se odmerkov so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. Pri ponavljajočem se odmerjanju netupitanta pri podganah in psih so opazili fosfolipidozo (penasti makrofagi). Po obdobju okrevanja so bili učinki reverzibilni ali delno reverzibilni. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Predklinične študije kažejo, da lahko netupitant in njegovi presnovki ter kombinacija s palonosetronom le ob zelo visokih koncentracijah blokirajo ionske kanalčke, ki sodelujejo pri ventrikularni depolarizaciji in repolarizaciji, ter podaljšajo trajanje akcijskega potenciala. Študije razmnoževanja z netupitantom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost, kotitev ali postnatalni razvoj. Pri vsakodnevnom odmerjanju netupitanta pri kuncih v odmerkih 10 mg/kg/dan in več v obdobju organogeneze so opazili povečano incidenco fetalnih pozicijskih anomalij pri udih in stopalih, spojenih prsnic in ageneze pomožnega režnja pljučnega krila. V pilotni študiji iskanja razpona odmerka pri kuncih so pri štirih plodovih iz enega legla v skupini z odmerkom 30 mg/kg/dan opazili razcep neba, mikrooftalmijo in afakijo. Pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan. Podatkov iz živalskih študij z netupitantom o prehajanju skozi placento in laktaciji ni. Netupitant ni mutagen.

Fosnetupitant

Vsakodnevno intravensko dajanje fosnetupitanta podganam (v trikratniku humane AUC za netupitant ob priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se daje v vsakem ciklu kemoterapije) med obdobjem organogeneze, je povzročilo zapoznelo okostenitev sramnice. Pri vsakodnevnom dajanju do 13 mg/kg fosnetupitanta podganam (dvakratnik humane AUC za netupitant ob priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se daje v vsakem ciklu kemoterapije) niso ugotovili učinkov na razvoj zarodka in ploda. Zaradi omejenih podatkov o sistemski izpostavljenosti fosnetupitantu pri brejih podganah ni mogoče določiti primerjave izpostavljenosti fosnetupitantu pri podganah in ljudeh na podlagi AUC. Ugotovili so zvečanje resorpcije pri vsakodnevnom intravenskem dajanju fosnetupitanta v odmerku 6 mg/kg/dan in večjih odmerkih pri kuncih (devetkratnik humane AUC za fosnetupitant in 0,4-kratnik humane AUC za netupitant ob priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se daje v vsakem ciklu kemoterapije) med obdobjem organogeneze. Pri kuncih v odmerku 3 mg/kg/dan (5,4-kratnik humane AUC za fosnetupitant in 0,4-kratnik humane AUC za netupitant ob priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se daje v vsakem ciklu kemoterapije) niso ugotovili nikakršnih učinkov. Vsakodnevno intravensko dajanje 39 mg/kg fosnetupitanta podganam (trikratnik AUC za netupitant v priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se da z vsakim ciklom kemoterapije) med organogenezo in laktacijo je povzročilo manjšo telesno maso mladičev ob skotitvi in med dozorevanjem in zapoznel telesni razvoj (ločitev uhlja, odprtje oči in ločitev prepucija). Ti učinki so bili povezani s toksičnostjo za mater (zmanjšano naraščanje telesne mase in poraba hrane). Pri mladičih ali materah pri odmerku 13 mg/kg/dan (dvakratnik humane AUC za netupitant ob priporočenem enkratnem odmerku, ki naj se daje v vsakem ciklu kemoterapije) niso opazili nikakršnih učinkov.

Kombinacija fosnetupitant–palonosetron

Intravensko in intraarterijsko dajanje kuncem: kar se kliničnih znakov tiče, so ugotovili zelo neznamenit do blag eritem. Pri mikroskopski preiskavi niso opazili nikakršnih sprememb. Paravensko dajanje (nehotena klinična pot/napačen način dajanja) pri kuncih: kar se kliničnih znakov tiče, so ugotovili zelo neznamenit do blag eritem in zelo neznamenit edem. Pri mikroskopski preiskavi so poročali o kroničnem vnetju (od blagega do zmernega) in o epidermalni hiperplaziji (od minimalne do blage) dermisa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
dinatrijev edetat (E386)
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavanje pH)
klorovodikova kislina (E507) (1 M za uravnavanje pH)
voda

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Akynzeo koncentrat za raztopino za infundiranje je inkompatibilno z vsemi raztopinami, ki vsebujejo divalentne katione (npr. Ca^{2+} , Mg^{2+}), vključno s Hartmanovo raztopino in raztopino Ringerjevega laktata.

Zdravila Akynzeo koncentrat za raztopino za infundiranje ni dovoljeno infundirati hkrati ali v mešanici z drugimi intravenskimi učinkovinami, aditivi ali zdravili, če ni bila dokazana kompatibilnost. Če se isti intravenski sistem uporablja za zaporedno infuzijo več različnih zdravil, je treba sistem splakniti pred infuzijo in po infuziji zdravila Akynzeo z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Razredčeno raztopino shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Kemijsko, fizikalno in mikrobiološko stabilnost med uporabo po razredčenju so dokazali za 24 ur pri 25 °C. Za druge čase shranjevanja in razmere med uporabo je odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po razredčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Enoodmerne 20-mililitrske vialo iz stekla z 20-milimetrskimi gumijastimi zamaški in 20-milimetrskimi aluminijastimi prekrivnimi zaporkami.

Pakiranje z 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Akynzeo morate pred uporabo razredčiti.

