

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 300 mg netupitanta i 0,5 mg palonozetrona u obliku palonozetronklorida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Jedna kapsula sadrži 7 mg sorbitola i 20 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Neprozirna želatinska kapsula veličine "0" (duljina 21,7 mm), s bijelim tijelom i kapičom boje karamele i oznakom "HE1" otisnutom na tijelu. Tvrda kapsula napunjena je s tri tablete i jednom mekom kapsulom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Akynzeo je indiciran u odraslih za:

- sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom protiv raka na bazi cisplatina
- sprječavanje akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenom kemoterapijom protiv raka.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Jednu kapsulu od 300 mg / 0,5 mg treba primijeniti otprilike jedan sat prije početka svakog ciklusa kemoterapije.

Kad se primjenjuje istovremeno s Akynzeom, preporučena doza peroralnog deksametazona treba biti snižena za približno 50% (vidjeti dio 4.5 i raspored primjene u kliničkim ispitivanjima u dijelu 5.1).

Starije osobe

U bolesnika starije dobi nije potrebna prilagodba doze. Potreban je oprez kada se ovaj lijek primjenjuje u bolesnika starijih od 75 godina zbog dugog poluvijeka djelatnih tvari i ograničenog iskustva s tom populacijom.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Akynzea u pedijatrijskoj populaciji nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u djece.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu. Izlučivanje netupitanta putem bubrega je zanemarivo. Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Ukupna sistemska izloženost intravenskom palonozetronu povećala se za približno 28% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Farmakokinetika palonozetrona ili netupitanta nije ispitana u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega kojima je potrebna hemodijaliza, te nema podataka o djelotvornosti ili sigurnosti Akynzea u tih bolesnika. Stoga treba izbjegavati primjenu u tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat 5-8). Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat ≥ 9) postoje ograničeni podaci. Budući da se primjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre može povezati s povećanom izloženosti netupitantu, Akynzeo se u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tvrdu kapsulu treba progutati cijelu.
Može se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Trudnoća (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Konstipacija

Budući da palonozetron može produljiti vrijeme prolaska stolice kroz debelo crijevo, bolesnike s anamnezom konstipacije ili znakovima subakutne crijevne opstrukcije treba nakon primjene nadzirati. Povezano s primjenom palonozetrona u dozi od 0,75 mg, zabilježeni su slučajevi konstipacije s fekalnom impakcijom koji su zahtijevali hospitalizaciju.

Serotoninski sindrom

Bilo je izvješća o serotoninskom sindromu uz primjenu antagonista 5-HT₃, bilo samih ili u kombinaciji s drugim serotoninergičnim lijekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI)). Savjetuje se odgovarajuće promatranje bolesnika zbog simptoma sličnih serotoninskom sindromu.

Produljenje QT intervala

EKG ispitivanje provedeno je u zdravih odraslih dobrovoljaca, muškaraca i žena, s peroralnim netupitantom u dozi od 200 ili 600 mg primijenjeno u kombinaciji s peroralnim palonozetronom od 0,5 odnosno 1,5 mg. Ispitivanje nije dokazalo klinički važne učinke na EKG parametre: najveća točkovna procjena QTc intervala korigiranog za placebo i početnu vrijednost bila je 7,0 ms (gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti 8,8 ms), opažena 16 sati nakon primjene

supraterapijskih doza (600 mg netupitanta i 1,5 mg palonozetrona). Gornja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti točkovne procjene QTc intervala korigiranog za placebo i početnu vrijednost bila je neprekidno unutar 10 ms u svim vremenskim točkama tijekom 2 dana poslije primjene ispitivanog lijeka.

Međutim, budući da Akynzeo sadrži antagonist receptora 5-HT₃, potreban je oprez kad se istovremeno primjenjuju lijekovi koji produljuju QT interval ili u bolesnika koji imaju ili u kojih bi se moglo razviti produljenje QT intervala. Ova stanja uključuju bolesnike s osobnom ili obiteljskom anamnezom produljenog QT intervala, poremećajem elektrolita, kongestivnim zatajenjem srca, bradiaritmijom, poremećajima provodljivosti te u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili druge lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili poremećaja elektrolita. Prije primjene potrebno je korigirati hipokalemiju i hipomagnezemiju.

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati za sprječavanje mučnine i povraćanja u dane nakon kemoterapije ako to nije povezano s primjenom druge kemoterapije.

Ne smije se primjenjivati za liječenje mučnine i povraćanja nakon kemoterapije.

Potreban je oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre jer su podaci u tih bolesnika ograničeni.

Ovaj lijek treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji istovremeno peroralno primaju djelatne tvari koje se metaboliziraju primarno putem CYP3A4 te imaju usku terapijsku širinu, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil i kinidin (vidjeti dio 4.5).

Kemoterapijski lijekovi koji su supstrati za CYP3A4

Netupitanti su umjereni inhibitori CYP3A4 i mogu povećati izloženost kemoterapijskim lijekovima koji su supstrati za CYP3A4, npr. docetaksel (vidjeti dio 4.5). Stoga je bolesnike potrebno nadzirati zbog povećane toksičnosti kemoterapijskih lijekova koji su supstrati za CYP3A4, uključujući irinotekan. Nadalje, netupitanti mogu također utjecati na djelotvornost kemoterapijskih lijekova kojima je potrebna metabolička aktivacija pomoću izoenzima CYP3A4.

Pomoćne tvari

Akynzeo sadrži sorbitol i saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze, malapsorpcije glukoze-galaktoze ili nedostatka saharoza-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek može također sadržavati u tragovima lecitin dobiven od soje. Stoga bolesnike za koje se zna da su preosjetljivi na kikiriki ili soju treba pomno nadzirati zbog znakova alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kada se Akynzeo uzima istovremeno s drugim inhibitorom CYP3A4, koncentracije netupitanta u plazmi mogu biti povišene. Kada se Akynzeo uzima istovremeno s lijekovima koji induciraju aktivnost CYP3A4, koncentracije netupitanta u plazmi mogu biti snižene, a to može rezultirati smanjenom djelotvornošću. Ovaj lijek može povećati plazmatske koncentracije istovremeno primjenjivanih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4.

