

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține netupitant 300 mg și clorhidrat de palonosetron, echivalent cu palonosetron 0,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține sorbitol (E420) 7 mg și sucroză 20 mg.
Poate conține, de asemenea, o urmă de lecitină derivată din soia.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulă gelatinoasă opacă, de dimensiunea „0” (lungime 21,7 mm), cu corp de culoare albă și cap de culoare brun-roșcată, cu inscripția „HE1” pe corp. Capsula conține trei comprimate și o capsulă moale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Akynzeo este indicat la adulți pentru:

- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conține cisplatină
- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen moderat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Trebuie să se administreze o capsulă de 300 mg / 0,5 mg cu aproximativ o oră înainte de începerea fiecărui ciclu de chimioterapie.

Doza recomandată de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se utilizează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron (vezi pct. 4.5 și programul de administrare în cadrul studiilor clinice de la pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când acest medicament se utilizează la pacienții cu vârsta peste 75 de ani, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al substanțelor active și a experienței limitate la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Excreția renală a netupitantului este neglijabilă. Insuficiența renală ușoară până la moderată nu

modifică în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Expunerea sistemică totală la palonosetron administrat intravenos a crescut cu aproximativ 28% la subiecții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Farmacocinetica palonosetronului sau netupitantului nu a fost studiată la subiecții cu boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă și nu sunt disponibile date cu privire la eficacitatea sau siguranța capsulelor de netupitant/palonosetron la acești pacienți. Prin urmare, trebuie să se evite utilizarea la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh 5-8). Există date limitate cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh \geq 9). Întrucât utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă a fost asociată cu creșterea expunerii la netupitant, acest medicament trebuie să se utilizeze cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Akynzeo capsule la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Capsula trebuie înghițită întregă și nu trebuie deschisă, deoarece conține 4 componente farmaceutice individuale, care trebuie administrate simultan.

Aceasta poate fi administrată cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Constipație

Întrucât palonosetronul poate prelungi durata tranzitului prin intestinul gros, pacienții cu antecedente de constipație sau semne de obstrucție intestinală subacută trebuie monitorizați după administrare (vezi pct. 4.8).

Sindrom serotoninergic

Au existat rapoarte privind sindromul serotoninergic în asocieră cu utilizarea antagoniștilor 5-HT₃, administrați fie ca monoterapie, fie concomitent cu alte medicamente serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)). Se recomandă supravegherea corespunzătoare în vederea depistării eventualelor simptome similare sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.8).

Prelungire a intervalului QT

A fost efectuat un studiu ECG la voluntari adulți sănătoși, bărbați și femei, în cadrul căruia s-a administrat oral netupitant în doză de 200 mg sau 600 mg concomitent utilizarea orală de palonosetron în doză de 0,5 mg sau, respectiv, 1,5 mg. Studiul nu a demonstrat efecte importante din punct de vedere clinic asupra parametrilor ECG: cea mai mare estimare punctuală a intervalului QTc corectat în funcție de placebo și valoarea inițială a fost de 7,0 ms (limita superioară unilaterală a intervalului de încredere 95% de 8,8 ms), observată la 16 ore după administrarea de doze mai mari decât cele

terapeutice (600 mg netupitant și 1,5 mg palonosetron). Limita superioară a intervalului de încredere 95% pentru estimările punctuale ale QTcI corectat în funcție de placebo și valoarea inițială s-a încadrat constant în 10 ms la toate momentele de timp de pe parcursul celor 2 zile de după administrarea substanței de studiu.

Cu toate acestea, întrucât capsulele de netupitant/palonosetron conțin un antagonist al receptorului 5-HT₃, trebuie să se acționeze cu prudență în cazul administrării concomitente cu medicamente care prelungesc intervalul QT sau la pacienții care prezintă sau este probabil să prezinte o prelungire a intervalului QT. Aceste condiții includ pacienții cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QT, dezechilibre electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmie, tulburări de conducere și pacienții care utilizează medicamente antiaritmice sau alte medicamente care induc prelungirea intervalului QT sau dezechilibre electrolitice. Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrare.

Trebuie să se acționeze cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă, întrucât sunt disponibile date limitate cu privire la acești pacienți.

Acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, substanțe active care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4 și care au un interval terapeutic îngust (vezi pct. 4.5).

Medicamente chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4

Netupitant este un inhibitor moderat al CYP3A4 și poate crește expunerea la medicamentele chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4, de exemplu docetaxel (vezi pct. 4.5). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea eventualei creșteri a toxicității asociate cu administrarea de medicamente chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4, inclusiv irinotecan. În plus, netupitantul poate influența și eficacitatea medicamentelor chimioterapice care necesită activare prin metabolizarea prin intermediul CYP3A4.

Excipienți

Acest medicament conține 7 mg sorbitol (E420) per fiecare capsulă. Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (E420) (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (E420) (sau fructoză) trebuie luate în considerare. Conținutul de sorbitol (E420) din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Acest medicament conține de asemenea 20 mg sucroză per fiecare capsulă. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucroză-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

De asemenea, poate conține urme de lecitină derivată din soia. Prin urmare, pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la arahide sau soia trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea eventualelor semne ale unei reacții alergice (vezi pct. 4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Atunci când capsulele de netupitant/palonosetron sunt utilizate concomitent cu un alt inhibitor CYP3A4, este posibilă creșterea concentrațiilor plasmatice ale netupitantului. Atunci când acest medicament este utilizat concomitent cu medicamente care induc activitatea CYP3A4, este posibilă reducerea concentrațiilor plasmatice ale netupitantului, iar acest lucru poate duce la scăderea eficacității. Acest medicament poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate prin intermediul CYP3A4.

La oameni, netupitantul este eliminat în principal prin metabolizarea hepatică mediată de CYP3A4, cu o excreție renală limitată. La om, în cazul utilizării unei doze de 300 mg, netupitantul este un substrat și un inhibitor moderat al CYP3A4. Palonosetronul este eliminat din organism atât prin excreție renală, cât și pe căi metabolice, acestea din urmă fiind mediate de mai multe enzime CYP. Palonosetronul este metabolizat în principal de CYP2D6, cu contribuții minore din partea izoenzimelor CYP3A4 și CYP1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, palonosetronul nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450 la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Interacțiunea dintre netupitant administrat oral și palonosetron utilizat oral:

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic între netupitant administrat oral și palonosetron utilizat oral.

Interacțiunea cu substraturile CYP3A4:

Dexametazonă

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 300 mg netupitant și a unei scheme terapeutice care conține dexametazonă (20 mg în Ziua 1, urmată de 8 mg de două ori pe zi din Ziua 2 până în Ziua 4) a crescut semnificativ expunerea la dexametazonă, într-o manieră dependentă de timp și doză. Valorile ASC_{0-24} (Ziua 1), ASC_{24-36} (Ziua 2) și ASC_{84-108} și $ASC_{84-\infty}$ (Ziua 4) pentru dexametazonă au crescut de 2,4 ori atunci când netupitantul a fost administrat concomitent într-o doză de 300 mg. Profilul farmacocinetic al netupitantului a rămas neschimbat atunci când acesta a fost administrat concomitent cu dexametazona.

Prin urmare, doza de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se administrează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron (vezi pct. 4.2).

Medicamente chimioterapice (docetaxel, etoposidă, ciclofosfamidă)

Expunerea la docetaxel și etoposidă a crescut cu 37% și, respectiv, 21% atunci când au fost administrate concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron. Nu s-a observat un efect consecvent în ceea ce privește ciclofosfamida după administrarea concomitentă cu netupitant.

Contraceptive orale

Capsulele de netupitant/palonosetron, atunci când au fost administrate concomitent cu o doză unică de 60 μg etinilestradiol și 300 μg levonorgestrel utilizată oral, nu a avut niciun efect semnificativ asupra valorii ASC a etinilestradiolului și a crescut valoarea ASC a levonorgestrelului de 1,4 ori; efectele clinice asupra eficacității contracepției hormonale sunt improbabile. Nu s-au observat modificări relevante ale farmacocineticii netupitantului și palonosetronului.

Eritromicină și midazolam

Expunerea la eritromicină și midazolam a crescut de 1,3 și, respectiv, de 2,4 ori atunci când fiecare dintre acestea au fost administrate concomitent cu netupitant. Aceste efecte nu sunt considerate importante din punct de vedere clinic. Profilul farmacocinetic al netupitantului nu a fost modificat de administrarea concomitentă cu midazolam sau eritromicină. Potențialele efecte de creștere a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului sau ale altor benzodiazepine metabolizate prin intermediul CYP3A4 (alprazolam, triazolam) trebuie luate în considerare atunci când aceste substanțe active se administrează concomitent cu capsulele de netupitant/palonosetron.

Medicamente serotoninergice (de exemplu, ISRS și IRSN)

Au existat rapoarte privind sindromul serotoninergic după utilizarea concomitentă a antagoniștilor 5-HT₃ și a altor medicamente serotoninergice (inclusiv ISRS cum sunt fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul sau escitalopramul și IRSN cum sunt venlafaxina sau duloxetina) (vezi pct. 4.4).

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii Akynzeo

Netupitantul este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4; prin urmare, administrarea concomitentă cu medicamente care inhibă sau induc activitatea CYP3A4 poate influența concentrațiile plasmatiche ale netupitantului. În consecință, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) trebuie efectuată cu prudență, iar administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) trebuie evitată. Mai mult, acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, substanțe active cu un interval terapeutic îngust care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil și chinidină.

Efectul ketoconazolului și rifampicinei

Administrarea de ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4, împreună cu capsulele de netupitant/palonosetron a crescut valoarea ASC a netupitantului de 1,8 ori și valoarea C_{max} de 1,3 ori, comparativ cu administrarea capsulelor de netupitant/palonosetron ca monoterapie. Administrarea concomitentă cu ketoconazol nu a modificat farmacocinetica palonosetronului.

Administrarea de rifampicină, un inductor al CYP3A4, concomitent cu Akynzeo a scăzut valoarea ASC a netupitantului de 5,2 ori și valoarea C_{max} de 2,6 ori. Administrarea concomitentă cu rifampicină nu a modificat farmacocinetica palonosetronului. În consecință, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) trebuie efectuată cu prudență, iar administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) trebuie evitată.

Interacțiuni suplimentare

Interacțiunea între capsulele de netupitant/palonosetron și medicamentele care sunt substraturi pentru glicoproteina P (gp P) este improbabilă. Netupitantul nu este un substrat pentru gp P. Atunci când netupitantul a fost administrat în Ziua 8 a unei scheme terapeutice cu digoxină, cu durata de 12 zile, nu s-au observat modificări ale farmacocineticii digoxinei.

Inhibarea transportorului de eflux BCRP și a izoenzimei de glucuronoconjugare UGT2B7 de către netupitant și metaboliții săi este improbabilă și, dacă ar apărea, ar avea o relevanță clinică limitată. Datele *in vitro* arată că netupitantul inhibă UGT2B7; magnitudinea acestui efect în condiții clinice nu este stabilită. Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de netupitant cu un substrat al acestei enzime (de exemplu, zidovudină, acid valproic, morfină) utilizat oral.

Datele *in vitro* sugerează că netupitantul inhibă efluxul transportorului BCRP. Relevanța clinică a acestui efect nu este stabilită.

Datele *in vitro* arată că netupitantul este un inhibitor al gp P. În cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, netupitantul nu a modificat expunerea la digoxină, un substrat al gp P, crescând C_{max} a acesteia de 1,09 ori [Î 90%, 0,9-1,31]. Nu este exclus ca acest efect să fie mai pronunțat și, prin urmare, clinic relevant, la pacienții cu neoplasm, în special la cei cu disfuncție renală. Prin urmare, se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de netupitant cu digoxină sau cu alte substraturi ale gp P, cum sunt dabigatran sau colchicină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepție la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să fie gravide sau să rămână gravide în timpul tratamentului cu capsulele de netupitant/palonosetron. Trebuie să se efectueze un test de sarcină la toate femeile aflate în premenopauză, înainte de tratament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la o lună după tratamentul cu acest medicament.

Sarcina

Netupitant

Nu există date cu privire la utilizarea netupitantului la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv efecte teratogene, fără marjă de siguranță, la iepure (vezi pct. 5.3).

Palonosetron

Nu există date cu privire la utilizarea palonosetronului la femeile gravide. Datele provenite de la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte ale palonosetronului asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Capsulele de netupitant/palonosetron sunt contraindicate în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă palonosetronul sau netupitantul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Capsulele de netupitant/palonosetron nu trebuie utilizate în timpul alăptării. Alăptarea trebuie întreruptă pe perioada tratamentului cu acest medicament și timp de 1 lună după ultima doză.

Fertilitatea

Netupitant

Nu s-au observat efecte asupra fertilității în cadrul studiilor la animale.

Palonosetron

Degenerarea epiteliului seminifer a fost observată în cadrul unui studiu efectuat la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capsulele de netupitant/palonosetron au influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Întrucât pot induce amețeală, somnolență sau oboseală, pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje în cazul apariției acestor simptome.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse frecvente raportate după administrarea capsulelor de netupitant/palonosetron au fost cefaleea (3,6%), constipația (3,0%) și oboseala (1,2%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Pentru clasificarea frecvenței, s-a utilizat următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$),

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),

Foarte rare ($< 1/10000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1: Reacții adverse

| Aparate, sisteme și organe | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare |
|---|------------------|-----------------------------------|--|
| <i>Infecții și infestări</i> | | | Cistită |
| <i>Tulburări hematologice și limfatice</i> | | Neutropenie | Leucopenie |
| | | Leucocitoză | Limfocitoză |
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> | | Scădere a apetitului alimentar | Hipokaliemie |
| <i>Tulburări psihice</i> | | Insomnie | Psihoză acută |
| | | | Modificări ale dispoziției |
| | | | Tulburări de somn |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i> | Cefalee | Amețeală | Hipoestezie |
| | | | Somnolență |
| <i>Tulburări oculare</i> | | | Conjunctivită |
| | | | Vedere încețoșată |
| <i>Tulburări acustice și vestibulare</i> | | Vertij | Tinitus |
| <i>Tulburări cardiace</i> | | Bloc atrioventricular de gradul I | Aritmie |
| | | Cardiomiopatie | Bloc atrioventricular de gradul II |
| | | Tulburare de conducere | Bloc de ramură stânga |
| | | Tahicardie | Bloc de ramură dreapta |
| | | | Insuficiență a valvei mitrale |
| | | | Ischemie miocardică |
| <i>Tulburări vasculare</i> | | Hipertensiune arterială | Eritem facial tranzitoriu |
| | | | Hipotensiune arterială |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> | | Sughit | |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i> | Constipație | Distensie abdominală | Xerostomie |
| | | Durere abdominală | Disfagie |
| | | Diaree | Eructație |
| | | Dispepsie | Hemoroizi |
| | | Flatulență | Prezența de depozite la nivelul limbii |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | | Greață | Vărsături |
| | | Alopecie | Eritem |
| | | Urticarie | Prurit |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | | | Erupție cutanată tranzitorie |
| | | | Durere de spate |
| | | | Durere la nivelul extremităților |

| Aparate, sisteme și organe | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare |
|---|------------------|---|--|
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | Oboseală | Astenie | Senzație de căldură |
| | | | Durere toracică non-cardiacă |
| | | | Perceperea unui gust anormal al medicamentului |
| <i>Investigații diagnostice</i> | | Creștere a valorilor transaminazelor hepatice | Creștere a bilirubinemiei |
| | | Creștere a concentrației fosfatazei alcaline în sânge | Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei |
| | | Creștere a creatininemiei | Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei MB |
| | | Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă | Creștere a uremiei |
| | | | Subdenivelare a segmentului ST pe electrocardiogramă |
| | | | Anomalii ale segmentului ST-T pe electrocardiogramă |
| | | | Creștere a mioglobinemiei |
| | | | Creștere a numărului de neutrofile |
| | | | Creștere a concentrației troponinei |

Datele de după punerea pe piață indică faptul că profilul reacțiilor adverse este în general similar cu cel observat în cadrul studiilor clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Netupitant:

Niciuna dintre reacțiile adverse frecvente nu poate fi atribuită netupitantului, noua componentă a combinației fixe.

Palonosetron:

Au fost raportate cazuri de constipație cu impactare fecală, care au necesitat spitalizare, în asociere cu administrarea de palonosetron 0,75 mg.