Priprava zdravila Akynzeo

Korak 1	Aseptično pripravite infuzijsko vialo ali vrečko, napolnjeno s 30 ml 5-odstotne raztopine glukoze ali 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
Korak 2	Aseptično odstranite celotni volumen koncentrata iz vialo z zdravilom AKYNZEO in jo prenesite v infuzijsko vialo ali vrečko, ki vsebuje 30 ml 5-odstotne raztopine glukoze ali 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, tako da bo nastal skupni volumen 50 ml.

Korak 3	Pred dajanjem preglejte končno razredčeno raztopino glede delcev in obarvanosti. Zavržite vialo ali vrečko, če v njej vidite delce ali obarvanost.
---------	--

Zdravila Akynzeo ni dovoljeno redčiti ali mešati z raztopinami, za katere ni bila dokazana fizikalna in kemijska kompatibilnost (glejte poglavje 6.2).

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1001/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. maj 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 9. januar 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule
netupitant/palonosetron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 300 miligramov netupitanta in 0,5 miligramov palonosetrona (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo in sorbitol (E420). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

1 trda kapsula

4 x1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

akynzeo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule
netupitant/palonosetron

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Helsinn

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje fosnetupitant/palonosetron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 235 mg fosnetupitanta (v obliki klorida hidroklorida), kar ustreza 197,5 mg netupitanta, in 0,25 mg palonosetrona (v obliki hidroklorida).

Po rekonstituciji in razredčenju 1 ml raztopine vsebuje 4,7 mg fosnetupitanta, kar ustreza 3,95 mg netupitanta, in 0,005 mg palonosetrona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid in klorovodikovo kislino.
Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po rekonstituciji in razredčenju.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Po rekonstituciji in razredčenju: 24 ur pri temperaturi pod 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1001/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

VIALA

1. IME ZDRAVILA

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje fosnetupitant/palonosetron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 235 mg fosnetupitanta (v obliki klorida hidroklorida), kar ustreza 197,5 mg netupitanta, in 0,25 mg palonosetrona (v obliki hidroklorida).

Po rekonstituciji in razredčenju 1 ml raztopine vsebuje 4,7 mg fosnetupitanta, kar ustreza 3,95 mg netupitanta, in 0,005 mg palonosetrona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid in klorovodikovo kislino.
Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po rekonstituciji in razredčenju.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Po rekonstituciji in razredčenju: 24 ur pri temperaturi pod 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1001/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI****17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA****18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Akynzeo 235 mg/0,25 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje fosnetupitant/palonosetron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 20-mililitrska viala vsebuje 235 mg fosnetupitanta (v obliki klorida hidroklorida), kar ustreza 197,5 mg netupitanta, in 0,25 mg palonosetrona (v obliki hidroklorida).

En mililiter koncentrata za raztopino vsebuje 11,75 mg fosnetupitanta, kar ustreza 9,87 mg netupitanta, in 0,0125 mg palonosetrona.

Po razredčenju 1 ml raztopine vsebuje 4,7 mg fosnetupitanta, kar ustreza 3,95 mg netupitanta, in 0,005 mg palonosetrona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, klorovodikovo kislino in vodo.
Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po razredčenju.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju: 24 ur pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1001/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

VIALA

1. IME ZDRAVILA

Akynzeo 235 mg/0,25 mg **koncentrat** za raztopino za infundiranje fosnetupitant/palonosetron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 20-mililitrska viala vsebuje 235 mg fosnetupitanta (v obliki klorida hidroklorida), kar ustreza 197,5 mg netupitanta, in 0,25 mg palonosetrona (v obliki hidroklorida).
En ml koncentrata za raztopino vsebuje 11,75 mg fosnetupitanta, kar ustreza 9,87 mg netupitanta, in 0,0125 mg palonosetrona.

Po razredčenju 1 ml raztopine vsebuje 4,7 mg fosnetupitanta, kar ustreza 3,95 mg netupitanta, in 0,005 mg palonosetrona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi manitol, dinatrijev edetat, natrijev hidroksid, klorovodikovo kislino in vodo.
Za nadaljnje podatke glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Intravenska uporaba po razredčenju.
Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju: 24 ur pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1001/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Akynzeo 300 mg/0,5 mg trde kapsule netupitant/palonosetron

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Akynzeo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Akynzeo
3. Kako jemati zdravilo Akynzeo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Akynzeo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Akynzeo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Akynzeo

Zdravilo Akynzeo vsebuje dve zdravili (»učinkovini«), imenovani:

- netupitant,
- palonosetron.

Za kaj uporabljamo zdravilo Akynzeo

Zdravilo Akynzeo se uporablja pri odraslih ljudeh z rakom za preprečevanje občutka slabosti (navzee) ali bruhanja, ko prejemajo zdravljenje za raka, ki mu pravimo »kemoterapija«.

Kako deluje zdravilo Akynzeo

Zdravila za kemoterapijo lahko povzročijo, da telo izloča snovi, ki jima pravimo serotonin in snov P. To spodbuja center v možganih, ki je odgovoren za bruhanje, zaradi česar vam je lahko slabo ali bruhanje. Zdravili, ki ju vsebuje zdravilo Akynzeo, se pritrdita na receptorje v živčevju, prek katerih delujeta serotonin in snov P: netupitant (ki je antagonist receptorjev NK₁) zavira receptorje za snov P, palonosetron (ki je antagonist receptorjev 5-HT₃) pa zavira določene receptorje za serotonin. Na ta način zdravili preprečujeta delovanje snovi P in serotonina ter pomagata preprečiti spodbujanje centra za bruhanje in posledično slabost in bruhanje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Akynzeo

Ne jemljite zdravila Akynzeo:

- če ste alergični na netupitant ali palonosetron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se pred jemanjem tega zdravila posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro;
- če ste noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Akynzeo se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z jetri,
- če imate zaporo v črevesju ali pa ste že imeli težave z zaprtjem v preteklosti,
- če ste vi ali kateri od vaših bližnjih sorodnikov kadar koli imeli težavo s srcem, ki ji pravimo »podaljšanje intervala QT«,
- če imate katere koli druge težave s srcem,
- če so vam povedali, da imate neravnovesje mineralov (na primer kalija ali magnezija) v krvi, ki še ni urejeno.