U ljudi, netupitanti se eliminiraju uglavnom metabolizmom u jetri posredovanim pomoću CYP3A4 uz minimalno izlučivanje putem bubrega. U dozi od 300 mg netupitanti su u ljudi supstrati i umjereni inhibitori CYP3A4. Palonozetron se iz tijela eliminira i izlučivanjem putem bubrega i metaboličkim putevima, s tim da kod izlučivanja metaboličkim putevima posreduje više enzima CYP-a.

Palonozetron se uglavnom metabolizira putem CYP2D6, uz manji doprinos izoenzima CYP3A4 i CYP1A2. Na temelju ispitivanja *in vitro*, palonozetron ne inhibira niti ne inducira izoenzime citokroma P450 u klinički važnim koncentracijama.

Interakcija između peroralnog netupitanta i peroralnog palonozetrona:

Između peroralnog netupitanta i peroralnog palonozetrona nisu opažene klinički važne farmakokinetičke interakcije.

Interakcija sa supstratima izoenzima CYP3A4:

Deksametazon

Istovremena primjena jedne doze netupitanta od 300 mg s režimom deksametazona (20 mg 1. dana, a zatim 8 mg dvaput na dan od 2. do 4. dana) značajno je povećala izloženost deksametazonu na način ovisan o vremenu i dozi. Kod istovremene primjene netupitanta od 300 mg, vrijednosti AUC_{0-24} (1. dan), AUC_{24-36} (2. dan) i AUC_{84-108} te $AUC_{84-\infty}$ (4. dan) deksametazona povećale su se 2,4 puta. Kada se davao u kombinaciji s deksametazonom, farmakokinetički profil netupitanta bio je nepromijenjen.

S obzirom na to, doza peroralnog deksametazona treba biti smanjena za otprilike 50% kada se primjenjuje istovremeno s Akynzeom (vidjeti dio 4.2).

Kemoterapijski lijekovi (docetaksel, etopozid, ciklofosfamid)

Kod istovremene primjene s Akynzeom, izloženost docetakselu povećala se 37%, a etopozidu 21%. Takav učinak nije opažen s ciklofosfamidom nakon istovremene primjene s netupitantom.

Oralna kontracepcija

Kad se Akynzeo davao s jednom peroralnom dozom od 60 µg etinilestradiola i 300 µg levonorgestrela nije imao značajan učinak na AUC etinilestradiola i povećao je AUC levonorgestrela za 1,4 puta; klinički učinci na djelotvornost hormonskih kontraceptiva nisu vjerojatni. Nisu opažene značajne promjene farmakokinetike netupitanta i palonozetrona.

Eritromicin i midazolam

Izloženost eritromicinu povećala se približno 1,3 puta, a midazolamu 2,4 puta kada je svaki od njih primijenjen istovremeno s netupitantom. Ti se učinci nisu smatrali klinički značajnima. Kod istovremene primjene bilo midazolama bilo eritromicina, farmakokinetički profil netupitanta ostao je nepromijenjen. Mogući učinci povećanih plazmatskih koncentracija midazolama ili drugih benzodiazepina metaboliziranih putem CYP3A4 (alprazolam, triazolam) moraju se uzeti u obzir kada se te djelatne tvari primjenjuju istovremeno s Akynzeom.

Serotonergički lijekovi (npr. SSRI i SNRI)

Bilo je izvješća o serotoninском sindromu nakon istovremene primjene antagonista 5-HT₃ i drugih serotonergičnih lijekova (uključujući SSRI i SNRI) (vidjeti dio 4.4).

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku Akynzea

Netupitant se metabolizira uglavnom putem CYP3A4; stoga istovremena primjena s lijekovima koji inhibiraju ili induciraju aktivnost CYP3A4 može utjecati na koncentraciju netupitanta u plazmi. Zbog toga istovremenoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom) treba pristupiti oprezno, a istovremenu primjenu s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicinom) treba izbjegavati.

Učinak ketokonazola i rifampicina

Primjena ketokonazola, inhibitora CYP3A4, s Akynzeom povećala je AUC netupitanta 1,8 puta, a C_{max} 1,3 puta u usporedbi s primjenom samog Akynzea. Istovremena primjena ketokonazola nije utjecala na farmakokinetiku palonozetrona.

Primjena rifampicina, induktora CYP3A4, sa samim Akynzeom smanjila je AUC netupitanta 5,2 puta, a C_{max} 2,6 puta. Istovremena primjena rifampicina nije utjecala na farmakokinetiku palonozetrona. Stoga istovremenoj primjeni s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom) treba pristupiti oprezno, a istovremenu primjenu s jakim induktorima (npr. rifampicinom) treba izbjegavati.

Dodatne interakcije

Nije vjerojatna interakcija između Akynzea i lijekova koji su supstrati P-gp-a. Netupitant nije supstrat za P-gp. Kada se netupitant primjenjivao 8. dana u 12-dnevnom režimu digoksina, nisu opažene promjene u farmakokinetici digoksina.

Nije vjerojatno da će netupitant i njegovi metaboliti inhibirati efluksni prijenosnik BCRP i izoenzim glukuronidacije UGT2B7 i, ako se to dogodi, od male je kliničke značajnosti.

In vitro podaci pokazuju da netupitant inhibira UGT2B7, no veličina takvog učinka nije ustanovljena u kliničkom okruženju. Preporučuje se oprez kada se netupitant kombinira s peroralnim supstratom ovoga enzima (npr. zidovudinom, valproatnom kiselinom, morfinom).

In vitro podaci upućuju na to da netupitant inhibira efluks prijenosnika BCRP. Klinička značajnost toga učinka nije ustanovljena.

In vitro podaci pokazuju da je netupitant inhibitor P-gp-a. Prema ispitivanju provedenom u zdravih dobrovoljaca, netupitant ne utječe na izloženost digoksinu, supstratu P-gp-a, ali povećava njegov C_{max} za 1,09 puta [90% CI 0,9-1,31]. Nije isključeno da ovaj učinak možda bude i izraženiji, a time i klinički značajan u bolesnika s rakom, a osobito onih s poremećenom funkcijom bubrega. Stoga se preporučuje oprez kada se netupitant kombinira s digoksinom ili s drugim supstratima P-gp-a kao što su dabigatran ili kolhicin.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/ kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi ne smiju biti trudne ili zatrudnjeti dok se liječe Akynzeom. Prije liječenja, svim ženama koje nisu u menopauzi treba provesti test na trudnoću. Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom terapije i još do mjesec dana nakon liječenja ovim lijekom.