În plus, edemul periorbital, dispneea și mialgia au fost raportate ca reacții adverse în asociere cu administrarea orală de palonosetron, dar nu au fost observate în cadrul etapei de dezvoltare a acestui medicament. Toate aceste reacții adverse au fost mai puțin frecvente.

Ca urmare a experienței de după punerea pe piață a palonosetronului cu administrare intravenoasă, au fost raportate cazuri foarte rare de anafilaxie, reacții anafilactice/anafilactoide și șoc. Semnele pot include urticarie, prurit, angioedem, tensiune arterială mică, constricție faringiană, constricție toracică, dispnee, pierderea cunoștinței.

Au existat, de asemenea, raportări de sindrom serotoninergic. Semnele pot include tremor, agitație, transpirații, mișcări mioclonice, hipertonie și febră.

Capsula de netupitant și clorhidrat de palonosetron în combinație:

Acest medicament poate conține urme de lecitină derivată din soia. Prin urmare, pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la arahide sau soia trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea

eventualelor semne ale unei reacții alergice. Semnele pot include urticarie, erupție cutanată tranzitorie, prurit, dificultăți de respirație sau deglutiție, tumefiere a gurii, feței, buzelor, limbii sau gâtului și, uneori, o scădere a tensiunii arteriale.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Pe baza experienței la subiecții sănătoși expuși la netupitant 600 mg în combinație cu palonosetron 1,50 mg cu administrare orală, posibilele simptome acute ale supradozajului sunt cefalee, amețeală, constipație, anxietate, palpitații, dispoziție euforică și durere a membrelor inferioare. În caz de supradozaj, trebuie să se întrerupă administrarea medicamentului și să se asigure tratament de susținere a funcțiilor vitale și monitorizare. Dată fiind activitatea antiemetică a netupitantului și palonosetronului, este posibil ca emeza indusă de un medicament să nu fie eficace. Nu au fost efectuate studii cu privire la utilitatea dializei. Cu toate acestea, din cauza volumului de distribuție mare al palonosetronului și netupitantului, este improbabil ca dializa să constituie un tratament eficace pentru supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiemetice și antivomitice, antagoniști ai serotoninei (5-HT₃); codul ATC: A04AA55

Mecanism de acțiune

Netupitantul este un antagonist selectiv al receptorilor substanței P/neurokininei 1 umane (NK₁). Palonosetronul este un antagonist al receptorului 5-HT₃, cu o afinitate de legare puternică pentru acest receptor și o afinitate mică sau inexistentă pentru alți receptori. Substanțele chimioterapice produc greață și vărsături prin stimularea producerii de serotonină din celulele enterocromafine ale intestinului subțire. Serotonina activează apoi receptorii 5-HT₃ localizați pe căile aferente vagale pentru a iniția reflexul de vomă.

Emeza tardivă a fost asociată cu activarea receptorilor neurokininei 1 (NK₁) din familia tahikininelor (răspândite la scară largă în sistemul nervos central și periferic) de către substanța P. Așa cum arată studiile *in vitro* și *in vivo*, netupitantul inhibă răspunsurile mediate de substanța P.

S-a demonstrat că netupitantul trece bariera hematoencefalică, cu o fixare la nivelul receptorului NK₁ de 92,5%; 86,5%; 85,0%; 78,0% și 76,0% în corpul striat, la 6, 24, 48, 72 și, respectiv, 96 de ore după administrarea dozei de 300 mg netupitant.

Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul a două studii-pivot separate, s-a demonstrat că administrarea orală de Akynzeo concomitent cu dexametazona previne greața și vărsăturile acute și tardive asociate cu chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat și moderat.

Studiul privind chimioterapia cu efect emetogen accentuat (HEC)

În cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat, paralel, dublu-orb, controlat, care a inclus 694 de pacienți, eficacitatea și siguranța administrării orale de doze unice de netupitant în combinație cu palonosetron au fost comparate cu utilizarea orală a unei doze unice de palonosetron la pacienții cu

neoplasm cărora li se administra o schemă chimioterapică ce includea cisplatină (doză mediană = 75 mg/m²). Eficacitatea Akynzeo a fost evaluată la 135 de pacienți cărora li se administrase oral o doză unică (netupitant 300 mg și palonosetron 0,5 mg) și la 136 de pacienți cărora li se administrase oral palonosetron 0,5 mg ca monoterapie.

Schemele de tratament pentru grupurile tratate cu Akynzeo și palonosetron 0,5 mg sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Schema de tratament antiemetic cu administrare orală — studiul HEC

| Schema de tratament | Ziua 1 | Zilele 2 până la 4 |
|---------------------|---|-------------------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexametazonă 12 mg | Dexametazonă 8 mg o dată pe zi |
| Palonosetron | Palonosetron 0,5 mg Dexametazonă 20 mg | Dexametazonă 8 mg de două ori pe zi |

Criteriul primar de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns complet (RC) (definit ca absența episoadelor emetice, absența utilizării medicației de salvare) în decurs de 120 de ore (faza globală) după începerea administrării chimioterapiei cu efect emetogen accentuat.

Un rezumat al rezultatelor-cheie obținute din acest studiu este prezentat în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3: Proporția de pacienți respondenți cărora li s-a administrat chimioterapie cu cisplatină, în funcție de grupul de tratament și fază

| | Akynzeo N=135 % | Palonosetron 0,5 mg N=136 % | Valoare p |
|---|-----------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Criteriu de evaluare principal | | | |
| Răspuns complet Faza globală [§] | 89,6 | 76,5 | 0,004 |
| Criteriile de evaluare secundare majore | | | |
| Răspuns complet Faza acută [‡] Faza tardivă [†] | 98,5 90,4 | 89,7 80,1 | 0,007 0,018 |
| Absența emezei Faza acută Faza tardivă Faza globală | 98,5 91,9 91,1 | 89,7 80,1 76,5 | 0,007 0,006 0,001 |
| Absența senzației de greață semnificative Faza acută Faza tardivă Faza globală | 98,5 90,4 89,6 | 93,4 80,9 79,4 | 0,050 0,004 0,021 |

[‡]Faza acută: 0 până la 24 de ore după tratamentul cu cisplatină.

[†]Faza tardivă: 25 până la 120 de ore după tratamentul cu cisplatină.

[§]Globală: 0 până la 120 de ore după tratamentul cu cisplatină.

Studiul privind chimioterapia cu efect emetogen moderat (MEC)

În cadrul unui studiu de superioritate, multicentric, randomizat, paralel, dublu-orb, controlat activ, eficacitatea și siguranța administrării orale a unei doze unice de Akynzeo au fost comparate cu utilizarea orală a unei doze unice de palonosetron 0,5 mg la pacienții cu neoplasm programati să li se administreze primul ciclu dintr-o schemă terapeutică cu antraciclina și ciclofosfamidă pentru tratamentul unei tumori maligne solide. La momentul studiului, schemele chimioterapice conținând antraciclina-ciclofosfamidă erau considerate ca având un efect emetogen moderat. Ghidurile recente au actualizat statutul acestor scheme la „cu efect emetogen accentuat”.

Tuturor pacienților li s-a administrat oral o doză unică de dexametazonă.

Tabelul 4: Schema de tratament antiemetic cu administrare orală – studiul MEC

| Schema de tratament | Ziua 1 | Zilele 2 până la 3 |
|---------------------|---|-----------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexametazonă 12 mg | Niciun tratament antiemetic |
| Palonosetron | Palonosetron 0,5 mg Dexametazonă 20 mg | Niciun tratament antiemetic |

După finalizarea ciclului 1, pacienții au avut opțiunea de a participa la o extensie cu mai multe cicluri, administrându-li-se același tratament ca cel repartizat în ciclul 1. Nu a existat o limită prestabilită pentru numărul de cicluri consecutive repetate per pacient. În total, s-a administrat medicația de studiu unui număr de 1450 de pacienți (Akynzeo n=725; palonosetron n=725). Dintre aceștia, 1438 (98,8%) au finalizat ciclul 1 și 1286 de pacienți (88,4%) au continuat tratamentul în extensie cu mai multe cicluri. În total, 907 pacienți (62,3%) au finalizat extensia cu mai multe cicluri, cu până la maxim opt cicluri de tratament.

În total 724 de pacienți (99,9%) au fost tratați cu ciclofosfamidă. Toți pacienții au fost tratați suplimentar fie cu doxorubicină (68,0%), fie cu epirubicină (32,0%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost rata RC în faza tardivă, la 25-120 ore după începerea administrării chimioterapiei.

Un rezumat al rezultatelor-cheie obținute din acest studiu este prezentat în Tabelul de mai jos.

Tabelul 5: Proporția de pacienți respondenți cărora li s-a administrat chimioterapie cu antraciclina și ciclofosfamidă, în funcție de grupul de tratament și fază – ciclul 1

| | Akynzeo N=724 % | Palonosetron 0,5 mg N=725 % | Valoare p* |
|--|-----------------------|--------------------------------------|------------|
| Criteriu de evaluare principal | | | |
| Răspuns complet Faza tardivă [†] | 76,9 | 69,5 | 0,001 |
| Criteriile de evaluare secundare majore | | | |
| Răspuns complet Faza acută [‡] | 88,4 | 85,0 | 0,047 |
| Faza globală [§] | 74,3 | 66,6 | 0,001 |

| | Akynzeo N=724 % | Palonosetron 0,5 mg N=725 % | Valoare p* |
|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|---------------|
| Absența emezei | | | |
| Faza acută | 90,9 | 87,3 | 0,025 |
| Faza tardivă | 81,8 | 75,6 | 0,004 |
| Faza globală | 79,8 | 72,1 | <0,001 |
| Absența greții semnificative | | | |
| Faza acută | 87,3 | 87,9 | Nespecificată |
| Faza tardivă | 76,9 | 71,3 | 0,014 |
| Faza globală | 74,6 | 69,1 | 0,020 |

* Valoarea p din testul Cochran-Mantel-Haenszel, stratificat după grupa de vârstă și regiune.

‡Faza acută: 0 până la 24 de ore după schema cu antraciclina și ciclofosfamidă

†Faza tardivă: 25 până la 120 de ore după schema cu antraciclina și ciclofosfamidă

§Globală: 0 până la 120 de ore după schema cu antraciclina și ciclofosfamidă

Pacienții au continuat participarea în extensia cu mai multe cicluri pentru până la 7 cicluri suplimentare de chimioterapie. Activitatea antiemetică a Akynzeo s-a menținut pe parcursul ciclurilor repetate pentru acei pacienți care au continuat participarea în fiecare dintre ciclurile multiple. Impactul senzației de greață și a vărsăturilor asupra vieții cotidiene a pacienților a fost evaluat utilizând Indexul de viață funcțională–Emeză (FLIE). Proporția de pacienți cu răspunsul „În ansamblu, niciun impact asupra vieții cotidiene” a fost cu 6,3% mai mare (valoarea p = 0,005) în grupul de tratament cu Akynzeo (78,5%) comparativ cu grupul de tratament cu palonosetron (72,1%).

Studiul de siguranță cu mai multe cicluri la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie cu efect emetogen accentuat sau chimioterapie cu efect emetogen moderat

În cadrul unui studiu separat, un număr total de 413 pacienți cărora li s-au administrat cicluri inițiale și repetate de chimioterapie (inclusiv scheme de tratament cu carboplatină, cisplatină, oxaplatină și doxorubicină) au fost randomizați pentru a li se administra fie Akynzeo (n=309), fie aprepitant și palonosetron (n=104). Siguranța și eficacitatea s-au menținut pe parcursul tuturor ciclurilor.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Akynzeo la toate subgrupele de copii și adolescenți în prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive, asociate cu chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conține cisplatină, și cu chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen moderat (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Netupitant

Nu sunt disponibile date cu privire la biodisponibilitatea absolută a netupitantului la om; pe baza datelor provenite din două studii efectuate cu netupitant administrat intravenos, se estimează că biodisponibilitatea la om este mai mare de 60%.

În cadrul studiilor cu doze unice administrate oral, concentrația de netupitant a fost măsurabilă în plasmă în interval de 15 minute până la 3 ore după administrarea dozei. Concentrațiile plasmatice au urmat un proces de absorbție de ordin prim și au atins C_{max} în aproximativ 5 ore. S-a înregistrat o creștere supraproportională a parametrilor C_{max} și ASC pentru dozele variind între 10 mg și 300 mg.

La 82 de subiecți sănătoși cărora li s-a administrat oral o doză unică de netupitant 300 mg, concentrația plasmatică maximă a netupitantului (C_{max}) a fost de 486 ± 268 ng/ml (medie \pm DS) și timpul median până la obținerea concentrației maxime (T_{max}) a fost de 5,25 ore, în timp ce ASC a fost de 15032 ± 6858 oră.ng/ml. În cadrul unei analize grupate, femeile au înregistrat o expunere mai mare la netupitant comparativ cu bărbații; s-a observat o creștere de 1,31 ori a valorii C_{max} , o creștere de 1,02 ori a valorii ASC și o creștere de 1,36 ori a timpului de înjumătățire plasmatică. Valorile $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale netupitantului au crescut de 1,1 ori și, respectiv, 1,2 ori după o masă cu conținut bogat de grăsimi.

Palonosetron

După administrarea orală, palonosetronul este bine absorbit, biodisponibilitatea absolută atingând 97%. După administrarea orală de doze unice, utilizând o soluție tampon, concentrațiile plasmatice maxime medii ale palonosetronului (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) au fost proporționale cu doza în cadrul unui interval de doze cuprins între 3,0 și 80 mcg/kg, la subiecții sănătoși.

La 36 de subiecți sănătoși, bărbați și femei, cărora li s-a administrat oral o doză unică de palonosetron 0,5 mg, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a fost de $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (medie \pm AS) și timpul până la obținerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a fost de $5,1 \pm 1,7$ ore. La subiecții de sex feminin ($n=18$), valoarea medie a ASC a fost cu 35% mai mare, iar valoarea medie a C_{max} a fost cu 26% mai mare, comparativ cu subiecții de sex masculin ($n=18$). La 12 pacienți cu neoplasm cărora li s-a administrat oral o doză unică de palonosetron 0,5 mg cu o oră înainte de chimioterapie, C_{max} a fost de $0,93 \pm 0,34$ ng/ml și T_{max} a fost de $5,1 \pm 5,9$ ore. Valoarea ASC a fost cu 30% mai mare la pacienții cu neoplasm comparativ cu subiecții sănătoși. Ingerarea unei mese cu conținut bogat de grăsimi nu a influențat valorile C_{max} și ASC ale palonosetronului administrat oral.

Distribuție

Netupitant

După administrarea unei doze unice de 300 mg la pacienții cu neoplasm, distribuția netupitantului a fost caracterizată printr-un model cu două compartimente, cu un clearance sistemic median estimat de 20,5 l/oră și un volum de distribuție mare în compartimentul central (486 l). Legarea de proteinele plasmatice umane a netupitantului și a celor doi metaboliți majori ai acestuia, M1 și M3, este $> 99\%$ la concentrații plasmatice variind între 10 și 1500 ng/ml. Cel de-al treilea metabolit major, M2, se leagă de proteinele plasmatice în proporție $> 97\%$.

Palonosetron

Palonosetronul are un volum de distribuție de aproximativ $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Aproximativ 62% din palonosetron se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Netupitant

În cazul administrării orale de doze de netupitant de 30 mg sau mai mari, în plasma umană au fost detectați trei metaboliți (derivatul di-metil, M1; derivatul N-oxid, M2; derivatul OH-metil, M3). Studiile *in vitro* privind metabolizarea au sugerat că CYP3A4 și, într-o mai mică măsură, CYP2D6 și CYP2C9 sunt implicate în metabolizarea netupitantului. După administrarea orală a unei doze unice de 300 mg netupitant, raporturile medii netupitant plasmatic/radioactivitate plasmatică au variat de la 0,13 la 0,49 pe parcursul unei perioade de 96 de ore după administrarea dozei. Raporturile au fost dependente de timp, valorile scăzând treptat după 24 de ore de la administrarea dozei, ceea ce indică faptul că netupitantul este metabolizat rapid. Valorile medii ale C_{max} pentru M1, M2 și, respectiv, M3 au fost de aproximativ 11%, 47% și 16% din cele ale substanței parentale; M2 a avut cea mai mică ASC în raport cu substanța parentală (14%), în timp ce valorile ASC pentru M1 și M3 au fost de aproximativ 29% și, respectiv, 33% din valoarea ASC a substanței parentale. În cadrul unui model farmacodinamic la animale, s-a demonstrat că toți metaboliții, M1, M2 și M3, sunt activi din punct de vedere farmacologic, M3 fiind cel mai potent, iar M2 fiind cel mai puțin activ.