Če za vas velja kar koli od zgoraj naštetega ali pa ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Akynzeo posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let, ne smejo jemati zdravila Akynzeo.

Druga zdravila in zdravilo Akynzeo

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebej opozorite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila za depresijo ali anksioznost, ki jim pravimo SSRI (selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina), kot so fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram ali escitalopram;
- zdravila za depresijo ali anksioznost, ki jim pravimo SNRI (zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina), kot sta venlafaksin ali duloksetin.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povejte tudi, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, saj bo zdravnik morda moral spremeniti odmere teh zdravil:

- zdravila, ki lahko povzročijo nenormalen srčni utrip, kot so amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin ali domperidon;
- zdravila z ozkim terapevtskim oknom, ki se presnavljajo predvsem preko CYP3A4, na primer ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin;
- nekatera zdravila za kemoterapijo, kot sta docetaksel ali etopozid;
- eritromicin za zdravljenje bakterijskih okužb;
- midazolam, ki je pomirjevalo, ki se uporablja za zdravljenje anksioznosti;
- deksametazon, ki se lahko uporablja za zdravljenje občutka slabosti in bruhanja;
- ketokonazol za zdravljenje Cushingovega sindroma;
- rifampicin za zdravljenje tuberkuloze (TB) in drugih okužb.

Če za vas velja kar koli od zgoraj naštetega ali pa ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Akynzeo posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ne vzemite zdravila Akynzeo, če ste noseči ali ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate kontracepcije.

Če jemljete zdravilo Akynzeo, ne smete dojiti, ker ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po jemanju zdravila Akynzeo boste morda čutili omotico ali utrujenost. Če se to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Akynzeo vsebuje saharozo, sorbitol (E420), natrij in lahko vsebuje sledi soje.

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

To zdravilo vsebuje 7 mg sorbitola (E420) na eno trdo kapsulo.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo lahko vsebuje sledi lecitina, ki je izdelan iz soje. Če ste alergični na arašide ali sojo, ne uporabljajte tega zdravila.

3. Kako jemati zdravilo Akynzeo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila vzeti

- Priporočeni odmerek je ena kapsula (ena kapsula vsebuje 300 mg netupitanta in 0,5 mg palonosetrona).
- Vzemite kapsulo približno 1 uro pred začetkom cikla kemoterapije.
- Zdravilo Akynzeo lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Zdravilo Akynzeo vzemite pred kemoterapijo za preprečevanje bruhanja in občutka slabosti. Zdravila Akynzeo ne vzemite v dneh po opravljeni kemoterapiji, razen če ste tik pred naslednjim načrtovanim ciklom kemoterapije.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Akynzeo, kot bi smeli

Običajen odmerek je 1 kapsula. Če mislite, da ste morda vzeli večji odmerek, kot bi smeli, to takoj povejte zdravniku. Simptomi prevelikega odmerka lahko vključujejo glavobol, omotico, zaprtje, tesnoba, palpitacije, evforično razpoloženje in bolečine v nogah.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Akynzeo

Če mislite, da ste pozabili vzeti svoj odmerek, to takoj povejte zdravniku.

Če ste prenehali jemati zdravilo Akynzeo

Zdravilo Akynzeo jemljete, da bi preprečili občutek slabosti in bruhanje, ko se zdravite s kemoterapijo. Če zdravila Akynzeo ne želite jemati, se o tem posvetujte z zdravnikom. Če se odločite, da zdravila Akynzeo (ali podobnega zdravila) ne boste jemali, bo kemoterapija pri vas verjetno povzročila občutek slabosti in bruhanje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nehajte jemati zdravilo Akynzeo in takoj povejte zdravniku, če opazite naslednji resni neželeni učinek, saj boste morda potrebovali nujno medicinsko pomoč:

Zelo redki: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 000 bolnikov

- resna alergijska reakcija; znaki vključujejo koprivnico, kožni izpuščaj, srbenje, težave z dihanjem ali požiranjem, otekanje ust, obraza, ustnic, jezika ali grla ter včasih tudi padec krvnega tlaka.

Drugi neželeni učinki

Povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- zaprtje,
- občutek utrujenosti.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- izpadanje las,
- izguba energije (občutek slabotnosti),
- zmanjšan apetit,
- visok krvni tlak,
- izbočen, srbeč izpuščaj na koži (koprivnica),
- težave z mišicami v srcu (kardiomiopatija),
- občutek vrtenja (vrtoglavica), občutek omotičnosti ali težave s spanjem (nespečnost);
- težave z želodcem, vključno z občutkom nelagodja v želodcu, občutkom napihnjenosti, slabostjo, bolečino, prebavnimi motnjami, kolcanjem, vetrovi ali drisko;
- visoke ravni določenih encimov, vključno z alkalno fosfatazo in jetrnimi transaminazami v krvi (vidne pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni kreatinina, ki je merilo delovanja ledvic (vidno pri krvnih preiskavah);
- težave v EKG (elektrokardiogramu) (ki jim pravimo 'podaljšanje intervala QT in PR', 'motnja prevajanja', 'tahikardija' in 'atrioventrikularni blok prve stopnje');
- nizke ravni »nevtrofilcev«, ki so vrsta belih krvničk, ki se borijo z okužbami (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni belih krvničk (vidno pri krvnih preiskavah).