Trudnoća

Netupitant

Nema podataka o primjeni netupitanta u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, uključujući teratogene učinke u kunića bez granice sigurnosti (vidjeti dio 5.3).

Palonosetron

Nema podataka o primjeni palonosetrona u trudnica. Podaci dobiveni na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak palonosetrona na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Akynzeo je kontraindiciran tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se palonosetron ili netupitant u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Akynzeo se ne smije primjenjivati u razdoblju dojenja. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja Akynzeom i još 1mjesec nakon zadnje doze.

Plodnost

Netupitant

U ispitivanjima na životinjama nije opažen učinak na plodnost.

Palonosetron

U ispitivanju na štakorima opažena je degeneracija sjemenskog epitela (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Akynzeo umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Budući da može izazvati omaglicu, somnolenciju ili umor, bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima niti ne rukuju strojevima ako im se pojave takvi simptomi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Česte nuspojave zabilježene uz Akynzeo bile su glavobolja (3,6%), konstipacija (3,0%) i umor (1,2%). Nijedan od tih događaja nije bio ozbiljan.

Tablični popis nuspojava

Sigurnosni profil Akynzea procijenjen je u 1169 bolesnika s rakom, koji su u tri dvostruko slijepa ispitivanja s aktivnom kontrolom primili najmanje jedan ciklus visoko emetogene ili umjereno emetogene kemoterapije protiv raka. Nuspojave za koje je zabilježena veća incidencija uz Akynzeo nego uz samo peroralni palonozetron u dozi od 0,5 mg navedene su niže prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalosti su klasificirane prema sljedećem dogovoru:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava

Klasifikacija organskih sustava	Česte nuspojave	Manje česte nuspojave	Rijetke nuspojave
<i>Infekcije i infestacije</i>			cistitis
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>		neutropenija	leukopenija
		leukocitoza	limfocitoza
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		oslabljen apetit	hipokalemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		nesanica	akutna psihoza
			promijenjeno raspoloženje
			poremećaj spavanja
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	glavobolja	omaglica	hipoestezija
<i>Poremećaji oka</i>			konjunktivitis
			zamućen vid
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>		vrtočavica	
<i>Srčani poremećaji</i>		atrioventrikularni blok prvog stupnja	aritmija
		kardiomiopatija	atrioventrikularni blok drugog stupnja
		poremećaj provodljivosti	blok grane snopa
			insuficijencija mitralnog zaliska
			ishemija miokarda
		ventrikularne ekstrasistole	
<i>Krvožilni poremećaji</i>		hipertenzija	hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>		štucanje	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	konstipacija	bol u abdomenu	disfagija
		proljevi	obložen jezik
		dispepsija	
		flatulencija	
		mučnina	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		alopecija	
		urtikarija	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			bol u leđima
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	umor	astenija	osjećaj vrućine
			nekardijalni bol u prsištu
			nenormalan okus lijeka
<i>Pretrage</i>		povišene transaminaze u jetri	povišen bilirubin u krvi
		povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena kreatinfosfokinaza MB u krvi
		povišen kreatinin u krvi	depresija ST segmenta u elektrokardiogramu
		produljen QT u elektrokardiogramu	nepravilan ST-T segment u elektrokardiogramu
			povišen troponin

Opis odabranih nuspojava

Nema čestih nuspojava koje se mogu pripisati netupitantu, novom sastojku fiksne kombinacije, jer je njihova učestalost bila slična onoj uz primjenu samo peroralnog palonozetrona. Osim toga, oticanje očiju, dispneja i mijalgija zabilježene su kao nuspojave peroralnog palonozetrona, ali nisu opažene tijekom razvoja lijeka Akynzeo. Sve ove nuspojave bile su manje česte.

Vrlo rijetki slučajevi anafilaksije, anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcija i šoka zabilježeni su tijekom upotrebe intravenskog palonozetrona nakon stavljanja lijeka na tržište.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka **putem nacionalnog sustava prijave nuspojave navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju predoziranja Akynzeom. U kliničkim ispitivanjima primjenjivan je netupitant u dozama do 600 mg i palonozetron u dozama do 6 mg bez ikakvih razloga za zabrinutost glede sigurnosti. U slučaju predoziranja, primjenu lijeka treba prekinuti i pristupiti općem potpornom liječenju uz praćenje. Zbog antimetičkog djelovanja netupitanta i palonozetrona, emeza potaknuta lijekom možda ne bude učinkovita. Nisu provedena ispitivanja uklanjanja dijalizom. Međutim, zbog velikog volumena distribucije palonozetrona i netupitanta, nije vjerojatno da je dijaliza učinkoviti način liječenja predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i lijekovi protiv mučnine, antagonisti serotonina (5-HT₃) ATK oznaka: A04AA55

Mehanizam djelovanja

Netupitant je selektivni antagonist receptora tvari P/ neurokinina 1 (NK₁) u ljudi.

Palonozetron je antagonist receptora 5-HT₃, koji ima veliki afinitet vezanja za taj receptor, a mali ili nikakav afinitet za druge receptore. Kemoterapijske tvari uzrokuju mučninu i povraćanje stimulacijom otpuštanja serotonina iz enterokromafinih stanica tankog crijeva. Serotonin zatim aktivira receptore 5-HT₃ smještene na vagusnim aferentnim vlaknima, čime se pobuđuje refleks povraćanja.

Odgodena emeza povezana je s djelovanjem tvari P koja aktivira receptore neurokinina 1 (NK₁) iz obitelji tahikinina (široko rasprostranjeni u središnjem i perifernom živčanom sustavu). Kako su pokazala ispitivanja *in vitro* i *in vivo*, netupitant inhibira odgovore posredovane putem tvari P.

Pokazalo se da netupitant, nakon primjene u dozi od 300 mg, prolazi krvno-moždanu barijeru uz potpunost receptora NK₁ od 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% i 76,0% u strijatumu u 6., 24., 48., 72. odnosno 96. satu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dva zasebna ključna ispitivanja, pokazalo se da peroralna primjena Akynzea u kombinaciji s deksametazonom sprječava akutnu i odgođenu mučninu i povraćanje povezane s visoko i umjereno emetogenom kemoterapijom protiv raka.