Palonosetron

Palonosetronul este eliminat prin mai multe căi, aproximativ 50% fiind metabolizat pentru a forma doi metaboliți primari: N-oxid-palonosetron și 6-S-hidroxi-palonosetron. Fiecare dintre acești metaboliți are mai puțin de 1% din activitatea palonosetronului de antagonist al receptorului 5-HT₃. Studiile *in vitro* privind metabolizarea au sugerat că CYP2D6 și, într-o mai mică măsură, CYP3A4 și CYP1A2 sunt implicate în metabolizarea palonosetronului. Cu toate acestea, parametrii farmacocinetici clinici nu diferă în mod semnificativ între metabolizatorii lenți și rapizi ai substraturilor CYP2D6.

Eliminare

Netupitant

După administrarea unei doze unice de Akynzeo, netupitantul este eliminat din organism într-o manieră multiexponențială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu aparent de 88 de ore la pacienții cu neoplasm.

Clearance-ul renal nu constituie o cale de eliminare semnificativă pentru entitățile legate de netupitant. În cazul administrării orale, procentul mediu din doza de netupitant excretat sub formă nemodificată în urină este mai mic de 1%; în total, 3,95% și 70,7% din doza marcată radioactiv s-a recuperat în urină și, respectiv, materiile fecale.

Aproximativ jumătate din doza administrată oral, marcată radioactiv sub formă de [¹⁴C]-netupitant a fost recuperată în urină și materiile fecale în decurs de 120 de ore de la administrarea dozei. S-a estimat că eliminarea pe ambele căi durează până în Ziua 29-30 după administrarea dozei.

Palonosetron

După administrarea orală a unei doze unice de 0,75 mg de [¹⁴C]-palonosetron la șase subiecți sănătoși, între 85% și 93% din doza totală marcată radioactiv s-a excretat în urină, iar între 5% și 8% s-a eliminat în materiile fecale. Cantitatea de palonosetron nemodificat excretat în urină a reprezentat aproximativ 40% din doza administrată. La subiecții sănătoși cărora li s-a administrat palonosetron 0,5 mg sub formă de capsule, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al palonosetronului a fost de 37 ± 12 ore (medie \pm AS), iar la pacienții cu neoplasm, $t_{1/2}$ a fost de 48 ± 19 ore. După administrarea intravenoasă a unei doze unice de aproximativ 0,75 mg palonosetron, clearance-ul corporal total al palonosetronului la subiecții sănătoși a fost de 160 ± 35 ml/oră/kg (medie \pm AS), iar clearance-ul renal a fost de $66,5 \pm 18,2$ ml/oră/kg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Netupitant

Concentrațiile plasmatice maxime ale netupitantului și expunerea totală la netupitant au crescut la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (n=8), moderată (n=8) și severă (n=2), comparativ cu subiecții sănătoși corespunzători, deși s-a înregistrat o variabilitate individuală marcată atât la subiecții cu insuficiență hepatică, cât și la subiecții sănătoși. Expunerea la netupitant (C_{max} , ASC_{0-t} și $ASC_{0-\infty}$) comparativ cu subiecții sănătoși corespunzători a fost cu 11%, 28% și 19% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, cu 70%, 88% și 143% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Există date limitate cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 9).

Palonosetron

Insuficiența hepatică nu modifică în mod semnificativ clearance-ul corporal total al palonosetronului, comparativ cu subiecții sănătoși. Deși timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al palonosetronului și expunerea sistemică medie cresc la subiecții cu insuficiență hepatică severă, acest lucru nu justifică o reducere a dozei.

Insuficiență renală

Netupitant

Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea netupitantului la pacienții cu insuficiență renală. În cadrul studiului ADME, mai puțin de 5% din tot materialul legat de netupitant s-a excretat în urină și mai puțin de 1% din doza de netupitant s-a eliminat nemodificată în urină; prin urmare, acumularea netupitantului sau a metaboliților după administrarea unei doze unice ar fi neglijabilă. În plus, studiul farmacocinetic populațional nu a demonstrat nicio corelație între parametrii farmacocinetici ai netupitantului și markerii disfuncției renale.

Palonosetron

Insuficiența renală ușoară până la moderată nu modifică în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Expunerea sistemică totală la palonosetronul administrat intravenos a crescut cu aproximativ 28% la subiecții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții sănătoși. În cadrul unui studiu farmacocinetic populațional, pacienții cu un clearance al creatininei (Cl_{cr}) redus au manifestat și un clearance redus al palonosetronului, însă această reducere nu a rezultat într-o modificare semnificativă a expunerii la palonosetron.

Prin urmare, Akynzeo poate fi administrat fără ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nici netupitantul, nici palonosetronul nu a fost evaluat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

5.3 Date preclinice de siguranță

Palonosetron

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Studiile non-clinice indică faptul că, numai la concentrații plasmatice foarte mari, palonosetronul poate bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și poate prelungi durata potențialului de acțiune. Degenerarea epiteliului seminifer a fost asociată cu palonosetronul în urma unui studiu de toxicitate, cu doze repetate și durata de o lună, efectuat la șobolani. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale. În ceea ce privește traversarea placentei, sunt disponibile numai date limitate provenite din studiile la animale (vezi pct. 4.6). Palonosetronul nu este mutagen. Dozele mari de palonosetron (fiecare doză determinând o expunere de cel puțin 15 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om), administrate zilnic timp de doi ani, au cauzat o creștere a incidenței de tumori hepatice, neoplasme endocrine (la nivelul glandei tiroidei, glandei pituitare, pancreasului, medulosuprarenalei) și tumori cutanate la șobolani, dar nu și la șoareci. Mecanismele subiacente nu sunt înțelese pe deplin, dar ca urmare a dozelor mari utilizate și întrucât medicamentul este destinat pentru administrare unică la om, aceste constatări nu sunt considerate relevante pentru utilizarea clinică.

Netupitant și combinația cu palonosetron

În studiile non-clinice, bazate pe farmacologia siguranței și toxicitatea la doze unice și repetate, au fost observate efecte numai la expuneri considerate mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Fosfolipidoza (macrofage cu aspect spumos) a fost observată în asociere cu utilizarea de netupitant, după administrarea repetată la șobolani și câini. Efectele au fost reversibile sau parțial reversibile după perioada de recuperare. Nu se cunoaște semnificația acestor constatări la om.

Studiile non-clinice indică faptul că, numai la concentrații plasmatice foarte mari, netupitantul și metaboliții săi precum și netupitant în combinație cu palonosetronul pot bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și pot prelungi durata potențialului de acțiune. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate cu netupitant la animale nu indică efecte nocive toxice directe sau indirecte asupra fertilității, parturii sau dezvoltării postnatale.

S-au observat o creștere a incidenței anomaliilor de poziționare a membrelor și labelor la feteși, contopirea segmentelor sternului și agenezia lobului pulmonar accesoriu după administrarea zilnică de netupitant la iepuri, în doze de 10 mg/kg și zi și mai mari, în timpul perioadei de organogeneză. În cadrul unui studiu pilot cu doze variabile, efectuat la iepuri, s-au observat cazuri de palatoschizis, microftalmie și afakie la patru feteși dintr-o fătare în cadrul grupului la care s-a administrat doza de 30 mg/kg și zi. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări la om. În ceea ce privește traversarea placentei și lactația, nu sunt disponibile date din studiile la animale. Netupitantul nu este mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Comprimate de netupitant

Celuloză microcristalină (E460)
Esteri ai sucrozei cu acid lauric
Povidonă K-30
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Stearil fumarat de sodiu
Stearat de magneziu

Capsule moi de palonosetron

Conținutul capsulei moi

Glicerol monocaprilocaproat (tipul I)
Glicerol
Oleat de poligliceril
Apă purificată
Butilhidroxianisol (E320)

Învelișul capsulei moi

Gelatină
Glicerol
Sorbitol (E420)
Sorbitan 1,4
Dioxid de titan (E171)

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac (parțial esterificat)
Oxid negru de fer (E172)
Propilen glicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din Al/Al.

Mărime de ambalaj cu o capsulă sau 4 x 1 capsule în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 mai 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 ianuarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține fosnetupitant 235 mg (sub formă de clorhidrat de clorură), ceea ce corespunde cu netupitant 197,5 mg și palonosetron 0,25 mg (sub formă de clorhidrat).

După reconstituire și diluare, 1 ml de soluție conține fosnetupitant 4,7 mg, ceea ce corespunde cu netupitant 3,95 mg și palonosetron 0,005 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu aproximativ 24,8 mg.

În cazul reconstituirii și diluării cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, soluția finală conține sodiu aproximativ 202 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere amorfă de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Akynzeo este indicat la adulți pentru:

- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conține cisplatină
- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen moderat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 235 mg/0,25 mg (conținutul unui flacon de pulbere, reconstituit și diluat) administrat sub formă de perfuzie cu durata de 30 minute, inițiată la aproximativ 30 minute anterior fiecărui ciclu de chimioterapie (vezi pct. 6.6).

La finalul perfuziei, linia de perfuzie trebuie spălată cu aceeași soluție vehicul, pentru a se asigura administrarea completă a medicamentului.

Doza recomandată de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se utilizează concomitent cu fosnetupitant și clorhidrat de palonosetron în combinație (vezi pct. 4.5 și programul de administrare în cadrul studiilor clinice de la pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când acest medicament se utilizează la pacienții cu vârsta peste 75 de ani, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al substanțelor active și a experienței limitate la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Excreția renală a netupitantului este neglijabilă. Insuficiența renală ușoară până la moderată nu modifică în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Expunerea sistemică totală la palonosetron administrat intravenos a crescut cu aproximativ 28% la subiecții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Farmacocinetica palonosetronului sau netupitantului nu a fost studiată la subiecții cu boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă și nu sunt disponibile date cu privire la eficacitatea sau siguranța fosnetupitantului și clorhidratului de palonosetron în combinație la acești pacienți. Prin urmare, trebuie să se evite utilizarea la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh 5-8). Există date limitate cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh \geq 9). Întrucât utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă a fost asociată cu creșterea expunerii la netupitant, acest medicament trebuie să se utilizeze cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Akynzeo la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat intravenos. Administrarea intravenoasă are loc, de preferat, prin intermediul unei perfuzii intravenoase continue, pe parcursul a 30 minute (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Constipație

Întrucât palonosetronul poate prelungi durata tranzitului prin intestinul gros, pacienții cu antecedente de constipație sau semne de obstrucție intestinală subacută trebuie monitorizați după administrare (vezi pct. 4.8).

Sindrom serotoninergic

Au existat rapoarte privind sindromul serotoninergic în asociere cu utilizarea antagoniștilor 5-HT₃, administrați fie ca monoterapie, fie concomitent cu alte medicamente serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și

noradrenalinei (IRSN)). Se recomandă supravegherea corespunzătoare în vederea depistării eventualelor simptome similare sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.8).

Prelungire a intervalului QT

A fost efectuat un studiu ECG la voluntari adulți sănătoși, bărbați și femei, în cadrul căruia s-a administrat oral netupitant în doză de 200 mg sau 600 mg concomitent utilizarea orală de palonosetron în doză de 0,5 mg sau, respectiv, 1,5 mg. Studiul nu a demonstrat efecte importante din punct de vedere clinic asupra parametrilor ECG: cea mai mare estimare punctuală a intervalului QTc corectat în funcție de placebo și valoarea inițială a fost de 7,0 ms (limita superioară unilaterală a intervalului de încredere 95% de 8,8 ms), observată la 16 ore după administrarea de doze mai mari decât cele terapeutice (600 mg netupitant și 1,5 mg palonosetron). Limita superioară a intervalului de încredere 95% pentru estimările punctuale ale QTcI corectat în funcție de placebo și valoarea inițială s-a încadrat constant în 10 ms la toate momentele de timp de pe parcursul celor 2 zile de după administrarea medicamentului în cadrul studiului.

Cu toate acestea, întrucât netupitantul și clorhidratul de palonosetron în combinație conțin un antagonist al receptorului 5-HT₃, trebuie să se acționeze cu prudență în cazul administrării concomitente cu medicamente care prelungesc intervalul QT sau la pacienții care prezintă sau este probabil să prezinte o prelungire a intervalului QT. Aceste condiții includ pacienții cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QT, dezechilibre electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmie, tulburări de conducere și pacienții care utilizează medicamente antiaritmice sau alte medicamente care induc prelungirea intervalului QT sau dezechilibre electrolitice. Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrare.

Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a preveni greața și vărsăturile în zilele ulterioare chimioterapiei, dacă nu este asociat cu o altă schemă terapeutică din cadrul chimioterapiei.

Acesta nu trebuie utilizat pentru a trata greața și vărsăturile după chimioterapie.

Trebuie să se acționeze cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă, întrucât sunt disponibile date limitate cu privire la acești pacienți.

Acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, substanțe active care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4 și care au un interval terapeutic îngust (vezi pct. 4.5).

Medicamente chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4

Netupitant este un inhibitor moderat al CYP3A4 și poate crește expunerea la medicamentele chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4, de exemplu docetaxel (vezi pct. 4.5). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea eventualei creșteri a toxicității asociate cu administrarea de medicamente chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4, inclusiv irinotecan. În plus, netupitantul poate influența și eficacitatea medicamentelor chimioterapice care necesită activare prin metabolizarea prin intermediul CYP3A4.

Excipienți

Acest medicament conține 24,8 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 1,24% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

În cazul reconstituirii și diluării cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, soluția finală conține sodiu aproximativ 202 mg pe doză, echivalent cu 10,1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Atunci când este administrat intravenos, fosnetupitantul este transformat rapid în netupitant. Interacțiuni cu alte medicamente este probabil să apară, în urma administrării intravenoase a fosnetupitantului, cu substanțele active care interacționează cu netupitantul administrat pe cale orală. Următoarele informații au fost derivate din studiile desfășurate cu netupitant administrat pe cale orală și din studiile desfășurate cu fosnetupitant administrat pe cale intravenoasă.

La oameni, netupitantul este eliminat în principal prin metabolizarea hepatică mediată de CYP3A4, cu o excreție renală limitată. La om, în cazul utilizării unei doze de 300 mg, netupitantul este un substrat și un inhibitor moderat al CYP3A4. Palonosetronul este eliminat din organism atât prin excreție renală, cât și pe căi metabolice, acestea din urmă fiind mediate de mai multe enzime CYP. Palonosetronul este metabolizat în principal de CYP2D6, cu contribuții minore din partea izoenzimelor CYP3A4 și CYP1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, palonosetronul nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450 la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Interacțiunea dintre netupitant administrat oral și palonosetron utilizat oral

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic între netupitant administrat oral și palonosetron utilizat oral.

Interacțiunea cu substraturile CYP3A4

Dexametazonă

Administrarea concomitentă a unei doze orale unice de 300 mg netupitant sau a unei doze intravenoase unice de 235 mg fosnetupitant și a unei scheme terapeutice care conține dexametazonă (20 mg în Ziua 1, urmată de 8 mg de două ori pe zi din Ziua 2 până în Ziua 4) a crescut semnificativ expunerea la dexametazonă, într-o manieră dependentă de timp și doză. Valorile $ASC_{84-\infty}$ (Ziua 4) pentru dexametazonă au crescut de 2,4 ori atunci când a fost administrat concomitent netupitant într-o doză de 300 mg sau fosnetupitant într-o doză de 235 mg. Profilul farmacocinetic al netupitantului a rămas neschimbat atunci când acesta a fost administrat concomitent cu dexametazona. Prin urmare, doza de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se administrează concomitent cu fosnetupitant și clorhidrat de palonosetron în combinație (vezi pct. 4.2).

Medicamente chimioterapice (docetaxel, etoposidă, ciclofosfamidă)

Expunerea la docetaxel și etoposidă a crescut cu 37% și, respectiv, 21% atunci când au fost administrate concomitent cu netupitant/palonosetron capsule. Nu s-a observat un efect consecvent în ceea ce privește ciclofosfamida după administrarea concomitentă cu netupitant.