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

- bolečina v hrbtu, bolečine v sklepih,
- občutek vročine, pordelost obraza ali drugih predelov kože (napad rdečice),
- srbeč kožni izpuščaj,
- občutek zaspanosti,
- težave s spanjem,
- zvonjenje v ušesu,
- bruhanje,
- nizek krvni tlak,
- bolečine v prsih (ki niso povezane s srcem),
- omltvičenost, zamegljen vid;
- nenaden živčni zlom, sprememba razpoloženja;
- okužba in vnetje sečnega mehurja (cistitis),
- hemoroidi (zlata žila),
- konjunktivitis (vrsta vnetja očesa),
- nizke ravni kalija (vidno pri krvnih preiskavah);
- spremembe (ali motnje) srčnega ritma,
- bolezen srčne zaklopke (popuščanje mitralne zaklopke),
- obložen jezik, težave s požiranjem, suha usta, kolcanje, nenormalen okus po jemanju zdravila;

- zmanjššan dotok krvi v srčno mišico (miokardna ishemija),
- visoke ravni kreatin fosfokinaze/kreatin fosfokinaze MB, kar kaže na nenadno zmanjšanje dotoka krvi v srčno mišico (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni troponina, kar kaže na nepravilno delovanje srčne mišice (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni pigmenta bilirubina, kar kaže na nepravilno delovanje jeter (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni mioglobina, kar kaže na poškodbo mišic (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni sečnine v krvi, kar kaže na moteno delovanje ledvic (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni »limfocitov«, ki so vrsta belih krvničk, ki telesu pomagajo pri boju z boleznijo (vidno pri krvnih preiskavah);
- nizke ravni belih krvničk (vidno pri krvnih preiskavah);
- težave v EKG (imenujejo se 'depresija segmenta ST', 'nenormalen segment ST-T', 'desnokračni/levokračni blok' in 'atrioventrikularni blok druge stopnje').

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Akynzeo

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Akynzeo

- Učinkovini sta palonosetron in netupitant. Ena trda kapsula vsebuje tri tablete (300 mg netupitanta) in eno mehko kapsulo (palonosetronijev klorid v količini, ki ustreza 0,5 miligramom palonosetrona).
- Druge sestavine so mikrokristalna celuloza (E460), estri saharoze in lavrinske kisline, povidon K-30, premrežen natrijev karmelozat, hidratirani koloidni silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat, magnezijev stearat, glicerol monokaprilat monokaprinat (tip I), glicerol, poligliceril oleat, prečiščena voda, butilhidroksianizol (E320), želatina, sorbitol (E420), 1,4 sorbitan, titanov dioksid (E171), glazura iz šelaka (delno estrificiranega), rumeni, rdeči in črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520).

To zdravilo vsebuje saharozo, sorbitol (E420), natrij ter lahko vsebuje sojo - za več informacij glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Akynzeo in vsebina pakiranja

Trde kapsule so neprozorne z belim telesom in pokrovčkom karamelne barve ter oznako »HE1«, odtisnjeno na telesu. Velikost pakiranja je 1 kapsula v aluminijastem pretisnem omotu ali 4 x 1 trda

kapsula v aluminijastih perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

България

Angelini Pharma Bulgaria EOOD

Тел.: +359 2 975 13 95

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

España

Immedica Pharma AB

Tel: + 34(0)9 373 70 164

France

Immedica Pharma France SARL

Tél: + 33(0)148 014 711

Hrvatska

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

Tel: +385 1 670 0750

Ireland

Chugai Pharma France

Tel: +33 1 79 36 36 18

Lietuva

Farma Mondo

Tel: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

Immedica Pharma AB

Tél/Tel: + 46(0)8 533 39 500

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: +36 1 336 1614

Malta

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

Nederland

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

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

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

Portugal

Immedica Pharma AB

Tel: + 46(0)8 533 39 500

România

Angelini Pharmaceuticals Romania Srl

Tel: +40 21 331 67 67

Slovenija

PharmaSwiss

Tel: +386 1 2364 700

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Akynzeo 235 mg/0,25 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje fosnetupitant/palonosetron

Preden vam dajo to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Akynzeo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Akynzeo
3. Kako se daje zdravilo Akynzeo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Akynzeo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Akynzeo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Akynzeo

Zdravilo Akynzeo vsebuje dve zdravili ('učinkovini'), imenovani:

- fosnetupitant,
- palonosetron.

Za kaj uporabljamo zdravilo Akynzeo

Zdravilo Akynzeo se uporablja pri odraslih ljudeh z rakom za preprečevanje občutka slabosti (navzee) ali bruhanja, ko prejemajo zdravljenje za raka, ki mu pravimo »kemoterapija«.

Kako deluje zdravilo Akynzeo

Zdravila za kemoterapijo lahko povzročijo, da telo izloča snovi, ki jima pravimo serotonin in snov P. To spodbuja center v možganih, ki je odgovoren za bruhanje, zaradi česar vam je lahko slabo ali bruhanje. Zdravila, ki ju vsebuje zdravilo Akynzeo, se pritrdita na receptorje v živčevju, prek katerih delujeta serotonin in snov P: fosnetupitant, ki se v vašem telesu spremeni v netupitant (ki je antagonist receptorjev NK₁) zavira receptorje za snov P, palonosetron (ki je antagonist receptorjev 5-HT₃) pa zavira določene receptorje za serotonin. Na ta način zdravila preprečujeta delovanje snovi P in serotonina ter pomagata preprečiti spodbujanje centra za bruhanje in posledično slabost in bruhanje.