Ispitivanje visoko emetogene kemoterapije (HEC)

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, kontroliranom kliničkom ispitivanju sa 694 bolesnika u usporednim skupinama, uspoređena je djelotvornost i sigurnost jednostrukih doza peroralnog netupitanta u kombinaciji s peroralnim palonozetronom i jedne peroralne doze palonozetrona, u bolesnika s rakom na kemoterapijskom protokolu s cisplatinom (medijan doze = 75 mg/m²). Djelotvornost Akynzea procijenjena je u 135 bolesnika koji su primili jednu peroralnu dozu (netupitant 300 mg i palonozetron 0,5 mg) te 136 bolesnika koji su primili samo peroralni palonozetron u dozi od 0,5 mg.

U tablici ispod prikazani su terapijski režimi skupina koje su primale Akynzeo i palonozetron 0,5 mg.

Režim liječenja peroralnim antiemetocima – ispitivanje visoko emetogene kemoterapije (HEC)

Režim liječenja	1. dan	Od 2. do 4. dana
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg + palonozetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	deksametazon 8 mg jedanput na dan
Palonozetron	palonozetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	deksametazon 8 mg dvaput na dan

Primarni ishod djelotvornosti bila je stopa potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR) (definiran kao stanje bez emetičkih epizoda, bez simptomatske terapije) unutar 120 sati (cijela faza) nakon početka primjene visoko emetogene kemoterapije.

Ključni rezultati iz ovog ispitivanja sažeto su prikazani u tablici ispod.

Udio bolesnika koji su primali kemoterapiju cisplatinom u kojih je postignut odgovor, prema terapijskoj skupini i fazi

	Akynzeo N = 135 %	Palonozetron 0,5 mg N = 136 %	p-vrijednost
Primarni ishod			
Potpuni odgovor Cijela faza [§]	89,6	76,5	0,004
Glavni sekundarni ishodi			
Potpuni odgovor			
Akutna faza [‡]	98,5	89,7	0,007
Odgođena faza [†]	90,4	80,1	0,018
Bez emeze			
Akutna faza	98,5	89,7	0,007
Odgođena faza	91,9	80,1	0,006
Cijela faza	91,1	76,5	0,001

	Akynzeo N = 135 %	Palonozetron 0,5 mg N = 136 %	p-vrijednost
Bez značajne mučnine			
Akutna faza	98,5	93,4	0,050
Odgođena faza	90,4	80,9	0,004
Cijela faza	89,6	79,4	0,021

* Akutna faza: od 0 do 24 sata poslije terapije cisplatinom.

† Odgođena faza: od 25 do 120 sati poslije terapije cisplatinom.

§ Cijela faza: od 0 do 120 sati poslije terapije cisplatinom.

Ispitivanje umjereno emetogene kemoterapije (MEC)

U multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju superiornosti na usporednim skupinama s aktivnom kontrolom, djelotvornost i sigurnost jedne peroralne doze Akynzea uspoređena je s jednom peroralnom dozom palonozetrona od 0,5 mg u bolesnika s rakom, za koje je bio planiran prvi ciklus protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom za liječenje solidnog zloćudnog tumora. U vrijeme provedbe ispitivanja, kemoterapijski protokoli koji su sadržavali antraciklin i ciklofosfamid smatrali su se umjereno emetogenim. Novijim smjernicama ovi su protokoli promijenjeni u visoko emetogene.

Svi bolesnici primili su jednu peroralnu dozu deksametazona.

Režim liječenja peroralnim antiemetičima – ispitivanje umjereno emetogene kemoterapije (MEC)

Režim liječenja	1. dan	Od 2. do 3. dana
Akynzeo	Akynzeo (netupitant 300 mg palonozetron 0,5 mg) deksametazon 12 mg	bez antiemetičkog liječenja
Palonozetron	palonozetron 0,5 mg deksametazon 20 mg	bez antiemetičkog liječenja

Nakon završetka 1. ciklusa, bolesnici su mogli izabrati da sudjeluju u produžetku od nekoliko ciklusa, s tim da primaju istu terapiju koja im je dodijeljena u 1. ciklusu. Nije bilo unaprijed određene granice u broju ponavljanih uzastopnih ciklusa za bilo kojeg bolesnika. Ispitivani lijek primilo je ukupno 1450 bolesnika (Akynzeo n = 725; palonozetron n = 725). Od njih, 1438 bolesnika (98,8%) završilo je 1. ciklus, a 1286 bolesnika (88,4%) nastavilo je liječenje u produžetku od više ciklusa. Ukupno 907 bolesnika (62,3%) završilo je produžetak ispitivanja od više ciklusa, do najviše osam ciklusa liječenja.

Ukupno 724 bolesnika (99,9%) liječeno je ciklofosfamidom. Svi bolesnici bili su dodatno liječeni ili doksorubicinom (68,0%) ili epirubicinom (32,0%).

Primarni ishod djelotvornosti bila je stopa potpunog odgovora u odgođenoj fazi, 25 – 120 sati nakon početka primjene kemoterapije.

Ključni rezultati iz ovog ispitivanja sažeto su prikazani u tablici ispod.

Udio bolesnika koji su primali kemoterapiju antraciklinom i ciklofosfamidom u kojih je postignut odgovor, po terapijskoj skupini i fazi – 1. ciklus

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetron 0,5 mg N = 725 %	p-vrijednost*
Primarni ishod			
Potpuni odgovor			
Odgodena faza [†]	76,9	69,5	0,001
Glavni sekundarni ishodi			
Potpuni odgovor			
Akutna faza [‡]	88,4	85,0	0,047
Cijela faza [§]	74,3	66,6	0,001
Bez emeze			
Akutna faza	90,9	87,3	0,025
Odgodena faza	81,8	75,6	0,004
Cijela faza	79,8	72,1	<0,001
Bez značajne mučnine			
Akutna faza	87,3	87,9	nije značajno
Odgodena faza	76,9	71,3	0,014
Cijela faza	74,6	69,1	0,020

* p-vrijednost iz Cochran-Mantel-Haenszelova testa, stratificirana prema dobnoj skupini i regiji.

[‡] Akutna faza: od 0 do 24 sata nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom

[†] Odgodena faza: od 25 do 120 sati nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom

[§] Cijela faza: od 0 do 120 sati nakon protokola s antraciklinom i ciklofosfamidom

Bolesnici su nastavili u produžetku od više ciklusa do 7 dodatnih ciklusa kemoterapije. Antiemetičko djelovanje Akynzea održalo se kroz sve ponavljane cikluse u onih bolesnika koji su nastavili sudjelovanje u svakom od višestrukih ciklusa.