Contraceptive orale

Netupitant/palonosetron capsule, atunci când a fost administrat concomitent cu o doză unică de 60 μg etinilestradiol și 300 μg levonorgestrel utilizată oral, nu a avut niciun efect semnificativ asupra valorii ASC a etinilestradiolului și au crescut valoarea ASC a levonorgestrelului de 1,4 ori; efectele clinice asupra eficacității contracepției hormonale sunt improbabile. Nu s-au observat modificări relevante ale farmacocineticii netupitantului și palonosetronului.

Eritromicină și midazolam

Expunerea la eritromicină și midazolam a crescut de 1,3 și, respectiv, de 2,4 ori atunci când fiecare dintre acestea au fost administrate concomitent cu netupitant cu administrare pe cale orală. Aceste efecte nu sunt considerate importante din punct de vedere clinic. Profilul farmacocinetic al netupitantului nu a fost modificat de administrarea concomitentă cu midazolam sau eritromicină. Potențialele efecte de creștere a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului sau ale altor benzodiazepine metabolizate prin intermediul CYP3A4 (alprazolam, triazolam) trebuie luate în

considerare atunci când aceste substanțe active se administrează concomitent cu netupitant și clorhidrat de palonosetron în combinație.

Medicamente serotoninergice (de exemplu, ISRS și IRSN)

Au existat rapoarte privind sindromul serotoninergic după utilizarea concomitentă a antagoniștilor 5-HT₃ și a altor medicamente serotoninergice (inclusiv ISRS cum sunt fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul sau escitalopramul și IRSN cum sunt venlafaxina sau duloxetina) (vezi pct. 4.4).

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii Akynzeo

Netupitantul este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4; prin urmare, administrarea concomitentă cu medicamente care inhibă sau induc activitatea CYP3A4 poate influența concentrațiile plasmatiche ale netupitantului. În consecință, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) trebuie efectuată cu prudență, iar administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) trebuie evitată. Mai mult, acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, substanțe active cu un interval terapeutic îngust care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil și chinidină.

Efectul ketoconazolului și rifampicinei

Administrarea de ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4, împreună cu netupitant/palonosetron capsule, a crescut valoarea ASC a netupitantului de 1,8 ori și valoarea C_{max} de 1,3 ori, comparativ cu administrarea de Akynzeo ca monoterapie. Administrarea concomitentă cu ketoconazol nu a modificat farmacocinetica palonosetronului.

Administrarea de rifampicină, un inductor al CYP3A4, concomitent cu Akynzeo cu administrare pe cale orală a scăzut valoarea ASC a netupitantului de 5,2 ori și valoarea C_{max} de 2,6 ori. Administrarea concomitentă cu rifampicină nu a modificat farmacocinetica palonosetronului. În consecință, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) trebuie efectuată cu prudență, iar administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) trebuie evitată.

Interacțiuni suplimentare

Interacțiunea între fosnetupitant/palonosetron pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă și medicamente care sunt substraturi pentru glicoproteina P (gp P) este improbabilă. Netupitantul nu este un substrat pentru gp P. Atunci când netupitantul a fost administrat în Ziua 8 a unei scheme terapeutice cu digoxină, cu durată de 12 zile, nu s-au observat modificări ale farmacocineticii digoxinei.

Inhibarea transportorului de eflux BCRP de către fosnetupitant, netupitant și metaboliții săi este improbabilă și, dacă ar apărea, ar avea o relevanță clinică limitată.

Datele *in vitro* arată că fosnetupitantul inhibă UGT2B7/UGT2B15 și netupitantul inhibă UGT2B7; magnitudinea acestui efect în condiții clinice nu este stabilită. Prin urmare, se recomandă precauție la administrarea concomitentă de netupitant și fosnetupitant cu un substrat al acestei enzime (de exemplu, zidovudină, acid valproic, morfină) utilizat oral.

Datele *in vitro* sugerează că netupitantul inhibă efluxul transportorului BCRP. Relevanța clinică a acestui efect nu este stabilită.

Datele *in vitro* arată că netupitantul este un inhibitor al gp P. În cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, netupitantul nu a modificat expunerea la digoxină, un substrat al gp P, crescând C_{max} a acesteia de 1,09 ori [I^{90%}, 0,9-1,31]. Nu este exclus ca acest efect să fie mai pronunțat și, prin urmare, clinic relevant, la pacienții cu neoplasm, în special la cei cu disfuncție renală. Prin urmare, se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de netupitant cu digoxină sau cu alte substraturi ale gp P, cum sunt dabigatran sau colchicină.

Interacțiuni farmacodinamice

Akynzeo conține un antagonist al receptorului 5-HT₃, palonosetron, care poate crește prelungirea intervalului QT. Prin urmare, trebuie exercitată precauție în cazul utilizării concomitente cu medicamente care prelungesc intervalul QT, inclusiv, dar fără limitare: levofloxacină, amitriptilină, alfuzosină, azitromicină, trioxid de arsenic (vezi pct. 4.4).

Mai mult, se recomandă prudență în caz de administrare concomitentă a fosnetupitantului/palonosetronului cu medicamente care induc hipokaliemie, cum sunt ampicilină, albuterol, terbutalină, furosemidă, tiazide, sau medicamente despre care se cunoaște că induc bradicardie, cum sunt betablocante, verapamil, diltiazem, digitalină și antiaritmice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepție la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să fie gravide sau să rămână gravide în timpul tratamentului cu fosnetupitant/palonosetron pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. Trebuie să se efectueze un test de sarcină la toate femeile aflate în premenopauză, înainte de tratament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la o lună după tratamentul cu acest medicament.

Sarcina

Fosnetupitant

Datele provenite din utilizarea fosnetupitantului sau netupitantului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv efecte teratogene, fără marjă de siguranță, la iepure (vezi pct. 5.3).

Palonosetron

Datele provenite din utilizarea palonosetronului la femeile gravide sunt inexistente. Datele provenite de la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte ale palonosetronului asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Akynzeo este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă palonosetronul sau netupitantul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Akynzeo nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu acest medicament și timp de 1 lună după ultima doză.

Fertilitatea

Fosnetupitant

Nu s-au observat efecte asupra fertilității în cadrul studiilor la animale.

Palonosetron

Degenerarea epiteliului seminifer a fost observată în cadrul unui studiu efectuat la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Akynzeo are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Întrucât poate induce amețea, somnolență sau oboseală, pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje în cazul apariției acestor simptome.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse frecvente raportate după administrarea Akynzeo au fost cefaleea (3,6%), constipația (3,0%) și oboseala (1,2%). Niciunul dintre aceste evenimente nu a fost grav.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Pentru clasificarea frecvenței, s-a utilizat următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$),

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),

Foarte rare ($< 1/10000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1: Reacții adverse

| Aparate, sisteme și organe | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare |
|---|------------------|-----------------------------------|--|
| <i>Infecții și infestări</i> | | | Cistită |
| <i>Tulburări hematologice și limfatice</i> | | Neutropenie | Leucopenie |
| | | Leucocitoză | Limfocitoză |
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> | | Scădere a apetitului alimentar | Hipokaliemie |
| <i>Tulburări psihice</i> | | Insomnie | Psihoză acută |
| | | | Modificări ale dispoziției |
| | | | Tulburări de somn |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i> | Cefalee | Amețeală | Hipoestezie |
| | | | Somnolență |
| <i>Tulburări oculare</i> | | | Conjunctivită |
| | | | Vedere încețoșată |
| <i>Tulburări acustice și vestibulare</i> | | Vertij | Tinitus |
| <i>Tulburări cardiace</i> | | Bloc atrioventricular de gradul I | Aritmie |
| | | Cardiomiopatie | Bloc atrioventricular de gradul II |
| | | Tulburare de conducere | Bloc de ramură stânga |
| | | Tahicardie | Bloc de ramură dreapta |
| | | | Insuficiență a valvei mitrale |
| | | | Ischemie miocardică |
| <i>Tulburări vasculare</i> | | Hipertensiune arterială | Eritem facial tranzitoriu |
| | | | Hipotensiune arterială |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> | | Sughit | |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i> | Constipație | Distensie abdominală | Xerostomie |
| | | Durere abdominală | Disfagie |
| | | Diaree | Eructație |
| | | Dispepsie | Hemoroizi |
| | | Flatulență | Prezența de depozite la nivelul limbii |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | | Greață | Vărsături |
| | | Alopecie | Eritem |
| | | Urticarie | Prurit |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | | | Erupție cutanată tranzitorie |
| | | | Durere de spate |
| | | | Durere la nivelul extremităților |

| Aparate, sisteme și organe | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare |
|---|------------------|---|--|
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | Oboseală | Astenie | Senzație de căldură |
| | | | Durere toracică non-cardiacă |
| | | | Perceperea unui gust anormal al medicamentului |
| <i>Investigații diagnostice</i> | | Creștere a valorilor transaminazelor hepatice | Creștere a bilirubinemiei |
| | | Creștere a concentrației fosfatazei alcaline în sânge | Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei |
| | | Creștere a creatininemiei | Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei MB |
| | | Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă | Creștere a uremiei |
| | | Creștere a creatininemiei | Subdenivelare a segmentului ST pe electrocardiogramă |
| | | Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă | Anomalii ale segmentului ST-T pe electrocardiogramă |
| | | | Creștere a mioglobinemiei |
| | | | Creștere a numărului de neutrofile |
| | | | Creștere a concentrației troponinei |

Datele de după punerea pe piață indică faptul că profilul reacțiilor adverse este în general similar cu cel observat în cadrul studiilor clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Netupitant:

Niciuna dintre reacțiile adverse frecvente nu poate fi atribuită netupitantului, noua componentă a combinației fixe.

Palonosetron:

Au fost raportate cazuri de constipație cu impactare fecală, care au necesitat spitalizare, în asociere cu administrarea de palonosetron 0,75 mg.

În plus, edemul periorbital, dispneea și mialgia au fost raportate ca reacții adverse în asociere cu administrarea orală de palonosetron, dar nu au fost observate în cadrul etapei de dezvoltare a netupitantului și clorhidratului de palonosetron în combinație. Toate aceste reacții adverse au fost mai puțin frecvente.

Ca urmare a experienței de după punerea pe piață a palonosetronului cu administrare intravenoasă, au fost raportate cazuri foarte rare de anafilaxie, reacții anafilactice/anafilactoide și șoc. Semnele pot include urticarie, prurit, angioedem, tensiune arterială mică, constricție faringiană, constricție toracică, dispnee, pierderea cunoștinței.

Au fost raportate, de asemenea, cazuri de sindrom serotoninergic în legătură cu palonosetron în monoterapie. Semnele pot include tremor, agitație, transpirații, mișcări mioclonice, hipertonie și febră.

Profilul de siguranță al Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost similar cu cel observat pentru Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Pe baza experienței la subiecții sănătoși expuși la netupitant 600 mg în combinație cu palonosetron 1,50 mg cu administrare orală, posibilele simptome acute ale supradozajului sunt cefalee, amețeală, constipație, anxietate, palpitații, dispoziție euforică și durere a membrelor inferioare. În caz de supradozaj, trebuie să se întrerupă administrarea medicamentului și să se asigure tratament de susținere a funcțiilor vitale și monitorizare. Dată fiind activitatea antiemetică a netupitantului și palonosetronului, este posibil ca emeza indusă de un medicament să nu fie eficace. Nu au fost efectuate studii cu privire la utilitatea dializei. Cu toate acestea, din cauza volumului de distribuție mare al palonosetronului și netupitantului, este improbabil ca dializa să constituie un tratament eficace pentru supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiemetice și antivomitice, antagoniști ai serotoninei (5-HT₃); codul ATC: A04AA55

Mecanism de acțiune

Netupitantul este un antagonist selectiv al receptorilor substanței P/neurokininei 1 umane (NK₁).

Fosnetupitantul este promedicamentul netupitantului, iar atunci când se administrează intravenos, este transformat rapid în netupitant (vezi pct. 5.2).

Palonosetronul este un antagonist al receptorului 5-HT₃, cu o afinitate de legare puternică pentru acest receptor și o afinitate mică sau inexistentă pentru alți receptori. Substanțele chimioterapice produc greață și vărsături prin stimularea producerii de serotonină din celulele enterocromafine ale intestinului subțire. Serotonina activează apoi receptorii 5-HT₃ localizați pe căile aferente vagale pentru a iniția reflexul de vomă.

Emeza tardivă a fost asociată cu activarea receptorilor neurokininei 1 (NK₁) din familia tahikininelor (răspândite la scară largă în sistemul nervos central și periferic) de către substanța P. Așa cum arată studiile *in vitro* și *in vivo*, netupitantul inhibă răspunsurile mediate de substanța P.

S-a demonstrat că netupitantul trece bariera hematoencefalică, cu o fixare la nivelul receptorului NK₁ de 92,5%; 86,5%; 85,0%; 78,0% și 76,0% în corpul striat, la 6, 24, 48, 72 și, respectiv, 96 de ore după administrarea dozei de 300 mg netupitant.

Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul a două studii-pivot separate, s-a demonstrat că administrarea orală de Akynzeo concomitent cu dexametazona previne greața și vărsăturile acute și tardive asociate cu chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat și moderat.

Studiul privind chimioterapia cu efect emetogen accentuat (HEC)

În cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat, paralel, dublu-orb, controlat, care a inclus 694 de pacienți, eficacitatea și siguranța administrării orale de doze unice de netupitant în combinație

cu palonosetron au fost comparate cu utilizarea orală a unei doze unice de palonosetron la pacienții cu neoplasm cărora li se administra o schemă chimioterapică ce includea cisplatină (doză mediană = 75 mg/m²). Eficacitatea Akynzeo a fost evaluată la 135 de pacienți cărora li se administrase oral o doză unică (netupitant 300 mg și palonosetron 0,5 mg) și la 136 de pacienți cărora li se administrase oral palonosetron 0,5 mg ca monoterapie.

Schemele de tratament pentru grupurile tratate cu Akynzeo și palonosetron 0,5 mg sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2: Schema de tratament antiemetic cu administrare orală — studiul HEC

| Schema de tratament | Ziua 1 | Zilele 2 până la 4 |
|---------------------|---|-------------------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexametazonă 12 mg | Dexametazonă 8 mg o dată pe zi |
| Palonosetron | Palonosetron 0,5 mg Dexametazonă 20 mg | Dexametazonă 8 mg de două ori pe zi |

Criteriul primar de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns complet (RC) (definit ca absența episoadelor emetice, absența utilizării medicației de salvare) în decurs de 120 de ore (faza globală) după începerea administrării chimioterapiei cu efect emetogen accentuat.

Un rezumat al rezultatelor-cheie obținute din acest studiu este prezentat în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3: Proporția de pacienți respondenți cărora li s-a administrat chimioterapie cu cisplatină, în funcție de grupul de tratament și fază

| | Akynzeo N=135 % | Palonosetron 0,5 mg N=136 % | Valoare p |
|--|-----------------------|--------------------------------------|-----------|
| Criteriu de evaluare principal | | | |
| Răspuns complet Faza globală [§] | 89,6 | 76,5 | 0,004 |
| Criteriile de evaluare secundare majore | | | |
| Răspuns complet | | | |
| Faza acută [‡] | 98,5 | 89,7 | 0,007 |
| Faza tardivă [†] | 90,4 | 80,1 | 0,018 |
| Absența emezei | | | |
| Faza acută | 98,5 | 89,7 | 0,007 |
| Faza tardivă | 91,9 | 80,1 | 0,006 |
| Faza globală | 91,1 | 76,5 | 0,001 |
| Absența senzației de greață semnificative | | | |
| Faza acută | 98,5 | 93,4 | 0,050 |
| Faza tardivă | 90,4 | 80,9 | 0,004 |
| Faza globală | 89,6 | 79,4 | 0,021 |

[‡]Faza acută: 0 până la 24 de ore după tratamentul cu cisplatină.

[†]Faza tardivă: 25 până la 120 de ore după tratamentul cu cisplatină.

[§]Globală: 0 până la 120 de ore după tratamentul cu cisplatină.

Studiul privind chimioterapia cu efect emetogen moderat (MEC)

În cadrul unui studiu de superioritate, multicentric, randomizat, paralel, dublu-orb, controlat activ, eficacitatea și siguranța administrării orale a unei doze unice de Akynzeo au fost comparate cu utilizarea orală a unei doze unice de palonosetron 0,5 mg la pacienții cu neoplasm programați să li se administreze primul ciclu dintr-o schemă terapeutică cu antraciclină și ciclofosfamidă pentru tratamentul unei tumori maligne solide. La momentul studiului, schemele chimioterapice conținând antraciclină-ciclofosfamidă erau considerate ca având un efect emetogen moderat. Ghidurile recente au actualizat statutul acestor scheme la „cu efect emetogen accentuat”.