2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Akynzeo

Zdravila Akynzeo vam ne smejo dati:

- če ste alergični na fosnetupitant, netupitant ali palonosetron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vam dajo to zdravilo;
- če ste noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vam dajo zdravilo Akynzeo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z jetri,

- če imate zaporo v črevesju ali pa ste že imeli težave z zaprtjem v preteklosti,
- če ste vi ali kateri od vaših bližnjih sorodnikov kadar koli imeli težavo s srcem, ki ji pravimo »podaljšanje intervala QT«,
- če imate katere koli druge težave s srcem,
- če so vam povedali, da imate neravnovesje mineralov (na primer kalija ali magnezija) v krvi, ki še ni urejeno.

Če za vas velja kar koli od zgoraj naštetega ali pa ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vam dajo zdravilo Akynzeo.

Otroci in mladostniki

Otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ni dovoljeno dati zdravila Akynzeo.

Druga zdravila in zdravilo Akynzeo

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebej opozorite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila za depresijo ali anksioznost, ki jim pravimo SSRI (selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina), kot so fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram ali escitalopram;
- zdravila za depresijo ali anksioznost, ki jim pravimo SNRI (zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina), kot sta venlafaksin ali duloksetin.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povejte tudi, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, saj bo zdravnik morda moral spremeniti odmerek teh zdravil:

- zdravila, ki lahko povzročijo nenormalen srčni utrip, kot so amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin ali domperidon;
- zdravila z ozkim terapevtskim območjem, ki se presnavljajo predvsem preko CYP3A4, na primer ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin;
- nekatera zdravila za kemoterapijo, kot sta docetaksel ali etopozid;
- eritromicin za zdravljenje bakterijskih okužb;
- midazolam, ki je pomirjevalo, ki se uporablja za zdravljenje anksioznosti;
- deksametazon, ki se lahko uporablja za zdravljenje občutka slabosti in bruhanja;
- ketokonazol za zdravljenje Cushingovega sindroma;
- rifampicin za zdravljenje tuberkuloze (TB) in drugih okužb.

Če za vas velja kar koli od zgoraj naštetega ali pa ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vam dajo zdravilo Akynzeo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vam dajo to zdravilo.

Zdravila Akynzeo vam ne smejo dati, če ste noseči ali ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate kontracepcije.

Če vam dajejo zdravilo Akynzeo, ne smete dojiti, ker ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ko vam bodo dali zdravilo Akynzeo, boste morda čutili omotico ali utrujenost. Če se to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Akynzeo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 24,8 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) na vialo. To je enako 1,24 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Po rekonstituciji in razredčenju z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje končna raztopina vsebuje približno 202 mg natrija na odmerek. To je enako 10,1 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo Akynzeo

Priporočeni odmerek zdravila Akynzeo je ena viala (ki vsebuje 235 mg fosnetupitanta in 0,25 mg palonosetrona) na dan 1 vaše kemoterapije.

- Prašek pred uporabo rekonstituirajo in razredčijo.
- Zdravilo Akynzeo vam bo dajal zdravnik ali medicinska sestra.
- Zdravilo Akynzeo se daje kot kapalna infuzija v veno (intravenska infuzija) okrog 30 minut, preden začnete svoje zdravljenje s kemoterapijo.

Zdravnik vam bo naročil, da jemljete tudi druga zdravila, vključno s kortikosteroidom (na primer deksametazonom), da se ne boste slabo počutili in vam ne bo slabo. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če vam prenehajo dajati zdravilo Akynzeo

Zdravilo Akynzeo vam dajejo, da bi preprečili siljenje na bruhanje in bruhanje, ko se zdravite s kemoterapijo. Če zdravila Akynzeo ne želite prejemati, se o tem posvetujte z zdravnikom. Če se odločite, da zdravila Akynzeo (ali podobnega zdravila) ne boste prejemali, bo kemoterapija pri vas verjetno povzročila siljenje na bruhanje in bruhanje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nehajte prejemati zdravilo Akynzeo in takoj povejte zdravniku, če opazite naslednji resni neželeni učinek, saj boste morda potrebovali nujno medicinsko pomoč:

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- resna alergijska reakcija - znaki vključujejo koprivnico, kožni izpuščaj, srbenje, težave z dihanjem ali požiranjem, otekanje ust, obraza, ustnic, jezika ali grla ter včasih tudi padec krvnega tlaka.

Drugi neželeni učinki

Povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- zaprtje,
- občutek utrujenosti.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- izpadanje las,
- izguba energije (občutek slabotnosti),

- zmanjšan apetit,
- visok krvni tlak,
- izbočen, srbeč izpuščaj na koži (koprivnica),
- težave z mišicami v srcu (kardiomiopatija),
- občutek vrtenja (vrtoглаvica), občutek omotičnosti ali težave s spanjem (nespečnost);
- težave z želodcem, vključno z občutkom nelagodja v želodcu, občutkom napihnjenosti, slabostjo, bolečino, prebavnimi motnjami, kolcanjem, vetrovi ali drisko;
- visoke ravni določenih encimov, vključno z alkalno fosfatazo in jetrnimi transaminazami v krvi (vidne pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni kreatinina, ki je merilo delovanja ledvic (vidno pri krvnih preiskavah);
- težave v EKG (elektrokardiogramu) (ki jim pravimo 'podaljšanje intervala QT in PR', 'motnja prevajanja', 'tahikardija' in 'atrioventrikularni blok prve stopnje');
- nizke ravni 'nevtrofilcev', ki so vrsta belih krvničk, ki se borijo z okužbami (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni belih krvničk (vidno pri krvnih preiskavah).