Utjecaj mučnine i povraćanja na svakodnevni život bolesnika bio je procijenjen na temelju FLIE upitnika (engl. *Functional Living Index - Emesis*). Udio bolesnika bez sveukupnog utjecaja na svakodnevni život bio je 6,3% veći (p-vrijednost = 0,005) u skupini koja je primala Akynzeo (78,5%) nego u skupini koja je primala palonosetron (72,1%).

Ispitivanje sigurnosti primjene u više ciklusa u bolesnika koji su primali visoko emetogenu kemoterapiju ili umjereno emetogenu kemoterapiju

U odvojenom ispitivanju, ukupno 413 bolesnika koji su primali početni i ponavljane cikluse kemoterapije (uključujući protokole s karboplatinom, cisplatinom, oksaliplatinom i doksorubicinom) bili su randomizirani i primali su ili Akynzeo (n = 309) ili aprepitant i palonosetron (n = 104). Sigurnost i djelotvornost održale su se tijekom svih ciklusa.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Akynzeo u svim podskupinama pedijatrijske populacije u sprječavanju akutne i odgođene mučnine i povraćanja povezanih s visoko emetogenom kemoterapijom protiv raka temeljenom na cisplatinu, i umjereno emetogenom kemoterapijom protiv raka (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Netupitant

Nema podataka za apsolutnu bioraspoloživost netupitanta u ljudi; na temelju podataka iz dva ispitivanja s intravenskim netupitantom, procijenjeno je da je bioraspoloživost u ljudi veća od 60%. U ispitivanjima s jednom peroralnom dozom, netupitant je bio mjerljiv u plazmi između 15 minuta i 3 sata nakon primljene doze. Koncentracije u plazmi slijedile su proces apsorpcije prema kinetici prvog reda i dosegle C_{max} za otprilike 5 sati. Postojao je supra-proporcionalan porast u parametrima C_{max} i AUC za doze od 10 mg do 300 mg.

U 82 zdrava ispitanika koji su primili jednu peroralnu dozu netupitanta od 300 mg, maksimalna koncentracija netupitanta u plazmi (C_{max}) bila je 486 ± 268 ng/ml (srednja vrijednost \pm SD), medijan vremena do maksimalne koncentracije (T_{max}) bio je 5,25 sati, a vrijednost AUC-a bila je 15032 ± 6858 h.ng/ml. U analizi objedinjenih podataka, izloženost netupitantu bila je viša u žena nego u muškaraca; zabilježeno je povećanje od 1,31 puta u C_{max} , 1,02 puta za AUC i 1,36 puta u poluvijeku. $AUC_{0-\infty}$ i C_{max} netupitanta povećali su se 1,1 puta odnosno 1,2 puta nakon obroka s visokim udjelom masti.

Palonozetron

Nakon peroralne primjene, palonozetron se dobro apsorbira uz svoju apsolutnu bioraspoloživost koja doseže 97%. Nakon jedne peroralne doze puferirane otopine, prosječna maksimalna koncentracija palonozetrona (C_{max}) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme ($AUC_{0-\infty}$) bile se proporcionalne dozi za raspon doze od 3,0 do 80 μ g/kg u zdravih ispitanika.

U 36 zdravih muškaraca i žena koji su primili jednu peroralnu dozu palonozetrona od 0,5 mg, maksimalna koncentracija palonozetrona u plazmi (C_{max}) bila je $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (srednja vrijednost \pm SD), a vrijeme do maksimalne koncentracije (T_{max}) iznosilo je $5,1 \pm 1,7$ sati. U žena ($n = 18$), srednja vrijednost AUC-a bila je 35% viša, a srednja vrijednost C_{max} 26% viša nego u muškaraca ($n = 18$). U 12 bolesnika s rakom koji su primili jednu peroralnu dozu palonozetrona u dozi od 0,5 mg jedan sat prije kemoterapije, C_{max} je iznosio $0,93 \pm 0,34$ ng/ml, a T_{max} $5,1 \pm 5,9$ sati. Vrijednost AUC-a bila je 30% veća u bolesnika s rakom nego u zdravih ispitanika. Obrok s visokim sadržajem masti nije utjecao na C_{max} i AUC peroralnog palonozetrona.

Distribucija

Netupitant

Nakon jedne peroralne doze netupitanta od 300 mg u bolesnika s rakom, raspoređivanje netupitanta bilo je karakterizirano modelom od dva odjeljka s procijenjenim medijanom sistemskog klirensa od 20,5 l/h i velikim volumenom distribucije u središnjem odjeljku (486 l). Vežanje netupitanta te njegovih dvaju glavnih metabolita M1 i M3 na proteine u ljudskoj plazmi iznosi $> 99\%$ pri koncentracijama u rasponu od 10 do 1500 ng/ml. Treći glavni metabolit, M2, vežan je za proteine plazme $> 97\%$.

Palonozetron

Palonozetron ima volumen distribucije od približno $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Približno 62% palonozetrona vežano je za proteine plazme.

Biotransformacija

Netupitant

Kod peroralnih doza netupitanta od 30 mg i više, u ljudskoj plazmi otkrivena su tri metabolita (dezmetil derivat, M1; N-oksid derivat, M2; OH-metil derivat, M3). Ispitivanja metabolizma *in vitro* ukazala su na sudjelovanje CYP3A4, a u manjoj mjeri CYP2D6 i CYP2C9 u metabolizmu netupitanta. Nakon primjene jedne peroralne doze od 300 mg netupitanta, prosječni omjeri netupitanta u plazmi/radioaktivnosti u plazmi kretali su se u rasponu od 0,13 do 0,49 tijekom 96 sati poslije doze. Omjeri su ovisili o vremenu s tim da su se vrijednosti postupno smanjivale nakon više od 24 sata poslije doze, što ukazuje da se netupitant brzo metabolizira. Srednja vrijednost C_{max} bila je približno

11%, 47% i 16% ishodišnog spoja za M1, M2 odnosno M3; M2 je imao najniži AUC u odnosu na ishodišni spoj (14%) dok su M1 i M3 imali AUC približno 29% odnosno 33% ishodišnog spoja. Svi metaboliti M1, M2 i M3 pokazali su se farmakološki djelatnim u životinjskom modelu farmakodinamike, pri čemu je M3 bio najpotentiji, a M2 najmanje djelatnan.