Tuturor pacienților li s-a administrat oral o doză unică de dexametazonă.

Tabelul 4: Schema de tratament antiemetic cu administrare orală – studiul MEC

| Schema de tratament | Ziua 1 | Zilele 2 până la 3 |
|---------------------|---|-----------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexametazonă 12 mg | Niciun tratament antiemetic |
| Palonosetron | Palonosetron 0,5 mg Dexametazonă 20 mg | Niciun tratament antiemetic |

După finalizarea ciclului 1, pacienții au avut opțiunea de a participa la o extensie cu mai multe cicluri, administrându-li-se același tratament ca cel repartizat în ciclul 1. Nu a existat o limită prestabilită pentru numărul de cicluri consecutive repetate per pacient. În total, s-a administrat medicația de studiu unui număr de 1450 de pacienți (Akynzeo n=725; palonosetron n=725). Dintre aceștia, 1438 (98,8%) au finalizat ciclul 1 și 1286 de pacienți (88,4%) au continuat tratamentul în extensie cu mai multe cicluri. În total, 907 pacienți (62,3%) au finalizat extensia cu mai multe cicluri, cu până la maxim opt cicluri de tratament.

În total 724 de pacienți (99,9%) au fost tratați cu ciclofosfamidă. Toți pacienții au fost tratați suplimentar fie cu doxorubicină (68,0%), fie cu epirubicină (32,0%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost rata RC în faza tardivă, la 25-120 ore după începerea administrării chimioterapiei.

Un rezumat al rezultatelor-cheie obținute din acest studiu este prezentat în Tabelul 5 de mai jos.

Tabelul 5: Proporția de pacienți respondenți cărora li s-a administrat chimioterapie cu antraciclină și ciclofosfamidă, în funcție de grupul de tratament și fază – ciclul 1

| | Akynzeo N=724 % | Palonosetron 0,5 mg N=725 % | Valoare p* |
|---|-----------------------|--------------------------------------|----------------|
| Criteriu de evaluare principal | | | |
| Răspuns complet Faza tardivă [†] | 76,9 | 69,5 | 0,001 |
| Criteriile de evaluare secundare majore | | | |
| Răspuns complet Faza acută [‡] Faza globală [§] | 88,4 74,3 | 85,0 66,6 | 0,047 0,001 |
| Absența emezei Faza acută | 90,9 | 87,3 | 0,025 |

| | Akynzeo N=724 % | Palonosetron 0,5 mg N=725 % | Valoare p* |
|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|---------------|
| Faza tardivă | 81,8 | 75,6 | 0,004 |
| Faza globală | 79,8 | 72,1 | <0,001 |
| Absența greții semnificative | | | |
| Faza acută | 87,3 | 87,9 | Nespecificată |
| Faza tardivă | 76,9 | 71,3 | 0,014 |
| Faza globală | 74,6 | 69,1 | 0,020 |

* Valoarea p din testul Cochran-Mantel-Haenszel, stratificat după grupa de vârstă și regiune.

‡Faza acută: 0 până la 24 de ore după schema cu antraciclina și ciclofosfamidă

†Faza tardivă: 25 până la 120 de ore după schema cu antraciclina și ciclofosfamidă

§Globală: 0 până la 120 de ore după schema cu antraciclina și ciclofosfamidă

Pacienții au continuat participarea în extensia cu mai multe cicluri pentru până la 7 cicluri suplimentare de chimioterapie. Activitatea antiemetică a Akynzeo s-a menținut pe parcursul ciclurilor repetate pentru acei pacienți care au continuat participarea în fiecare dintre ciclurile multiple. Impactul senzației de greață și a vărsăturilor asupra vieții cotidiene a pacienților a fost evaluat utilizând Indexul de viață funcțională–Emeză (FLIE). Proporția de pacienți cu răspunsul „În ansamblu, niciun impact asupra vieții cotidiene” a fost cu 6,3% mai mare (valoarea p = 0,005) în grupul de tratament cu Akynzeo (78,5%) comparativ cu grupul de tratament cu palonosetron (72,1%).

Studiul de siguranță cu mai multe cicluri la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie cu efect emetogen accentuat sau chimioterapie cu efect emetogen moderat

În cadrul unui studiu separat, un număr total de 413 pacienți cărora li s-au administrat cicluri inițiale și repetate de chimioterapie (inclusiv scheme de tratament cu carboplatină, cisplatină, oxaplatină și doxorubicină) au fost randomizați pentru a li se administra fie Akynzeo (n=309), fie aprepitant și palonosetron (n=104). Siguranța și eficacitatea s-au menținut pe parcursul tuturor ciclurilor.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Akynzeo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor induse de chimioterapia antineoplazică, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică (PIP), în indicația aprobată. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Netupitant

Nu sunt disponibile date cu privire la biodisponibilitatea absolută a netupitantului la om; pe baza datelor provenite din două studii efectuate cu netupitant administrat intravenos, se estimează că biodisponibilitatea la om este mai mare de 60%.

În cadrul studiilor cu doze unice administrate oral, concentrația de netupitant a fost măsurabilă în plasmă în interval de 15 minute până la 3 ore după administrarea dozei. Concentrațiile plasmatice au urmat un proces de absorbție de ordin prim și au atins C_{max} în aproximativ 5 ore. S-a înregistrat o creștere supraproportională a parametrilor C_{max} și ASC pentru dozele variind între 10 mg și 300 mg. La 82 de subiecți sănătoși cărora li s-a administrat oral o doză unică de netupitant 300 mg, concentrația plasmatică maximă a netupitantului (C_{max}) a fost de 486 ± 268 ng/ml (medie \pm DS) și timpul median până la obținerea concentrației maxime (T_{max}) a fost de 5,25 ore, în timp ce ASC a fost

de 15032 ± 6858 oră.ng/ml. În cadrul unei analize grupate, femeile au înregistrat o expunere mai mare la netupitant comparativ cu bărbații; s-a observat o creștere de 1,31 ori a valorii C_{max} , o creștere de 1,02 ori a valorii ASC și o creștere de 1,36 ori a timpului de înjumătățire plasmatică. Valorile $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale netupitantului au crescut de 1,1 ori și, respectiv, 1,2 ori după o masă cu conținut bogat de grăsimi.

Fosnetupitant

După administrarea unei doze unice de Akynzeo, sub formă de perfuzie cu durata de 30 minute, la subiecți sănătoși și la pacienți neoplazici, fosnetupitantul a atins C_{max} la finalul perfuziei, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal aparent de sub 1 oră. În decurs de 30 minute de la finalizarea perfuziei, concentrația fosnetupitantului a scăzut cu mai mult de 1% din C_{max} . Parametrii farmacocinetici ai netupitantului și palonosetronului au fost similari cu cei observați după administrarea de Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule.

Tabelul 6: Parametrii FC (medie și CV%) după administrarea unei doze unice de Akynzeo pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă la voluntari sănătoși (VS) și la pacienți neoplazici

| | | Fosnetupitant | Netupitant | Palonosetron2 |
|-------------------|----------|------------------|-----------------|---------------|
| C_{max} (ng/ml) | VS | 6431 (14) | 841 (21) | 2,1 (61) |
| | Pacienți | 3478 (45) | 590 (28) | 0,8 (35) |
| t_{max}^1 (ore) | VS | 0,5 (0,25 – 0,5) | 0,5 (0,5 – 0,4) | 0,55 |
| | Pacienți | 0,5 (0,5 – 0,6) | 0,6 (0,5 – 4) | 0,6 (0,5 – 6) |
| ASC (ng*oră/ml) | VS | 2938 (12) | 13854 (21) | 35 (33) |
| | Pacienți | 1401 (46) | 15588 (32) | 36 (30) |
| $t_{1/2}$ (ore) | VS | 0,96 (57) | 36,1 (19) | 43 (32) |
| | Pacienți | 0,75 (54) | 144 (50) | 58 (47) |

¹ mediană (min-max); ² i.v. în bolus la VS

C_{max} și ASC ale fosnetupitantului au fost mai scăzute la pacienți decât la subiecții sănătoși, deși expunerile sistemice la netupitant au fost comparabile.

La subiecții sănătoși, a existat o creștere proporțională cu doza în ceea ce privește expunerea sistemică la fosnetupitant odată cu creșterea dozei de fosnetupitant de la 17,6 mg la 353 mg.

Palonosetron

După administrarea orală, palonosetronul este bine absorbit, biodisponibilitatea absolută atingând 97%. După administrarea orală de doze unice, utilizând o soluție tampon, concentrațiile plasmatice maxime medii ale palonosetronului (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) au fost proporționale cu doza în cadrul unui interval de doze cuprins între 3,0 și 80 mcg/kg, la subiecții sănătoși.

La 36 de subiecți sănătoși, bărbați și femei, cărora li s-a administrat oral o doză unică de palonosetron 0,5 mg, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a fost de $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (medie \pm AS) și timpul până la obținerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a fost de $5,1 \pm 1,7$ ore. La subiecții de sex feminin (n=18), valoarea medie a ASC a fost cu 35% mai mare, iar valoarea medie a C_{max} a fost cu 26% mai mare, comparativ cu subiecții de sex masculin (n=18). La 12 pacienți cu neoplasm cărora li s-a administrat oral o doză unică de palonosetron 0,5 mg cu o oră înainte de chimioterapie, C_{max} a fost de $0,93 \pm 0,34$ ng/ml și T_{max} a fost de $5,1 \pm 5,9$ ore. Valoarea ASC a fost cu 30% mai mare la pacienții cu neoplasm comparativ cu subiecții sănătoși. Ingerarea unei mese cu conținut bogat de grăsimi nu a influențat valorile C_{max} și ASC ale palonosetronului administrat oral.

Distribuție

Netupitant

După administrarea unei doze unice de 300 mg la pacienții cu neoplasm, distribuția netupitantului a fost caracterizată printr-un model cu două compartimente, cu un clearance sistemic median estimat de 20,5 l/oră și un volum de distribuție mare în compartimentul central (486 l). Legarea de proteinele

plasmatică umane a netupitantului și a celor doi metaboliți majori ai acestuia, M1 și M3, este > 99% la concentrații plasmatică variind între 10 și 1500 ng/ml. Cel de-al treilea metabolit major, M2, se leagă de proteinele plasmatică în proporție > 97%.

Fosnetupitant

Valoarea medie \pm DS a volumului de distribuție (V_z) al fosnetupitantului la subiecții sănătoși și la pacienți a fost de 124 ± 76 l și respectiv 296 ± 535 l. Legarea de proteinele plasmatică umane a fosnetupitantului a fost 92% la 1 micromolar și 95% la 10 micromolari. Frația liberă a fost cuprinsă în intervalul de 5% până la 8%.

Palonosetron

Palonosetronul are un volum de distribuție de aproximativ $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Aproximativ 62% din palonosetron se leagă de proteinele plasmatică.

Metabolizare

Netupitant

În cazul administrării orale de doze de netupitant de 30 mg sau mai mari, în plasma umană au fost detectați trei metaboliți (derivatul di-metil, M1; derivatul N-oxid, M2; derivatul OH-metil, M3). Studiile *in vitro* privind metabolizarea au sugerat că CYP3A4 și, într-o mai mică măsură, CYP2D6 și CYP2C9 sunt implicate în metabolizarea netupitantului. După administrarea orală a unei doze unice de 300 mg netupitant, raporturile medii netupitant plasmatic/radioactivitate plasmatică au variat de la 0,13 la 0,49 pe parcursul unei perioade de 96 de ore după administrarea dozei. Raporturile au fost dependente de timp, valorile scăzând treptat după 24 de ore de la administrarea dozei, ceea ce indică faptul că netupitantul este metabolizat rapid. Valorile medii ale C_{max} pentru M1, M2 și, respectiv, M3 au fost de aproximativ 11%, 47% și 16% din cele ale substanței parentale; M2 a avut cea mai mică ASC în raport cu substanța parentală (14%), în timp ce valorile ASC pentru M1 și M3 au fost de aproximativ 29% și, respectiv, 33% din valoarea ASC a substanței parentale. În cadrul unui model farmacodinamic la animale, s-a demonstrat că toți metaboliții, M1, M2 și M3, sunt activi din punct de vedere farmacologic, M3 fiind cel mai potent, iar M2 fiind cel mai puțin activ.

Fosnetupitant

Fosnetupitantul s-a transformat rapid *in vivo* în netupitant, prin hidroliză metabolică. La pacienții cărora li s-a administrat Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă pe cale intravenoasă, expunerea la netupitant a fost de 17 ori mai mare decât expunerea la fosnetupitant, conform determinării prin coeficientul ASC. Metaboliții netupitantului, M1, M2 și M3, au fost generați rapid din netupitantul eliberat. La pacienți, expunerile la metaboliții M1, M2 și M3 au fost de 32%, 21% și 28% din expunerea la netupitant, conform determinării prin coeficientul ASC. T_{max} median pentru M1, M2 și M3 a fost de 12, 2 și respectiv 12 ore.

Palonosetron

Palonosetronul este eliminat prin mai multe căi, aproximativ 50% fiind metabolizat pentru a forma doi metaboliți primari: N-oxid-palonosetron și 6-S-hidroxi-palonosetron. Fiecare dintre acești metaboliți are mai puțin de 1% din activitatea palonosetronului de antagonist al receptorului 5-HT₃. Studiile *in vitro* privind metabolizarea au sugerat că CYP2D6 și, într-o mai mică măsură, CYP3A4 și CYP1A2 sunt implicate în metabolizarea palonosetronului. Cu toate acestea, parametrii farmacocinetici clinici nu diferă în mod semnificativ între metabolizatorii lenți și rapizi ai substraturilor CYP2D6.

Eliminare

Netupitant

După administrarea unei doze unice de Akynzeo, netupitantul este eliminat din organism într-o manieră multiexponențială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu aparent de 88 de ore la pacienții cu neoplasm.

Clearance-ul renal nu constituie o cale de eliminare semnificativă pentru entitățile legate de netupitant. În cazul administrării orale, procentul mediu din doza de netupitant excretat sub formă nemodificată în

urină este mai mic de 1%; în total, 3,95% și 70,7% din doza marcată radioactiv s-a recuperat în urină și, respectiv, materiile fecale.

Aproximativ jumătate din doza administrată oral, marcată radioactiv sub formă de [¹⁴C]-netupitant a fost recuperată în urină și materiile fecale în decurs de 120 de ore de la administrarea dozei. S-a estimat că eliminarea pe ambele căi durează până în Ziua 29-30 după administrarea dozei.

Fosnetupitant

După administrarea intravenoasă de Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, concentrațiile plasmatiche de fosnetupitant au scăzut conform unui profil biexponențial. La 30 minute după finalul perfuziei, concentrația plasmatică medie a fosnetupitantului a fost mai mică de 1% din C_{max}.

Palonosetron

După administrarea orală a unei doze unice de 0,75 mg de [¹⁴C]-palonosetron la șase subiecți sănătoși, între 85% și 93% din doza totală marcată radioactiv s-a excretat în urină, iar între 5% și 8% s-a eliminat în materiile fecale. Cantitatea de palonosetron nemodificat excretat în urină a reprezentat aproximativ 40% din doza administrată. La subiecții sănătoși cărora li s-a administrat palonosetron 0,5 mg sub formă de capsule, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare (t_{1/2}) al palonosetronului a fost de 37 ± 12 ore (medie ± AS), iar la pacienții cu neoplasm, t_{1/2} a fost de 48 ± 19 ore. După administrarea intravenoasă a unei doze unice de aproximativ 0,75 mg palonosetron, clearance-ul corporal total al palonosetronului la subiecții sănătoși a fost de 160 ± 35 ml/oră/kg (medie ± AS), iar clearance-ul renal a fost de 66,5 ± 18,2 ml/oră/kg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Netupitant

Concentrațiile plasmatiche maxime ale netupitantului și expunerea totală la netupitant au crescut la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (n=8), moderată (n=8) și severă (n=2), comparativ cu subiecții sănătoși corespunzători, deși s-a înregistrat o variabilitate individuală marcată atât la subiecții cu insuficiență hepatică, cât și la subiecții sănătoși. Expunerea la netupitant (C_{max}, ASC_{0-t} și ASC_{0-∞}) comparativ cu subiecții sănătoși corespunzători a fost cu 11%, 28% și 19% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, cu 70%, 88% și 143% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Există date limitate cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 9).