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- bolečina v hrbtu, bolečine v sklepih,
- občutek vročine, pordečitev obraza ali drugih predelov kože (napad rdečice),
- srbeč kožni izpuščaj,
- občutek zaspanosti,
- težave s spanjem,
- zvonjenje v ušesu,
- bruhanje,
- nizek krvni tlak,
- bolečine v prsih (ki niso povezane s srcem),
- omtvičenost, zamegljen vid;
- nenaden živčni zlom, sprememba razpoloženja;
- okužba in vnetje sečnega mehurja (cistitis),
- hemoroidi (zlata žila),
- konjunktivitis (vrsta vnetja očesa),
- nizke ravni kalija (vidno pri krvnih preiskavah);
- spremembe (ali motnje) srčnega ritma,
- bolezen srčne zaklopke (popuščanje mitralne zaklopke),
- obložen jezik, težave s požiranjem, suha usta, kolcanje, nenormalen okus po jemanju zdravila;
- zmanjšan dotok krvi v srčno mišico (miokardna ishemija),
- visoke ravni kreatin fosfokinaze/kreatin fosfokinaze MB, kar kaže na nenadno zmanjšanje dotoka krvi v srčno mišico (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni troponina, kar kaže na nepravilno delovanje srčne mišice (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni pigmenta bilirubina, kar kaže na nepravilno delovanje jeter (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni mioglobina, kar kaže na poškodbo mišic (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni sečnine v krvi, kar kaže na moteno delovanje ledvic (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni »limfocitov«, ki so vrsta belih krvničk, ki telesu pomagajo pri boju z boleznijo (vidno pri krvnih preiskavah);
- nizke ravni belih krvničk (vidno pri krvnih preiskavah);
- težave v EKG (imenujejo se 'depresija segmenta ST', 'nenormalen segment ST-T', 'desnokračni/levokračni blok' in 'atrioventrikularni blok druge stopnje').

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v**

Priloga V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Akynzeo

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Skupni čas od rekonstitucije do začetka infundiranja ne sme preseči 24 ur. Rekonstituirano raztopino in končno razredčeno raztopino shranjujte pri temperaturi pod 25°C.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Akynzeo

- Učinkovini sta fosnetupitant in palonosetron. Ena viala vsebuje 235 mg fosnetupitanta in 0,25 miligrama palonosetrona.
- Druge sestavine so manitol, dinatrijev edetat (E386), natrijev hidroksid (E524), razredčena klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH).

To zdravilo vsebuje natrij, za več informacij glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Akynzeo in vsebina pakiranja

Zdravilo Akynzeo prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je sterilen bel do belkast liofiliziran prašek, ki ga dobavljajo v pakiranjih po eno vialo iz stekla tipa I z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko. Ena viala vsebuje en odmerek.

Pakiranje z 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irski

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S
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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za rekonstitucijo in razredčenje zdravila AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Priprava zdravila Akynzeo

Korak 1	Aseptično injicirajte v vialo 20 ml 5-odstotne raztopine glukoze ali 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Zagotovite, da bo vehikel stekel v vialo po steni viala in ne v curku, da ne bo prišlo do penjenja. Vialo nežno sukajte 3 minute. Prašek se mora raztopiti, preden se raztopina razredči v infuzijski vrečki.
Korak 2	Aseptično pripravite infuzijsko vialo ali vrečko, napolnjeno s 30 ml 5-odstotne raztopine glukoze ali 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
Korak 3	Redčenje mora slediti takoj po rekonstituciji (v skladu s korakom 1). Aseptično odstranite celotni volumen rekonstituirane raztopine iz viala z zdravilom AKYNZEO in jo prenesite v infuzijsko vialo ali vrečko, ki vsebuje 30 ml 5-odstotne raztopine glukoze ali 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, tako da bo nastal skupni volumen 50 ml.
Korak 4	Nežno obračajte vialo ali vrečko, dokler se ne bo prašek popolnoma raztopil.
Korak 5	Pred dajanjem preglejte končno razredčeno raztopino glede delcev in obarvanosti. Zavržite vialo ali vrečko, če v njej vidite delce ali obarvanost.

Rekonstituirana in razredčena končna raztopina je stabilna 24 ur pri 25 °C.

Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede delcev in obarvanosti, kadar raztopina in vsebnik to omogočata.

Videz rekonstituirane raztopine je enak kot videz vehikla.

Morebitno preostalo raztopino in odpadni material zavržite. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravila ni dovoljeno rekonstituirati ali mešati z raztopinami, za katere ni bila dokazana fizikalna in kemijska kompatibilnost (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), poglavje 6.2).

Navodilo za uporabo

Akynzeo 235 mg/0,25 mg koncentrat za raztopino za infundiranje fosnetupitant/palonosetron

Preden vam dajo to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Akynzeo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Akynzeo
3. Kako se daje zdravilo Akynzeo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Akynzeo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Akynzeo in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Akynzeo

Zdravilo Akynzeo vsebuje dve zdravili ('učinkovini'), imenovani:

- fosnetupitant,
- palonosetron.