Palonozetron

Palonozetron se eliminira višestrukim putevima, s tim da se približno 50% metabolizira i tvori dva primarna metabolita: N-oksid-palonozetron i 6-S-hidroksi-palonozetron. Svaki od ovih metabolita ima manje od 1% djelovanja palonozetrona kao antagonista receptora 5-HT₃. Ispitivanja metabolizma *in vitro* ukazala su na sudjelovanje CYP2D6, a u manjoj mjeri CYP3A4 i CYP1A2 u metabolizmu palonozetrona. Međutim, klinički farmakokinetički parametri nisu značajno različiti između slabih i jakih metabolizatora supstrata CYP2D6.

Eliminacija

Netupitant

Nakon primjene jedne doze Akynzea u bolesnika s rakom, netupitant se eliminira iz tijela multi-eksponencijalno, s prividnim srednjim poluvijekom eliminacije od 88 sati.

Klirens putem bubrega nije značajan put eliminacije za tvari povezane s netupitantom. Prosječna frakcija peroralne doze netupitanta koji se izlučuje nepromijenjen u mokraći manja je od 1%; ukupno 3,95% radioaktivne doze nađeno je u mokraći, a 70,7% u stolici.

Približno pola radioaktivnosti primijenjene peroralno kao [14C]-netupitant otkriveno je u mokraći i stolici unutar 120 h od primjene doze. Procijenjeno je da je eliminacija na oba načina završila do 29.-30. dana nakon doze.

Palonozetron

Nakon primjene jedne peroralne doze od 0,75 mg [14C]-palonozetrona u šest zdravih ispitanika, 85% do 93% ukupne radioaktivnosti bilo je izlučeno mokraćom, a 5% do 8% eliminirano stolicom. Količina nepromijenjenog palonozetrona izlučenog mokraćom predstavljala je približno 40% primijenjene doze. U zdravih ispitanika koji su uzeli kapsule palonozetrona od 0,5 mg, terminalni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) palonozetrona iznosio je 37 ± 12 sati (srednja vrijednost \pm SD), a u bolesnika s rakom, $t_{1/2}$ je bio 48 ± 19 sati. Nakon jedne doze od približno 0,75 mg intravenski primijenjenog palonozetrona, ukupni tjelesni klirens palonozetrona u zdravih ispitanika iznosio je 160 ± 35 ml/h/kg (srednja vrijednost \pm SD), a bubrežni klirens $66,5 \pm 18,2$ ml/h/kg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Netupitant

Maksimalna koncentracija i ukupna izloženost netupitantu bile su povećane u ispitanika s blagim ($n = 8$), umjerenim ($n = 8$) i teškim ($n = 2$) oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s podudarnim zdravim ispitanicima, iako je postojala naglašena individualna varijabilnost i u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre i u zdravih ispitanika. U usporedbi s podudarnim zdravim ispitanicima, izloženost netupitantu (C_{max} , AUC_{0-t} i $AUC_{0-\infty}$) bila je 11%, 28% i 19% viša u ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre i 70%, 88% odnosno 143% viša u onih s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na to, prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ograničeni su podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh rezultat ≥ 9).

Palonozetron

Oštećenje jetrene funkcije ne utječe značajno na ukupni tjelesni klirens palonozetrona u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Iako su terminalni poluvijek eliminacije i srednja sistemska izloženost palonozetronu povećani u ispitanika s teškim oštećenjem jetre, to ne zahtijeva sniženje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Netupitant

Nisu provedena posebna ispitivanja za procjenu netupitanta u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. U ispitivanju ADME, manje od 5% svih tvari povezanih s netupitantom izlučeno je u mokraći, a manje od 1% doze netupitanta izlučeno je nepromijenjeno u mokraći te bi stoga sva akumulacija netupitanta ili metabolita nakon jedne doze trebala biti zanemariva. Nadalje, ispitivanje populacijske farmakokinetike nije pokazalo korelaciju između farmakokinetičkih parametara netupitanta i biljega poremećaja funkcije bubrega.

Palonozetron

Blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega ne utječe značajno na farmakokinetičke parametre palonozetrona. Ukupna sistemska izloženost intravenskom palonozetronu povećala se približno 28% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. U ispitivanju populacijske farmakokinetike, bolesnici sa smanjenim klirensom kreatinina (CL_{CR}) imali su također smanjeni klirens palonozetrona, ali to smanjenje ne bi trebalo rezultirati značajnom promjenom u izloženosti palonozetronu.

Stoga se u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega Akynzeo može primjenjivati bez prilagodbe doze.

Ni netupitant niti palonozetron nisu bili procijenjeni u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Palonozetron

U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri izloženostima koje su znatno veće od maksimalnih izloženosti u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu. Neklinička ispitivanja pokazuju da palonozetron samo u vrlo visokim koncentracijama može blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produljiti trajanje akcijskog potencijala. Degeneracija sjemenskog epitela bila je povezana s palonozetronom nakon mjesec dana ispitivanja toksičnosti ponovljenih peroralnih doze u štakora. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, parturiciju ili postnatalni razvoj. O prijenosu kroz posteljicu postoje tek ograničeni podaci dobiveni u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 4.6). Palonozetron nije mutagen. Visoke doze palonozetrona (svaka doza uzrokovala je izloženost najmanje 15 puta veću od terapijske izloženosti u čovjeka) primijenjene svakodnevno tijekom dvije godine, uzrokovale su povećanu stopu tumora jetre, neoplazmi endokrinog sustava (u štitnjači, hipofizi, gušterači, moždini nadbubrežnih žlijezda) i tumora kože u štakora, ali ne u miševa. Osnovni mehanizmi nisu sasvim poznati, ali budući da se radilo o visokim dozama, a ovaj lijek je namijenjen za jednokratnu primjenu u ljudi, ti se nalazi ne smatraju značajnim za kliničku primjenu.

Netupitant i kombinacija s palonozetronom

Učinci u nekliničkim ispitivanjima temeljenim na sigurnosnoj farmakologiji i toksičnosti jedne i ponovljenih doza bili su opaženi samo kod izloženosti koje su se smatrale većima od maksimalne ljudske izloženosti, što ukazuje na mali značaj za kliničku primjenu. Fosfolipidoza (pjenasti makrofazi) opažena je uz primjenu netupitanta nakon ponavljane primjene u štakora i pasa. Učinci su bili reverzibilni ili djelomično reverzibilni nakon razdoblja oporavka. Nije poznat značaj ovih nalaza u ljudi.