Palonosetron

Insuficiența hepatică nu modifică în mod semnificativ clearance-ul corporal total al palonosetronului, comparativ cu subiecții sănătoși. Deși timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al palonosetronului și expunerea sistemică medie cresc la subiecții cu insuficiență hepatică severă, acest lucru nu justifică o reducere a dozei.

Insuficiență renală

Netupitant

Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea netupitantului la pacienții cu insuficiență renală. În cadrul studiului ADME, mai puțin de 5% din tot materialul legat de netupitant s-a excretat în urină și mai puțin de 1% din doza de netupitant s-a eliminat nemodificată în urină; prin urmare, acumularea netupitantului sau a metabolizilor după administrarea unei doze unice ar fi neglijabilă. În plus, studiul farmacocinetic populațional nu a demonstrat nicio corelație între parametrii farmacocinetici ai netupitantului și markerii disfuncției renale.

Palonosetron

Insuficiența renală ușoară până la moderată nu modifică în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Expunerea sistemică totală la palonosetronul administrat

intravenos a crescut cu aproximativ 28% la subiecții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții sănătoși. În cadrul unui studiu farmacocinetic populațional, pacienții cu un clearance al creatininei (Cl_{cr}) redus au manifestat și un clearance redus al palonosetronului, însă această reducere nu a rezultat într-o modificare semnificativă a expunerii la palonosetron.

Prin urmare, Akynzeo poate fi administrat fără ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nici netupitantul, nici palonosetronul nu a fost evaluat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

5.3 Date preclinice de siguranță

Palonosetron

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Studiile non-clinice indică faptul că, numai la concentrații plasmatiche foarte mari, palonosetronul poate bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și poate prelungi durata potențialului de acțiune. Degenerarea epiteliului seminifer a fost asociată cu palonosetronul în urma unui studiu de toxicitate, cu doze repetate și durata de o lună, efectuat la șobolani. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale. În ceea ce privește traversarea placentei, sunt disponibile numai date limitate provenite din studiile la animale (vezi pct. 4.6). Palonosetronul nu este mutagen. Dozele mari de palonosetron (fiecare doză determinând o expunere de cel puțin 15 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om), administrate zilnic timp de doi ani, au cauzat o creștere a incidenței de tumori hepatice, neoplasme endocrine (la nivelul glandei tiroidei, glandei pituitare, pancreasului, medulosuprarenalei) și tumori cutanate la șobolani, dar nu și la șoareci. Mecanismele subiacente nu sunt înțelese pe deplin, dar ca urmare a dozelor mari utilizate și întrucât medicamentul este destinat pentru administrare unică la om, aceste constatări nu sunt considerate relevante pentru utilizarea clinică.

Netupitant și combinația cu palonosetron

În studiile non-clinice, bazate pe farmacologia siguranței și toxicitatea la doze unice și repetate, au fost observate efecte numai la expuneri considerate mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Fosfolipidoza (macrofage cu aspect spumos) a fost observată în asocieră cu utilizarea de netupitant, după administrarea repetată la șobolani și câini. Efectele au fost reversibile sau parțial reversibile după perioada de recuperare. Nu se cunoaște semnificația acestor constatări la om.

Studiile non-clinice indică faptul că, numai la concentrații plasmatiche foarte mari, netupitantul și metabolizii săi precum și netupitant în combinație cu palonosetronul pot bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și pot prelungi durata potențialului de acțiune. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate cu netupitant la animale nu indică efecte nocive toxice directe sau indirecte asupra fertilității, parturii sau dezvoltării postnatale. S-au observat o creștere a incidenței anomalilor de poziționare a membrilor și labelor la feteși, contopirea segmentelor sternului și agenezia lobului pulmonar accesoriu după administrarea zilnică de netupitant la iepuri, în doze de 10 mg/kg și zi și mai mari, în timpul perioadei de organogeneză. În cadrul unui studiu pilot cu doze variabile, efectuat la iepuri, s-au observat cazuri de palatoschizis, microftalmie și afakie la patru feteși dintr-o fătare în cadrul grupului la care s-a administrat doza de 30 mg/kg și zi. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări la om. În ceea ce privește traversarea placentei și lactația, nu sunt disponibile date din studiile la animale. Netupitantul nu este mutagen.

Fosnetupitant

Administrarea intravenoasă zilnică de fosnetupitant la șobolan (la expuneri de 3 ori mai mari decât ASC la om pentru netupitant la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie) în timpul perioadei de organogeneză, a produs întârzierea osificării pubisului. Nu a fost

observat niciun efect asupra dezvoltării embriofetale la administrarea zilnică de până la 13 mg/kg de fosnetupitant la șobolan (la expuneri de 2 ori mai mari decât ASC la om pentru netupitant la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie). Din cauza expunerii sistemice limitate la fosnetupitant la femelele șobolan gestante, nu este posibilă furnizarea unei comparații bazată pe ASC a expunerii la fosnetupitant pentru șobolan și om. O creștere a resorbției a fost observată la administrarea intravenoasă zilnică de fosnetupitant 6 mg/kg și zi și peste la iepure (la expuneri de 9 ori mai mari decât ASC la om pentru fosnetupitant și de 0,4 ori mai mari decât ASC la om pentru netupitant, la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie) în timpul perioadei de organogeneză. Nu a fost observat niciun efect la iepure la 3 mg/kg și zi (la expuneri de 5,4 ori mai mari decât ASC la om pentru fosnetupitant și de 0,4 ori mai mari decât ASC la om pentru netupitant, la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie). Administrarea intravenoasă zilnică de fosnetupitant 39 mg/kg la șobolan (la expuneri de 3 ori mai mari decât ASC pentru netupitant la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie) în timpul organogenezei, prin lactație, a produs o greutate corporală mai scăzută a puilor la naștere până la maturare și dezvoltare fizică întârziată (detașare a pavilionului auricular, deschidere a ochilor și separare prepușală). Aceste efecte au fost asociate cu toxicitate maternă (creștere în greutate și consum alimentar reduse). Nu a avut loc niciun efect la progenituri sau femele la doze de 13 mg/kg și zi (la expuneri de 2 ori mai mari decât ASC la om pentru netupitant la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie).

Combinatia fosnetupitant-palonosetron

Administrarea intravenoasă și intraarterială la iepure: în ceea ce privește semnele clinice, a fost observat eritem foarte discret spre ușor. Nu a fost observată nicio modificare la examinarea microscopică.

Administrarea paravenoasă (o cale de administrare clinică neintenționată/aplicare eronată) la iepure: în ceea ce privește semnele clinice, au fost observate eritem foarte discret până la ușor și edem foarte discret. La examinarea microscopică, au fost raportate inflamație cronică (de la ușoară la moderată), hiperplazie epidermică (de la minimă la ușoară) a dermului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol

Edetat disodic (E386)

Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (E507) (1 M pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Akynzeo pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este incompatibil cu orice soluție care conține cationi divalenți (de ex., Ca^{2+} , Mg^{2+}), inclusiv soluțiile Hartman și Ringer lactat.

Akynzeo pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie perfuzat simultan sau amestecat cu alte substanțe intravenoase, aditivi sau medicamente, cu excepția cazului în care a fost demonstrată compatibilitatea. Dacă se utilizează aceeași linie intravenoasă pentru perfuzarea secvențială a mai multor medicamente diferite, linia trebuie spălată înainte și după perfuzia cu Akynzeo cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

Depozitați soluția reconstituită și diluată la temperaturi sub 25°C.

Medicamentul trebuie diluat imediat după reconstituire. Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică în timpul utilizării după reconstituire și diluare a fost demonstrată pentru 24 ore, la o temperatură de 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon unidoză de 50 ml, din sticlă, cu dopuri din cauciuc de 20 mm și sigilii de 20 mm din aluminiu pentru capac.

Ambalaj a 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Akynzeo trebuie reconstituit și apoi diluat înainte de administrare.

Prepararea Akynzeo

| | |
|---------|---|
| Pasul 1 | Se injectează aseptice 20 ml de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flacon. Se asigură faptul că solvenul este adăugat în flacon de-a lungul peretelui flaconului și nu este injectat în jet, pentru a preveni formarea de spumă. Se rotește ușor flaconul timp de 3 minute. Pulberea trebuie dizolvată înainte ca soluția să fie diluată în punga pentru perfuzie. |
| Pasul 2 | Se prepară aseptice un flacon sau o pungă pentru perfuzie, umplut(ă) cu 30 ml de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). |
| Pasul 3 | Diluarea trebuie să aibă loc imediat după reconstituire (conform pasului 1). Aseptice, se extrage întregul volum de soluție reconstituită din flaconul de AKYNZEO și se transferă în flaconul sau punga pentru perfuzie care conține 30 ml de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a obține un volum total de 50 ml. |
| Pasul 4 | Se răstoarnă ușor flaconul sau punga până la dizolvarea completă. |
| Pasul 5 | Înainte de administrare, se inspectează soluția diluată finală pentru particule și modificări de culoare. Se elimină flaconul sau punga dacă se formează particule și/sau dacă se observă decolorarea. |

Akynzeo nu trebuie reconstituit sau amestecat cu soluții pentru care compatibilitatea fizică și chimică nu a fost stabilită (vezi pct. 6.2).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1001/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 mai 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 ianuarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon de 20 ml conține fosnetupitant 235 mg (sub formă de clorhidrat de clorură), ceea ce corespunde cu netupitant 197,5 mg și palonosetron 0,25 mg (sub formă de clorhidrat).

Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține fosnetupitant 11,75 mg, ceea ce corespunde cu netupitant 9,87 mg și palonosetron 0,0125 mg.

După diluare, 1 ml de soluție conține fosnetupitant 4,7 mg, ceea ce corespunde cu netupitant 3,95 mg și palonosetron 0,005 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține sodiu aproximativ 24,4 mg.

În cazul diluării cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, soluția finală conține sodiu aproximativ 202 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție transparentă, incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Akynzeo este indicat la adulți pentru:

- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat ce conține cisplatină
- prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor acute și tardive induse de chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen moderat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 235 mg/0,25 mg (conținutul unui flacon de concentrat, diluat) administrat sub formă de perfuzie cu durata de 30 minute, inițiată la aproximativ 30 minute anterior fiecărui ciclu de chimioterapie (vezi pct. 6.6).

La finalul perfuziei, linia de perfuzie trebuie spălată cu aceeași soluție vehicul, pentru a se asigura administrarea completă a medicamentului.

Doza recomandată de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se utilizează concomitent cu fosnetupitant și clorhidrat de palonosetron în combinație (vezi pct. 4.5 și programul de administrare în cadrul studiilor clinice de la pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu sunt necesare ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când acest medicament se utilizează la pacienții cu vârsta peste 75 de ani, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al substanțelor active și a experienței limitate la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Excreția renală a netupitantului este neglijabilă. Insuficiența renală ușoară până la moderată nu modifică în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Expunerea sistemică totală la palonosetron administrat intravenos a crescut cu aproximativ 28% la subiecții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții sănătoși. Farmacocinetica palonosetronului sau netupitantului nu a fost studiată la subiecții cu boală renală în stadiu terminal care necesită hemodializă și nu sunt disponibile date cu privire la eficacitatea sau siguranța fosnetupitantului și clorhidratului de palonosetron în combinație la acești pacienți. Prin urmare, trebuie să se evite utilizarea la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (scor Child-Pugh 5-8). Există date limitate cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 9). Întrucât utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă a fost asociată cu creșterea expunerii la netupitant, acest medicament trebuie să se utilizeze cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Akynzeo la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 lună și sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat intravenos. Administrarea intravenoasă are loc, de preferat, prin intermediul unei perfuzii intravenoase continue, pe parcursul a 30 minute (vezi pct. 6.6).

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Sarcină (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Constipație

Întrucât palonosetronul poate prelungi durata tranzitului prin intestinul gros, pacienții cu antecedente de constipație sau semne de obstrucție intestinală subacută trebuie monitorizați după administrare (vezi pct. 4.8).

Sindrom serotoninergic

Au existat rapoarte privind sindromul serotoninergic în asociere cu utilizarea antagoniștilor 5-HT₃, administrați fie ca monoterapie, fie concomitent cu alte medicamente serotoninergice (inclusiv inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN)). Se recomandă supravegherea corespunzătoare în vederea depistării eventualelor simptome similare sindromului serotoninergic (vezi pct. 4.8).

Prelungire a intervalului QT

A fost efectuat un studiu ECG la voluntari adulți sănătoși, bărbați și femei, în cadrul căruia s-a administrat oral netupitant în doză de 200 mg sau 600 mg concomitent utilizarea orală de palonosetron în doză de 0,5 mg sau, respectiv, 1,5 mg. Studiul nu a demonstrat efecte importante din punct de vedere clinic asupra parametrilor ECG: cea mai mare estimare punctuală a intervalului QTc corectat în funcție de placebo și valoarea inițială a fost de 7,0 ms (limita superioară unilaterală a intervalului de încredere 95% de 8,8 ms), observată la 16 ore după administrarea de doze mai mari decât cele terapeutice (600 mg netupitant și 1,5 mg palonosetron). Limita superioară a intervalului de încredere 95% pentru estimările punctuale ale QTcI corectat în funcție de placebo și valoarea inițială s-a încadrat constant în 10 ms la toate momentele de timp de pe parcursul celor 2 zile de după administrarea medicamentului în cadrul studiului.

Cu toate acestea, întrucât netupitantul și clorhidratul de palonosetron în combinație conțin un antagonist al receptorului 5-HT₃, trebuie să se acționeze cu prudență în cazul administrării concomitente cu medicamente care prelungesc intervalul QT sau la pacienții care prezintă sau este probabil să prezinte o prelungire a intervalului QT. Aceste condiții includ pacienții cu antecedente personale sau familiale de prelungire a intervalului QT, dezechilibre electrolitice, insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmie, tulburări de conducere și pacienții care utilizează medicamente antiaritmice sau alte medicamente care induc prelungirea intervalului QT sau dezechilibre electrolitice. Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrare.

Acest medicament nu trebuie utilizat pentru a preveni greața și vărsăturile în zilele ulterioare chimioterapiei, dacă nu este asociat cu o altă schemă terapeutică din cadrul chimioterapiei.

Acesta nu trebuie utilizat pentru a trata greața și vărsăturile după chimioterapie.

Trebuie să se acționeze cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă, întrucât sunt disponibile date limitate cu privire la acești pacienți.

Acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, substanțe active care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4 și care au un interval terapeutic îngust (vezi pct. 4.5).

Medicamente chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4

Netupitant este un inhibitor moderat al CYP3A4 și poate crește expunerea la medicamentele chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4, de exemplu docetaxel (vezi pct. 4.5). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea eventualei creșteri a toxicității asociate cu administrarea de medicamente chimioterapice care sunt substraturi pentru CYP3A4, inclusiv irinotecan. În plus, netupitantul poate influența și eficacitatea medicamentelor chimioterapice care necesită activare prin metabolizarea prin intermediul CYP3A4.

Excipienți

Acest medicament conține 24,4 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 1,22% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

În cazul diluării cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, soluția finală conține sodiu aproximativ 202 mg pe doză, echivalent cu 10,1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Atunci când este administrat intravenos, fosnetupitantul este transformat rapid în netupitant.

Interacțiuni cu alte medicamente este probabil să apară, în urma administrării intravenoase a fosnetupitantului, cu substanțele active care interacționează cu netupitantul administrat pe cale orală. Următoarele informații au fost derivate din studiile desfășurate cu netupitant administrat pe cale orală și din studiile desfășurate cu fosnetupitant administrat pe cale intravenoasă.

La oameni, netupitantul este eliminat în principal prin metabolizarea hepatică mediată de CYP3A4, cu o excreție renală limitată. La om, în cazul utilizării unei doze de 300 mg, netupitantul este un substrat și un inhibitor moderat al CYP3A4. Palonosetronul este eliminat din organism atât prin excreție renală, cât și pe căi metabolice, acestea din urmă fiind mediate de mai multe enzime CYP. Palonosetronul este metabolizat în principal de CYP2D6, cu contribuții minore din partea izoenzimelor CYP3A4 și CYP1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, palonosetronul nu inhibă și nu induce izoenzimele citocromului P450 la concentrații relevante din punct de vedere clinic.