Za kaj uporabljamo zdravilo Akynzeo

Zdravilo Akynzeo se uporablja pri odraslih ljudeh z rakom za preprečevanje občutka slabosti (navzee) ali bruhanja, ko prejemajo zdravljenje za raka, ki mu pravimo »kemoterapija«.

Kako deluje zdravilo Akynzeo

Zdravila za kemoterapijo lahko povzročijo, da telo izloča snovi, ki jima pravimo serotonin in snov P. To spodbuja center v možganih, ki je odgovoren za bruhanje, zaradi česar vam je lahko slabo ali bruhanje. Zdravili, ki ju vsebuje zdravilo Akynzeo, se pritrdita na receptorje v živčevju, prek katerih delujeta serotonin in snov P: fosnetupitant, ki se v vašem telesu spremeni v netupitant (ki je antagonist receptorjev NK₁) zavira receptorje za snov P, palonosetron (ki je antagonist receptorjev 5-HT₃) pa zavira določene receptorje za serotonin. Na ta način zdravili preprečujeta delovanje snovi P in serotonina ter pomagata preprečiti spodbujanje centra za bruhanje in posledično slabost in bruhanje.

2. Kaj morate vedeti, preden vam bodo dali zdravilo Akynzeo

Zdravila Akynzeo vam ne smejo dati:

- če ste alergični na fosnetupitant, netupitant ali palonosetron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vam dajo to zdravilo;
- če ste noseči.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden vam dajo zdravilo Akynzeo, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate težave z jetri,

- če imate zaporo v črevesju ali pa ste že imeli težave z zaprtjem v preteklosti,
- če ste vi ali kateri od vaših bližnjih sorodnikov kadar koli imeli težavo s srcem, ki ji pravimo »podaljšanje intervala QT«,
- če imate katere koli druge težave s srcem,
- če so vam povedali, da imate neravnovesje mineralov (na primer kalija ali magnezija) v krvi, ki še ni urejeno.

Če za vas velja kar koli od zgoraj naštetega ali pa ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vam dajo zdravilo Akynzeo.

Otroci in mladostniki

Otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, ni dovoljeno dati zdravila Akynzeo.

Druga zdravila in zdravilo Akynzeo

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še posebej opozorite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila za depresijo ali anksioznost, ki jim pravimo SSRI (selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina), kot so fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram ali escitalopram;
- zdravila za depresijo ali anksioznost, ki jim pravimo SNRI (zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina), kot sta venlafaksin ali duloksetin.

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povejte tudi, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil, saj bo zdravnik morda moral spremeniti odmerek teh zdravil:

- zdravila, ki lahko povzročijo nenormalen srčni utrip, kot so amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin ali domperidon;
- zdravila z ozkim terapevtskim območjem, ki se presnavljajo predvsem preko CYP3A4, na primer ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin;
- nekatera zdravila za kemoterapijo, kot sta docetaksel ali etopozid;
- eritromicin za zdravljenje bakterijskih okužb;
- midazolam, ki je pomirjevalo, ki se uporablja za zdravljenje anksioznosti;
- deksametazon, ki se lahko uporablja za zdravljenje občutka slabosti in bruhanja;
- ketokonazol za zdravljenje Cushingovega sindroma;
- rifampicin za zdravljenje tuberkuloze (TB) in drugih okužb.

Če za vas velja kar koli od zgoraj naštetega ali pa ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden vam dajo zdravilo Akynzeo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vam dajo to zdravilo.

Zdravila Akynzeo vam ne smejo dati, če ste noseči ali ste ženska v rodni dobi in ne uporabljate kontracepcije.

Če vam dajejo zdravilo Akynzeo, ne smete dojiti, ker ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ko vam bodo dali zdravilo Akynzeo, boste morda čutili omotico ali utrujenost. Če se to zgodi, ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev.

Zdravilo Akynzeo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 24,4 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) na vialo. To je enako 1,22 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

Po razredčenju z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje končna raztopina vsebuje približno 202 mg natrija na odmerek. To je enako 10,1 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako se daje zdravilo Akynzeo

Priporočeni odmerek zdravila Akynzeo je ena viala (ki vsebuje 235 mg fosnetupitanta in 0,25 mg palonosetrona) na dan 1 vaše kemoterapije.

- Koncentrat pred uporabo razredčijo.
- Zdravilo Akynzeo vam bo dajal zdravnik ali medicinska sestra.
- Zdravilo Akynzeo se daje kot kapalna infuzija v veno (intravenska infuzija) okrog 30 minut, preden začnete svoje zdravljenje s kemoterapijo.

Zdravnik vam bo naročil, da jemljete tudi druga zdravila, vključno s kortikosteroidom (na primer deksametazonom), da se ne boste slabo počutili in vam ne bo slabo. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Če vam prenehajo dajati zdravilo Akynzeo

Zdravilo Akynzeo vam dajejo, da bi preprečili siljenje na bruhanje in bruhanje, ko se zdravite s kemoterapijo. Če zdravila Akynzeo ne želite prejemati, se o tem posvetujte z zdravnikom. Če se odločite, da zdravila Akynzeo (ali podobnega zdravila) ne boste prejemali, bo kemoterapija pri vas verjetno povzročila siljenje na bruhanje in bruhanje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nehajte prejemati zdravilo Akynzeo in takoj povejte zdravniku, če opazite naslednji resni neželeni učinek, saj boste morda potrebovali nujno medicinsko pomoč:

Zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- resna alergijska reakcija - znaki vključujejo koprivnico, kožni izpuščaj, srbenje, težave z dihanjem ali požiranjem, otekanje ust, obraza, ustnic, jezika ali grla ter včasih tudi padec krvnega tlaka.