Neklinička ispitivanja pokazuju da netupitant i njegovi metaboliti te kombinacija s palonozetronom, samo u vrlo visokim koncentracijama mogu blokirati ionske kanale uključene u ventrikularnu depolarizaciju i repolarizaciju te produljiti trajanje akcijskog potencijala. Ispitivanja reprodukcije u životinja s netupitantom ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost, parturiciju ili postnatalni razvoj. Povećana incidencija položajnih abnormalnosti udova i šapa u fetusa, spojene sternalne i ageneze akcesornog režnja pluća, opažena je nakon svakodnevne primjene netupitanta u kunića u dozi od 10 mg/kg na dan i višoj u razdoblju organogeneze. U pilot ispitivanju određivanja raspona doze u kunića, rascjep nepca, mikroftalmija i afakija opaženi su u četiri fetusa iz jednog legla

u skupini koja je primala 30 mg/kg na dan. Značajnost tih nalaza u ljudi nije poznata. Nema podataka iz ispitivanja na životinjama za netupitant s obzirom na prijenos kroz posteljicu i laktaciju. Netupitant nije mutagen.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj tvrde kapsule:

Tablete netupitanta

mikrokristalična celuloza (E460)
saharozni esteri lauratne kiseline
povidon K-30
umrežena karmelozanatrij
koloidni hidratizirani silicijev dioksid
natrijev stearilfumarat
magnezijev stearat

Palonozetron meka kapsula

Sadržaj kapsule

glicerolmonokaprilokaprat (vrsta I)
glicerol
poligliceriloleat
pročišćena voda
butilhidroksianizol (E320)

Ovojnica kapsule

želatina
glicerol
sorbitol
1,4 sorbitan
titanijev dioksid (E171)

Ovojnica tvrde kapsule:

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje

šelakova glazura (djelomično esterificirana)
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al blister koji sadrži jednu tvrdnu kapsulu.
Veličina pakiranja od jedne kapsule.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1001/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 27. svibanj 2015

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown,

Mulhuddart

Dublin 15

Irska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg tvrde kapsule
netupitant / palonozetron

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna kapsula sadrži 300 miligrama netupitanta i 0,5 miligrama palonozetrona (u obliku palonozetronklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također saharozu i sorbitol. Vidjeti Uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd
Damastown, Mulhuddart
Dublin 15
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1001/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

akynzeo

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg tvrde kapsule
netupitant / palonozetron

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Helsinn

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg tvrde kapsule netupitant / palonozetron

- ▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitatajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Akynzeo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Akynzeo
3. Kako uzimati Akynzeo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Akynzeo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Akynzeo i za što se koristi

Što je Akynzeo

Akynzeo sadrži dva lijeka ('djelatne tvari') pod nazivom:

- netupitant
- palonozetron.

Za što se Akynzeo koristi

Akynzeo se primjenjuje kako bi se u odraslih osoba s rakom spriječila mučnina ili povraćanje za vrijeme liječenja protiv raka koje se naziva 'kemoterapija'.

Kako Akynzeo djeluje

Kemoterapijski lijekovi mogu u tijelu prouzročiti otpuštanje tvari pod nazivom serotonin i tvar P. To potiče centar za povraćanje u mozgu i izaziva Vam mučninu ili povraćanje. Lijekovi u Akynzeu vežu se na receptore u živčanom sustavu kroz koje djeluju serotonin i tvar P: netupitant (antagonist receptora NK₁) blokira receptore za tvar P, a palonozetron (antagonist receptora 5-HT₃) blokira određene receptore za serotonin. Takvim blokiranjem djelovanja tvari P i serotonina, lijek pomaže u sprječavanju poticanja centra za povraćanje i posljedične mučnine.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Akynzeo

Nemojte uzeti Akynzeo:

- ako ste alergični na netupitant ili palonozetron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako niste sigurni, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete ovaj lijek.

- ako ste trudni.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete Akynzeo ako:

- imate tegobe s jetrom ili bubrežima
- imate začepljenje u crijevima ili ste imali zatvor stolice u prošlosti
- Vi ili netko od Vama bliskih rođaka imali ste tegobe sa srcem pod nazivom 'produljenje QT intervala'
- imate neke druge tegobe sa srcem
- rečeno Vam je da imate neravnotežu minerala u krvi kao što su natrij i magnezij, koja nije ispravljena.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete Akynzeo.

Djeca i adolescenti

Akynzeo ne smiju uzimati djeca i adolescenti mlađi od 18 godina.

Drugi lijekovi i Akynzeo

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno da liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru obavijestite ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- lijekove protiv depresije ili tjeskobe, zvane selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) - kao što su fluoksetin, paroksetin, sertralin, fluvoksamin, citalopram ili escitalopram
- lijekove protiv depresije ili tjeskobe, zvane inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) - kao što su venlafaksin ili duloksetin.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete Akynzeo.

Također, obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo koji od navedenih lijekova jer Vam liječnik možda treba promijeniti dozu ovih drugih lijekova:

- lijekove koji mogu prouzročiti nepravilne srčane otkucaje kao što su amiodaron, nikardipin, kinidin, moksifloksacin, haloperidol, klorpromazin, kvetiapin, tioridazin ili domperidon
- neke kemoterapijske lijekove - kao što su docetaksel ili etopozid
- eritromicin - za liječenje bakterijskih infekcija
- midazolam - sedativ koji se koristi za liječenje tjeskobe
- deksametazon - može se koristiti za liječenje mučnine i povraćanja
- ketokonazol - za liječenje Cushingova sindroma
- rifampicin - za liječenje tuberkuloze (TB) i drugih infekcija.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego što uzmete Akynzeo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati Akynzeo ako ste trudni ili žena reproduktivne dobi koja ne koristi kontracepciju.

Nemojte dobiti ako uzimate Akynzeo. To je zbog toga što nije poznato prelazi li lijek u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjećati omaglicu ili umor nakon što ste uzeli Akynzeo. Ako se to dogodi, ne vozite niti ne rukujte alatima ili strojevima.

Akynzeo sadrži saharozu, sorbitol i može sadržavati tragove soje. Ovaj lijek sadrži saharozu i sorbitol (vrste šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

Ovaj lijek može sadržavati tragove lecitina, koji se dobiva iz soje. Ako ste alergični na kikiriki ili soju, ako uočite bilo kakve znakove alergijske reakcije odmah se obratite liječniku. Znakovi mogu uključivati koprivnjaču, osip na koži, svrbež, otežano disanje ili gutanje, otečena usta, lice, usne, jezik ili grlo, a katkad sniženje krvnog tlaka.