Interacțiunea dintre netupitant administrat oral și palonosetron utilizat oral

Nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic între netupitant administrat oral și palonosetron utilizat oral.

Interacțiunea cu substraturile CYP3A4

Dexametazonă

Administrarea concomitentă a unei doze orale unice de 300 mg netupitant sau a unei doze intravenoase unice de 235 mg fosnetupitant și a unei scheme terapeutice care conține dexametazonă (20 mg în Ziua 1, urmată de 8 mg de două ori pe zi din Ziua 2 până în Ziua 4) a crescut semnificativ expunerea la dexametazonă, într-o manieră dependentă de timp și doză. Valorile $ASC_{84-\infty}$ (Ziua 4) pentru dexametazonă au crescut de 2,4 ori atunci când a fost administrat concomitent netupitant într-o doză de 300 mg sau fosnetupitant într-o doză de 235 mg. Profilul farmacocinetic al netupitantului a rămas neschimbat atunci când acesta a fost administrat concomitent cu dexametazona. Prin urmare, doza de dexametazonă administrată oral trebuie redusă cu aproximativ 50% atunci când se administrează concomitent cu fosnetupitant și clorhidrat de palonosetron în combinație (vezi pct. 4.2).

Medicamente chimioterapice (docetaxel, etoposidă, ciclofosfamidă)

Expunerea la docetaxel și etoposidă a crescut cu 37% și, respectiv, 21% atunci când au fost administrate concomitent cu netupitant/palonosetron capsule. Nu s-a observat un efect consecvent în ceea ce privește ciclofosfamida după administrarea concomitentă cu netupitant.

Contraceptive orale

Netupitant/palonosetron capsule, atunci când a fost administrat concomitent cu o doză unică de 60 μg etinilestradiol și 300 μg levonorgestrel utilizată oral, nu a avut niciun efect semnificativ asupra valorii ASC a etinilestradiolului și au crescut valoarea ASC a levonorgestrelului de 1,4 ori; efectele clinice asupra eficacității contracepției hormonale sunt improbabile. Nu s-au observat modificări relevante ale farmacocineticii netupitantului și palonosetronului.

Eritromicină și midazolam

Expunerea la eritromicină și midazolam a crescut de 1,3 și, respectiv, de 2,4 ori atunci când fiecare dintre acestea au fost administrate concomitent cu netupitant cu administrare pe cale orală. Aceste efecte nu sunt considerate importante din punct de vedere clinic. Profilul farmacocinetic al netupitantului nu a fost modificat de administrarea concomitentă cu midazolam sau eritromicină. Potențialele efecte de creștere a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului sau ale altor benzodiazepine metabolizate prin intermediul CYP3A4 (alprazolam, triazolam) trebuie luate în considerare atunci când aceste substanțe active se administrează concomitent cu netupitant și clorhidrat de palonosetron în combinație.

Medicamente serotoninergice (de exemplu, ISRS și IRSN)

Au existat rapoarte privind sindromul serotoninergic după utilizarea concomitentă a antagoniștilor 5-HT₃ și a altor medicamente serotoninergice (inclusiv ISRS cum sunt fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopramul sau escitalopramul și IRSN cum sunt venlafaxina sau duloxetina) (vezi pct. 4.4).

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii Akynzeo

Netupitantul este metabolizat în principal prin intermediul CYP3A4; prin urmare, administrarea concomitentă cu medicamente care inhibă sau induc activitatea CYP3A4 poate influența concentrațiile plasmatice ale netupitantului. În consecință, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) trebuie efectuată cu prudență, iar administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) trebuie evitată. Mai mult, acest medicament trebuie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează concomitent, pe cale orală, substanțe active cu un interval terapeutic îngust care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil și chinidină.

Efectul ketoconazolului și rifampicinei

Administrarea de ketoconazol, un inhibitor al CYP3A4, împreună cu netupitant/palonosetron capsule, a crescut valoarea ASC a netupitantului de 1,8 ori și valoarea C_{max} de 1,3 ori, comparativ cu administrarea de Akynzeo ca monoterapie. Administrarea concomitentă cu ketoconazol nu a modificat farmacocinetica palonosetronului.

Administrarea de rifampicină, un inductor al CYP3A4, concomitent cu Akynzeo cu administrare pe cale orală a scăzut valoarea ASC a netupitantului de 5,2 ori și valoarea C_{max} de 2,6 ori. Administrarea concomitentă cu rifampicină nu a modificat farmacocinetica palonosetronului. În consecință, administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol) trebuie efectuată cu prudență, iar administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină) trebuie evitată.

Interacțiuni suplimentare

Interacțiunea între fosnetupitant/palonosetron concentrat pentru soluție perfuzabilă și medicamente care sunt substraturi pentru glicoproteina P (gp P) este improbabilă. Netupitantul nu este un substrat pentru gp P. Atunci când netupitantul a fost administrat în Ziua 8 a unei scheme terapeutice cu digoxină, cu durata de 12 zile, nu s-au observat modificări ale farmacocineticii digoxinei.

Inhibarea transportorului de eflux BCRP de către fosnetupitant, netupitant și metabolizii săi este improbabilă și, dacă ar apărea, ar avea o relevanță clinică limitată.

Datele *in vitro* arată că fosnetupitantul inhibă UGT2B7/UGT2B15 și netupitantul inhibă UGT2B7; magnitudinea acestui efect în condiții clinice nu este stabilită. Prin urmare, se recomandă precauție la administrarea concomitentă de netupitant și fosnetupitant cu un substrat al acestei enzime (de exemplu, zidovudină, acid valproic, morfină) utilizat oral.

Datele *in vitro* sugerează că netupitantul inhibă efluxul transportorului BCRP. Relevanța clinică a acestui efect nu este stabilită.

Datele *in vitro* arată că netupitantul este un inhibitor al gp P. În cadrul unui studiu efectuat la voluntari sănătoși, netupitantul nu a modificat expunerea la digoxină, un substrat al gp P, crescând C_{max} a acesteia de 1,09 ori [Î 90%, 0,9-1,31]. Nu este exclus ca acest efect să fie mai pronunțat și, prin urmare, clinic relevant, la pacienții cu neoplasm, în special la cei cu disfuncție renală. Prin urmare, se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de netupitant cu digoxină sau cu alte substraturi ale gp P, cum sunt dabigatran sau colchicină.

Interacțiuni farmacodinamice

Akynzeo conține un antagonist al receptorului 5-HT₃, palonosetron, care poate crește prelungirea intervalului QT. Prin urmare, trebuie exercitată precauție în cazul utilizării concomitente cu

medicamente care prelungesc intervalul QT, inclusiv, dar fără limitare: levofloxacină, amitriptilină, alfuzosină, azitromicină, trioxid de arsenic (vezi pct. 4.4).

Mai mult, se recomandă prudență în caz de administrare concomitentă a fosnetupitantului/palonosetronului cu medicamente care induc hipokaliemie, cum sunt ampicilină, albuterol, terbutalină, furosemidă, tiazide, sau medicamente despre care se cunoaște că induc bradicardie, cum sunt betablocante, verapamil, diltiazem, digitalină și antiaritmice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepție la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă nu trebuie să fie gravide sau să rămână gravide în timpul tratamentului cu fosnetupitant/palonosetron concentrat pentru soluție perfuzabilă. Trebuie să se efectueze un test de sarcină la toate femeile aflate în premenopauză, înainte de tratament. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la o lună după tratamentul cu acest medicament.

Sarcina

Fosnetupitant

Datele provenite din utilizarea fosnetupitantului sau netupitantului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv efecte teratogene, fără marjă de siguranță, la iepure (vezi pct. 5.3).

Palonosetron

Datele provenite din utilizarea palonosetronului la femeile gravide sunt inexistente. Datele provenite de la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte ale palonosetronului asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Akynzeo este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă palonosetronul sau netupitantul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Akynzeo nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu acest medicament și timp de 1 lună după ultima doză.

Fertilitatea

Fosnetupitant

Nu s-au observat efecte asupra fertilității în cadrul studiilor la animale.

Palonosetron

Degenerarea epiteliului seminifer a fost observată în cadrul unui studiu efectuat la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Akynzeo are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Întrucât poate induce amețeală, somnolență sau oboseală, pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje în cazul apariției acestor simptome.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse frecvente raportate după administrarea Akynzeo au fost cefaleea (3,6%), constipația (3,0%) și oboseala (1,2%). Niciunul dintre aceste evenimente nu a fost grav.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Pentru clasificarea frecvenței, s-a utilizat următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$),

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$),

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$),

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$),

Foarte rare ($< 1/10000$),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tabelul 1: Reacții adverse

| Aparate, sisteme și organe | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare |
|---|------------------|-----------------------------------|--|
| <i>Infecții și infestări</i> | | | Cistită |
| <i>Tulburări hematologice și limfatice</i> | | Neutropenie | Leucopenie |
| | | Leucocitoză | Limfocitoză |
| <i>Tulburări metabolice și de nutriție</i> | | Scădere a apetitului alimentar | Hipokaliemie |
| <i>Tulburări psihice</i> | | Insomnie | Psihoză acută |
| | | | Modificări ale dispoziției |
| | | | Tulburări de somn |
| <i>Tulburări ale sistemului nervos</i> | Cefalee | Amețeală | Hipoestezie |
| | | | Somnolență |
| <i>Tulburări oculare</i> | | | Conjunctivită |
| | | | Vedere încețoșată |
| <i>Tulburări acustice și vestibulare</i> | | Vertij | Tinitus |
| <i>Tulburări cardiace</i> | | Bloc atrioventricular de gradul I | Aritmie |
| | | Cardiomiopatie | Bloc atrioventricular de gradul II |
| | | Tulburare de conducere | Bloc de ramură stânga |
| | | Tahicardie | Bloc de ramură dreapta |
| | | | Insuficiență a valvei mitrale |
| | | | Ischemie miocardică |
| <i>Tulburări vasculare</i> | | Hipertensiune arterială | Eritem facial tranzitoriu |
| | | | Hipotensiune arterială |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> | | Sughit | |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i> | Constipație | Distensie abdominală | Xerostomie |
| | | Durere abdominală | Disfagie |
| | | Diaree | Eructație |
| | | Dispepsie | Hemoroizi |
| | | Flatulență | Prezența de depozite la nivelul limbii |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | | Greață | Vărsături |
| | | Alopecie | Eritem |
| | | Urticarie | Prurit |
| <i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i> | | | Erupție cutanată tranzitorie |
| | | | Durere de spate |
| | | | Durere la nivelul extremităților |

| Aparate, sisteme și organe | Frecvente | Mai puțin frecvente | Rare |
|---|------------------|---|--|
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | Oboseală | Astenie | Senzație de căldură |
| | | | Durere toracică non-cardiacă |
| | | | Perceperea unui gust anormal al medicamentului |
| <i>Investigații diagnostice</i> | | Creștere a valorilor transaminazelor hepatice | Creștere a bilirubinemiei |
| | | Creștere a concentrației fosfatazei alcaline în sânge | Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei |
| | | Creștere a creatininemiei | Creștere a concentrației plasmatice a creatinfosfokinazei MB |
| | | Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă | Creștere a uremiei |
| | | Creștere a creatininemiei | Subdenivelare a segmentului ST pe electrocardiogramă |
| | | Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă | Anomalii ale segmentului ST-T pe electrocardiogramă |
| | | | Creștere a mioglobinemiei |
| | | | Creștere a numărului de neutrofile |
| | | | Creștere a concentrației troponinei |

Datele de după punerea pe piață indică faptul că profilul reacțiilor adverse este în general similar cu cel observat în cadrul studiilor clinice.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Netupitant:

Niciuna dintre reacțiile adverse frecvente nu poate fi atribuită netupitantului, noua componentă a combinației fixe.

Palonosetron:

Au fost raportate cazuri de constipație cu impactare fecală, care au necesitat spitalizare, în asociere cu administrarea de palonosetron 0,75 mg.

În plus, edemul periorbital, dispneea și mialgia au fost raportate ca reacții adverse în asociere cu administrarea orală de palonosetron, dar nu au fost observate în cadrul etapei de dezvoltare a netupitantului și clorhidratului de palonosetron în combinație. Toate aceste reacții adverse au fost mai puțin frecvente.

Ca urmare a experienței de după punerea pe piață a palonosetronului cu administrare intravenoasă, au fost raportate cazuri foarte rare de anafilaxie, reacții anafilactice/anafilactoidice și șoc. Semnele pot include urticarie, prurit, angioedem, tensiune arterială mică, constricție faringiană, constricție toracică, dispnee, pierderea cunoștinței.

Au fost raportate, de asemenea, cazuri de sindrom serotoninergic în legătură cu palonosetron în monoterapie. Semnele pot include tremor, agitație, transpirații, mișcări mioclonice, hipertonie și febră.

Profilul de siguranță al Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost similar cu cel observat pentru Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Pe baza experienței la subiecții sănătoși expuși la netupitant 600 mg în combinație cu palonosetron 1,50 mg cu administrare orală, posibilele simptome acute ale supradozajului sunt cefalee, amețeală, constipație, anxietate, palpitații, dispoziție euforică și durere a membrelor inferioare. În caz de supradozaj, trebuie să se întrerupă administrarea medicamentului și să se asigure tratament de susținere a funcțiilor vitale și monitorizare. Dată fiind activitatea antiemetică a netupitantului și palonosetronului, este posibil ca emeza indusă de un medicament să nu fie eficace. Nu au fost efectuate studii cu privire la utilitatea dializei. Cu toate acestea, din cauza volumului de distribuție mare al palonosetronului și netupitantului, este improbabil ca dializa să constituie un tratament eficace pentru supradozaj.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiemetice și antivomitice, antagoniști ai serotoninei (5-HT₃); codul ATC: A04AA55

Mecanism de acțiune

Netupitantul este un antagonist selectiv al receptorilor substanței P/neurokininei 1 umane (NK₁).

Fosnetupitantul este promedicamentul netupitantului, iar atunci când se administrează intravenos, este transformat rapid în netupitant (vezi pct. 5.2).

Palonosetronul este un antagonist al receptorului 5-HT₃, cu o afinitate de legare puternică pentru acest receptor și o afinitate mică sau inexistentă pentru alți receptori. Substanțele chimioterapice produc greață și vărsături prin stimularea producerii de serotonină din celulele enterocromafine ale intestinului subțire. Serotonina activează apoi receptorii 5-HT₃ localizați pe căile aferente vagale pentru a iniția reflexul de vomă.

Emeza tardivă a fost asociată cu activarea receptorilor neurokininei 1 (NK₁) din familia tahikininelor (răspândite la scară largă în sistemul nervos central și periferic) de către substanța P. Așa cum arată studiile *in vitro* și *in vivo*, netupitantul inhibă răspunsurile mediate de substanța P.

S-a demonstrat că netupitantul trece bariera hematoencefalică, cu o fixare la nivelul receptorului NK₁ de 92,5%; 86,5%; 85,0%; 78,0% și 76,0% în corpul striat, la 6, 24, 48, 72 și, respectiv, 96 de ore după administrarea dozei de 300 mg netupitant.

Eficacitate și siguranță clinică

În cadrul a două studii-pivot separate, s-a demonstrat că administrarea orală de Akynzeo concomitent cu dexametazona previne greața și vărsăturile acute și tardive asociate cu chimioterapia antineoplazică cu efect emetogen accentuat și moderat.

Studiul privind chimioterapia cu efect emetogen accentuat (HEC)

În cadrul unui studiu clinic multicentric, randomizat, paralel, dublu-orb, controlat, care a inclus 694 de pacienți, eficacitatea și siguranța administrării orale de doze unice de netupitant în combinație

cu palonosetron au fost comparate cu utilizarea orală a unei doze unice de palonosetron la pacienții cu neoplasm cărora li se administra o schemă chimioterapică ce includea cisplatină (doză mediană = 75 mg/m²). Eficacitatea Akynzeo a fost evaluată la 135 de pacienți cărora li se administrase oral o doză unică (netupitant 300 mg și palonosetron 0,5 mg) și la 136 de pacienți cărora li se administrase oral palonosetron 0,5 mg ca monoterapie.

Schemele de tratament pentru grupurile tratate cu Akynzeo și palonosetron 0,5 mg sunt prezentate în Tabelul 2 de mai jos.