Drugi neželeni učinki

Povejte zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- zaprtje,
- občutek utrujenosti.

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- izpadanje las,
- izguba energije (občutek slabotnosti),

- zmanjšan apetit,
- visok krvni tlak,
- izbočen, srbeč izpuščaj na koži (koprivnica),
- težave z mišicami v srcu (kardiomiopatija),
- občutek vrtenja (vrtoглаvica), občutek omotičnosti ali težave s spanjem (nespečnost);
- težave z želodcem, vključno z občutkom nelagodja v želodcu, občutkom napihnjenosti, slabostjo, bolečino, prebavnimi motnjami, kolcanjem, vetrovi ali drisko;
- visoke ravni določenih encimov, vključno z alkalno fosfatazo in jetrnimi transaminazami v krvi (vidne pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni kreatinina, ki je merilo delovanja ledvic (vidno pri krvnih preiskavah);
- težave v EKG (elektrokardiogramu) (ki jim pravimo 'podaljšanje intervala QT in PR', 'motnja prevajanja', 'tahikardija' in 'atrioventrikularni blok prve stopnje');
- nizke ravni 'nevtrofilcev', ki so vrsta belih krvničk, ki se borijo z okužbami (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni belih krvničk (vidno pri krvnih preiskavah).

Redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- bolečina v hrbtu, bolečine v sklepih,
- občutek vročine, pordečitev obraza ali drugih predelov kože (napad rdečice),
- srbeč kožni izpuščaj,
- občutek zaspanosti,
- težave s spanjem,
- zvonjenje v ušesu,
- bruhanje,
- nizek krvni tlak,
- bolečine v prsih (ki niso povezane s srcem),
- omtvičenost, zamegljen vid;
- nenaden živčni zlom, sprememba razpoloženja;
- okužba in vnetje sečnega mehurja (cistitis),
- hemoroidi (zlata žila),
- konjunktivitis (vrsta vnetja očesa),
- nizke ravni kalija (vidno pri krvnih preiskavah);
- spremembe (ali motnje) srčnega ritma,
- bolezen srčne zaklopke (popuščanje mitralne zaklopke),
- obložen jezik, težave s požiranjem, suha usta, kolcanje, nenormalen okus po jemanju zdravila;
- zmanjšan dotok krvi v srčno mišico (miokardna ishemija),
- visoke ravni kreatin fosfokinaze/kreatin fosfokinaze MB, kar kaže na nenadno zmanjšanje dotoka krvi v srčno mišico (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni troponina, kar kaže na nepravilno delovanje srčne mišice (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni pigmenta bilirubina, kar kaže na nepravilno delovanje jeter (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni mioglobina, kar kaže na poškodbo mišic (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni sečnine v krvi, kar kaže na moteno delovanje ledvic (vidno pri krvnih preiskavah);
- visoke ravni »limfocitov«, ki so vrsta belih krvničk, ki telesu pomagajo pri boju z boleznijo (vidno pri krvnih preiskavah);
- nizke ravni belih krvničk (vidno pri krvnih preiskavah);
- težave v EKG (imenujejo se 'depresija segmenta ST', 'nenormalen segment ST-T', 'desnokračni/levokračni blok' in 'atrioventrikularni blok druge stopnje').

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v**

[Priloga V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Akynzeo

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Skupni čas od razredčenja do začetka infundiranja ne sme preseči 24 ur. Razredčeno raztopino shranjujte pri temperaturi pod 25°C.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Akynzeo

- Učinkovini sta fosnetupitant in palonosetron. Ena viala vsebuje 235 mg fosnetupitanta in 0,25 miligrama palonosetrona.
- Druge sestavine so manitol, dinatrijev edetat (E386), natrijev hidroksid (E524), razredčena klorovodikova kislina (E507) (za uravnavanje pH) in voda.

To zdravilo vsebuje natrij, za več informacij glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Akynzeo in vsebina pakiranja

Zdravilo Akynzeo koncentrat za raztopino za infundiranje je sterilna, bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina, ki jo dobavljajo v pakiranjih z eno vialo iz stekla tipa I s klorobutilnim silikoniziranim gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, ki vsebuje enkratno 20-mililitrski odmerek. Ena viala vsebuje en odmerek.

Pakiranje z 1 vialo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 39500

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
Farma Mondo
Tel: + 370 698 36600

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za razredčenje zdravila AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Priprava zdravila Akynzeo

Korak 1	Aseptično pripravite infuzijsko vialo ali vrečko, napolnjeno s 30 ml 5-odstotne raztopine glukoze ali 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje.
Korak 2	Aseptično odstranite celotni volumen koncentrata iz vialo z zdravilom AKYNZEO in jo prenesite v infuzijsko vialo ali vrečko, ki vsebuje 30 ml 5-odstotne raztopine glukoze ali 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, tako da bo nastal skupni volumen 50 ml.
Korak 3	Pred dajanjem preglejte končno razredčeno raztopino glede delcev in obarvanosti. Zavržite vialo ali vrečko, če v njej vidite delce ali obarvanost.

Razredčena končna raztopina je stabilna 24 ur pri 25 °C.

Parenteralna zdravila je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede delcev in obarvanosti, kadar raztopina in vsebnik to omogočata.

Videz razredčene raztopine je enak kot videz vehikla.

Morebitno preostalo raztopino in odpadni material zavržite. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravila ni dovoljeno redčiti ali mešati z raztopinami, za katere ni bila dokazana fizikalna in kemijska kompatibilnost (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC), poglavje 6.2).