3. Kako uzimati Akynzeo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Koliko uzeti

- Preporučena doza je jedna kapsula (jedna kapsula sadrži 300 mg netupitanta i 0,5 mg palonozetrona).
- Uzmite kapsulu otprilike 1 sat prije početka ciklusa kemoterapije.
- Akynzeo možete uzimati s hranom ili bez nje.

Akynzeo se uzima prije kemoterapije kako bi se spriječio nastanak mučnine i povraćanja. Nemojte uzimati Akynzeo u dane poslije kemoterapije - osim ako se ne planira da imate drugi kemoterapijski ciklus.

Ako uzmete više Akynzea nego što ste trebali

Uobičajena doza je 1 kapsula. Mislite li da ste možda uzeli više nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili uzeti Akynzeo

Ako mislite da ste zaboravili uzeti svoju dozu, odmah kažite liječniku.

Ako prestanete uzimati Akynzeo

Akynzeo se uzima da spriječi mučninu i povraćanje dok primete kemoterapiju. Ako ne želite uzimati Akynzeo, porazgovarajte o tome s liječnikom. Ako odlučite da nećete uzimati Akynzeo (ili neki drugi sličan lijek), moguće je da ćete zbog kemoterapije osjećati mučninu i povraćati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Prestanite uzimati Akynzeo i odmah obavijestite liječnika ako opazite navedenu ozbiljnu nuspojavu - možda Vam je potrebno hitno medicinsko liječenje:

Vrlo rijetko: može se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba

- teška alergijska reakcija – znakovi uključuju koprivnjaču, osip na koži, svrbež, otežano disanje ili gutanje, otečena usta, lice, usne, jezik ili grlo, a katkad sniženje krvnog tlaka.

Ostale nuspojave

Obavijestite svoga liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uočite neku od sljedećih nuspojava:

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- glavobolja
- zatvor
- osjećaj umora

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- gubitak kose
- osjećaj slabosti
- oslabljen apetit
- visoki krvni tlak
- podignut, svrbljiv osip na koži (koprivnjača)
- tegobe sa srčanim mišićem (kardiomiopatija)
- vrtoglavica (vertigo), osjećaj omaglice ili teškoće sa spavanjem (nesanica)
- tegobe sa želucem uključujući nelagodu u želucu, mučninu, bol, probavne tegobe, štucanje, vjetrove ili proljev
- visoke razine nekih enzima, uključujući enzime u krvi i jetrene enzime (prema pretragama krvi)
- visoke razine kreatinina - čime se mjeri funkcija bubrega (prema pretragama krvi)
- tegobe prikazane na EKG-u (elektrokardiogramu) (pod nazivom 'produljenje QT i PR intervala' i 'poremećaj provodljivosti')
- niske razine 'neutrofila' - vrsta bijelih krvnih stanica koja suzbija infekcije (prema pretragama krvi)
- visoka razina bijelih krvnih stanica (prema pretragama krvi)

Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1 000 osoba

- bol u leđima
- osjećaj vrućine
- teškoće sa spavanjem
- niski krvni tlak
- bol u prsištu (koja nije povezana sa srcem)
- utrnutost, zamućen vid
- iznenadni živčani slom, promjena raspoloženja
- infekcija i upala mokraćnog mjehura (cistitis)
- konjunktivitis (vrsta upale oka)
- niska razina kalija (prema pretragama krvi)
- promjene (ili poremećaji) srčanog ritma
- poremećaj srčanog zaliska (insuficijencija mitralnog zaliska)
- obložen jezik, otežano gutanje, neprirodan okus nakon uzimanja lijeka
- smanjeni dotok krvi u srčani mišić (ishemija miokarda)
- visoke razine kreatinfosfokinaze MB - što ukazuje na iznenadni smanjeni priljev krvi u srčani mišić (prema pretragama krvi)
- visoke razine troponina - što ukazuje na poremećaj funkcije srčanog mišića (prema pretragama krvi)
- visoke razine pigmenta bilirubina - što ukazuje na poremećaj funkcije jetre (prema pretragama krvi)

- visoka razina ‘limfocita’ – vrsta bijelih krvnih stanica koja pomaže tijelu u suzbijanju bolesti (prema pretragama krvi)
- niska razina bijelih krvnih stanica (prema pretragama krvi)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Akynzeo

- Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza Rok valjanosti/EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Akynzeo sadrži

- Djelatne tvari su palonozetron i netupitant. Jedna kapsula sadrži tri tablete (300 mg netupitanta) i jednu meku kapsulu (0,5 miligrama palonozetrona u obliku palonozetronklorida).
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza (E460), saharozni esteri lauratne kiseline, povidon K-30, umrežena karmelozanatrij, koloidni hidratizirani silicijev dioksid, natrijev stearilfumarat, magnezijev stearat, glicerolmonokaprilokapat (vrsta I), glicerol, poligliceriloleat, pročišćena voda, butilhidroksianizol (E320), želatina, sorbitol, 1,4 sorbitan, titanijev dioksid (E171), šelakova glazura (djelomično esterificirana), žuti, crveni i crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520).

Ovaj lijek sadrži saharozu, sorbitol i može sadržavati soju - više informacija vidjeti u dijelu 2.

Kako Akynzeo izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrde kapsule su neprozirne s bijelim tijelom i kapicom boje karamele, s oznakom ‘HE1’ otisnutom na tijelu. Veličina pakiranja od 1 kapsule u aluminijskom blisteru.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Vifor Pharma
Tél/Tel: +32(0)32 182070

Lietuva
PharmaSwiss
Tel: +370 5 279 07 62

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

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Eesti

PharmaSwiss
Tel: +372 6827 400

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

España

Vifor Pharma España, S.L.
Tel: +34 902 121 111

France

Vifor France
Tél: +33 (0)1 41 06 58 90

Hrvatska

PharmaSwiss
Tel: +385 1 6311 833

Ireland

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

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

PharmaSwiss
Tel: +371 6750 2185

Luxembourg/Luxemburg

Vifor Pharma
Tél/Tel: +32(0)32 182070

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Vifor Pharma
Tel: +31(0)88 8484300

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

OM Pharma
Tel: +351 21 470 85 00

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

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.