Tabelul 2: Schema de tratament antiemetic cu administrare orală — studiul HEC

| Schema de tratament | Ziua 1 | Zilele 2 până la 4 |
|---------------------|---|-------------------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexametazonă 12 mg | Dexametazonă 8 mg o dată pe zi |
| Palonosetron | Palonosetron 0,5 mg Dexametazonă 20 mg | Dexametazonă 8 mg de două ori pe zi |

Criteriul primar de evaluare a eficacității a fost rata de răspuns complet (RC) (definit ca absența episoadelor emetice, absența utilizării medicației de salvare) în decurs de 120 de ore (faza globală) după începerea administrării chimioterapiei cu efect emetogen accentuat.

Un rezumat al rezultatelor-cheie obținute din acest studiu este prezentat în Tabelul 3 de mai jos.

Tabelul 3: Proporția de pacienți respondenți cărora li s-a administrat chimioterapie cu cisplatină, în funcție de grupul de tratament și fază

| | Akynzeo N=135 % | Palonosetron 0,5 mg N=136 % | Valoare p |
|--|-----------------------|--------------------------------------|-----------|
| Criteriu de evaluare principal | | | |
| Răspuns complet Faza globală [§] | 89,6 | 76,5 | 0,004 |
| Criteriile de evaluare secundare majore | | | |
| Răspuns complet | | | |
| Faza acută [‡] | 98,5 | 89,7 | 0,007 |
| Faza tardivă [†] | 90,4 | 80,1 | 0,018 |
| Absența emezei | | | |
| Faza acută | 98,5 | 89,7 | 0,007 |
| Faza tardivă | 91,9 | 80,1 | 0,006 |
| Faza globală | 91,1 | 76,5 | 0,001 |
| Absența senzației de greață semnificative | | | |
| Faza acută | 98,5 | 93,4 | 0,050 |
| Faza tardivă | 90,4 | 80,9 | 0,004 |
| Faza globală | 89,6 | 79,4 | 0,021 |

[‡]Faza acută: 0 până la 24 de ore după tratamentul cu cisplatină.

[†]Faza tardivă: 25 până la 120 de ore după tratamentul cu cisplatină.

[§]Globală: 0 până la 120 de ore după tratamentul cu cisplatină.

Studiul privind chimioterapia cu efect emetogen moderat (MEC)

În cadrul unui studiu de superioritate, multicentric, randomizat, paralel, dublu-orb, controlat activ, eficacitatea și siguranța administrării orale a unei doze unice de Akynzeo au fost comparate cu utilizarea orală a unei doze unice de palonosetron 0,5 mg la pacienții cu neoplasm programați să li se administreze primul ciclu dintr-o schemă terapeutică cu antraciclina și ciclofosfamidă pentru tratamentul unei tumori maligne solide. La momentul studiului, schemele chimioterapice conținând antraciclina-ciclofosfamidă erau considerate ca având un efect emetogen moderat. Ghidurile recente au actualizat statutul acestor scheme la „cu efect emetogen accentuat”.

Tuturor pacienților li s-a administrat oral o doză unică de dexametazonă.

Tabelul 4: Schema de tratament antiemetic cu administrare orală – studiul MEC

| Schema de tratament | Ziua 1 | Zilele 2 până la 3 |
|---------------------|---|-----------------------------|
| Akynzeo | Akynzeo (netupitant 300 mg + palonosetron 0,5 mg) Dexametazonă 12 mg | Niciun tratament antiemetic |
| Palonosetron | Palonosetron 0,5 mg Dexametazonă 20 mg | Niciun tratament antiemetic |

După finalizarea ciclului 1, pacienții au avut opțiunea de a participa la o extensie cu mai multe cicluri, administrându-li-se același tratament ca cel repartizat în ciclul 1. Nu a existat o limită prestabilită pentru numărul de cicluri consecutive repetate per pacient. În total, s-a administrat medicația de studiu unui număr de 1450 de pacienți (Akynzeo n=725; palonosetron n=725). Dintre aceștia, 1438 (98,8%) au finalizat ciclul 1 și 1286 de pacienți (88,4%) au continuat tratamentul în extensie cu mai multe cicluri. În total, 907 pacienți (62,3%) au finalizat extensia cu mai multe cicluri, cu până la maxim opt cicluri de tratament.

În total 724 de pacienți (99,9%) au fost tratați cu ciclofosfamidă. Toți pacienții au fost tratați suplimentar fie cu doxorubicină (68,0%), fie cu epirubicină (32,0%).

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost rata RC în faza tardivă, la 25-120 ore după începerea administrării chimioterapiei.

Un rezumat al rezultatelor-cheie obținute din acest studiu este prezentat în Tabelul 5 de mai jos.

Tabelul 5: Proporția de pacienți respondenți cărora li s-a administrat chimioterapie cu antraciclina și ciclofosfamidă, în funcție de grupul de tratament și fază – ciclul 1

| | Akynzeo N=724 % | Palonosetron 0,5 mg N=725 % | Valoare p* |
|---|-----------------------|--------------------------------------|------------|
| Criteriu de evaluare principal | | | |
| Răspuns complet | | | |
| Faza tardivă [†] | 76,9 | 69,5 | 0,001 |
| Criteriile de evaluare secundare majore | | | |
| Răspuns complet | | | |
| Faza acută [‡] | 88,4 | 85,0 | 0,047 |
| Faza globală [§] | 74,3 | 66,6 | 0,001 |
| Absența emezei | | | |
| Faza acută | 90,9 | 87,3 | 0,025 |

| | Akynzeo N=724 % | Palonosetron 0,5 mg N=725 % | Valoare p* |
|------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|---------------|
| Faza tardivă | 81,8 | 75,6 | 0,004 |
| Faza globală | 79,8 | 72,1 | <0,001 |
| Absența greții semnificative | | | |
| Faza acută | 87,3 | 87,9 | Nespecificată |
| Faza tardivă | 76,9 | 71,3 | 0,014 |
| Faza globală | 74,6 | 69,1 | 0,020 |

* Valoarea p din testul Cochran-Mantel-Haenszel, stratificat după grupa de vârstă și regiune.

‡Faza acută: 0 până la 24 de ore după schema cu antraciclina și ciclofosfamidă

†Faza tardivă: 25 până la 120 de ore după schema cu antraciclina și ciclofosfamidă

§Globală: 0 până la 120 de ore după schema cu antraciclina și ciclofosfamidă

Pacienții au continuat participarea în extensia cu mai multe cicluri pentru până la 7 cicluri suplimentare de chimioterapie. Activitatea antiemetică a Akynzeo s-a menținut pe parcursul ciclurilor repetate pentru acei pacienți care au continuat participarea în fiecare dintre ciclurile multiple. Impactul senzației de greață și a vărsăturilor asupra vieții cotidiene a pacienților a fost evaluat utilizând Indexul de viață funcțională–Emeză (FLIE). Proporția de pacienți cu răspunsul „În ansamblu, niciun impact asupra vieții cotidiene” a fost cu 6,3% mai mare (valoarea p = 0,005) în grupul de tratament cu Akynzeo (78,5%) comparativ cu grupul de tratament cu palonosetron (72,1%).

Studiul de siguranță cu mai multe cicluri la pacienții cărora li s-a administrat chimioterapie cu efect emetogen accentuat sau chimioterapie cu efect emetogen moderat

În cadrul unui studiu separat, un număr total de 413 pacienți cărora li s-au administrat cicluri inițiale și repetate de chimioterapie (inclusiv scheme de tratament cu carboplatină, cisplatină, oxaplatină și doxorubicină) au fost randomizați pentru a li se administra fie Akynzeo (n=309), fie aprepitant și palonosetron (n=104). Siguranța și eficacitatea s-au menținut pe parcursul tuturor ciclurilor.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Akynzeo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor induse de chimioterapia antineoplazică, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică (PIP), în indicația aprobată. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Netupitant

Nu sunt disponibile date cu privire la biodisponibilitatea absolută a netupitantului la om; pe baza datelor provenite din două studii efectuate cu netupitant administrat intravenos, se estimează că biodisponibilitatea la om este mai mare de 60%.

În cadrul studiilor cu doze unice administrate oral, concentrația de netupitant a fost măsurabilă în plasmă în interval de 15 minute până la 3 ore după administrarea dozei. Concentrațiile plasmatice au urmat un proces de absorbție de ordin prim și au atins C_{max} în aproximativ 5 ore. S-a înregistrat o creștere supraproportională a parametrilor C_{max} și ASC pentru dozele variind între 10 mg și 300 mg. La 82 de subiecți sănătoși cărora li s-a administrat oral o doză unică de netupitant 300 mg, concentrația plasmatică maximă a netupitantului (C_{max}) a fost de 486 ± 268 ng/ml (medie \pm DS) și timpul median până la obținerea concentrației maxime (T_{max}) a fost de 5,25 ore, în timp ce ASC a fost de 15032 ± 6858 oră.ng/ml. În cadrul unei analize grupate, femeile au înregistrat o expunere mai mare

la netupitant comparativ cu bărbații; s-a observat o creștere de 1,31 ori a valorii C_{max} , o creștere de 1,02 ori a valorii ASC și o creștere de 1,36 ori a timpului de înjumătățire plasmatică. Valorile $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale netupitantului au crescut de 1,1 ori și, respectiv, 1,2 ori după o masă cu conținut bogat de grăsimi.

Fosnetupitant

După administrarea unei doze unice de Akynzeo, sub formă de perfuzie cu durata de 30 minute, la subiecți sănătoși și la pacienți neoplazici, fosnetupitantul a atins C_{max} la finalul perfuziei, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal aparent de sub 1 oră. În decurs de 30 minute de la finalizarea perfuziei, concentrația fosnetupitantului a scăzut cu mai mult de 1% din C_{max} . Parametrii farmacocinetici ai netupitantului și palonosetronului au fost similari cu cei observați după administrarea de Akynzeo 300 mg/0,5 mg capsule.

Tabelul 6: Parametrii FC (medie și CV%) după administrarea unei doze unice de Akynzeo concentrat pentru soluție perfuzabilă la voluntari sănătoși (VS) și la pacienți neoplazici

| | | Fosnetupitant | Netupitant | Palonosetron2 |
|-------------------|----------|------------------|-----------------|---------------|
| C_{max} (ng/ml) | VS | 6431 (14) | 841 (21) | 2,1 (61) |
| | Pacienți | 3478 (45) | 590 (28) | 0,8 (35) |
| t_{max}^1 (ore) | VS | 0,5 (0,25 – 0,5) | 0,5 (0,5 – 0,4) | 0,55 |
| | Pacienți | 0,5 (0,5 – 0,6) | 0,6 (0,5 – 4) | 0,6 (0,5 – 6) |
| ASC (ng*oră/ml) | VS | 2938 (12) | 13854 (21) | 35 (33) |
| | Pacienți | 1401 (46) | 15588 (32) | 36 (30) |
| $t_{1/2}$ (ore) | VS | 0,96 (57) | 36,1 (19) | 43 (32) |
| | Pacienți | 0,75 (54) | 144 (50) | 58 (47) |

¹ mediană (min-max); ² i.v. în bolus la VS

C_{max} și ASC ale fosnetupitantului au fost mai scăzute la pacienți decât la subiecții sănătoși, deși expunerile sistemice la netupitant au fost comparabile.

La subiecții sănătoși, a existat o creștere proporțională cu doza în ceea ce privește expunerea sistemică la fosnetupitant odată cu creșterea dozei de fosnetupitant de la 17,6 mg la 353 mg.

Palonosetron

După administrarea orală, palonosetronul este bine absorbit, biodisponibilitatea absolută atingând 97%. După administrarea orală de doze unice, utilizând o soluție tampon, concentrațiile plasmatice maxime medii ale palonosetronului (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) au fost proporționale cu doza în cadrul unui interval de doze cuprins între 3,0 și 80 mcg/kg, la subiecții sănătoși.

La 36 de subiecți sănătoși, bărbați și femei, cărora li s-a administrat oral o doză unică de palonosetron 0,5 mg, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a fost de $0,81 \pm 1,66$ ng/ml (medie \pm AS) și timpul până la obținerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a fost de $5,1 \pm 1,7$ ore. La subiecții de sex feminin (n=18), valoarea medie a ASC a fost cu 35% mai mare, iar valoarea medie a C_{max} a fost cu 26% mai mare, comparativ cu subiecții de sex masculin (n=18). La 12 pacienți cu neoplasm cărora li s-a administrat oral o doză unică de palonosetron 0,5 mg cu o oră înainte de chimioterapie, C_{max} a fost de $0,93 \pm 0,34$ ng/ml și T_{max} a fost de $5,1 \pm 5,9$ ore. Valoarea ASC a fost cu 30% mai mare la pacienții cu neoplasm comparativ cu subiecții sănătoși. Ingerarea unei mese cu conținut bogat de grăsimi nu a influențat valorile C_{max} și ASC ale palonosetronului administrat oral.

Distribuție

Netupitant

După administrarea unei doze unice de 300 mg la pacienții cu neoplasm, distribuția netupitantului a fost caracterizată printr-un model cu două compartimente, cu un clearance sistemic median estimat de 20,5 l/oră și un volum de distribuție mare în compartimentul central (486 l). Legarea de proteinele plasmatice umane a netupitantului și a celor doi metaboliți majori ai acestuia, M1 și M3, este > 99% la

concentrații plasmatice variind între 10 și 1500 ng/ml. Cel de-al treilea metabolit major, M2, se leagă de proteinele plasmatice în proporție > 97%.

Fosnetupitant

Valoarea medie \pm DS a volumului de distribuție (V_z) al fosnetupitantului la subiecții sănătoși și la pacienți a fost de 124 ± 76 l și respectiv 296 ± 535 l. Legarea de proteinele plasmatice umane a fosnetupitantului a fost 92% la 1 micromolar și 95% la 10 micromolari. Frația liberă a fost cuprinsă în intervalul de 5% până la 8%.

Palonosetron

Palonosetronul are un volum de distribuție de aproximativ $8,3 \pm 2,5$ l/kg. Aproximativ 62% din palonosetron se leagă de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Netupitant

În cazul administrării orale de doze de netupitant de 30 mg sau mai mari, în plasma umană au fost detectați trei metaboliți (derivatul di-metil, M1; derivatul N-oxid, M2; derivatul OH-metil, M3). Studiile *in vitro* privind metabolizarea au sugerat că CYP3A4 și, într-o mai mică măsură, CYP2D6 și CYP2C9 sunt implicate în metabolizarea netupitantului. După administrarea orală a unei doze unice de 300 mg netupitant, raporturile medii netupitant plasmatic/radioactivitate plasmatică au variat de la 0,13 la 0,49 pe parcursul unei perioade de 96 de ore după administrarea dozei. Raporturile au fost dependente de timp, valorile scăzând treptat după 24 de ore de la administrarea dozei, ceea ce indică faptul că netupitantul este metabolizat rapid. Valorile medii ale C_{max} pentru M1, M2 și, respectiv, M3 au fost de aproximativ 11%, 47% și 16% din cele ale substanței parentale; M2 a avut cea mai mică ASC în raport cu substanța parentală (14%), în timp ce valorile ASC pentru M1 și M3 au fost de aproximativ 29% și, respectiv, 33% din valoarea ASC a substanței parentale. În cadrul unui model farmacodinamic la animale, s-a demonstrat că toți metaboliții, M1, M2 și M3, sunt activi din punct de vedere farmacologic, M3 fiind cel mai potent, iar M2 fiind cel mai puțin activ.

Fosnetupitant

Fosnetupitantul s-a transformat rapid *in vivo* în netupitant, prin hidroliză metabolică. La pacienții cărora li s-a administrat Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă pe cale intravenoasă, expunerea la netupitant a fost de 17 ori mai mare decât expunerea la fosnetupitant, conform determinării prin coeficientul ASC. Metaboliții netupitantului, M1, M2 și M3, au fost generați rapid din netupitantul eliberat. La pacienți, expunerile la metaboliții M1, M2 și M3 au fost de 32%, 21% și 28% din expunerea la netupitant, conform determinării prin coeficientul ASC. T_{max} median pentru M1, M2 și M3 a fost de 12, 2 și respectiv 12 ore.

Palonosetron

Palonosetronul este eliminat prin mai multe căi, aproximativ 50% fiind metabolizat pentru a forma doi metaboliți primari: N-oxid-palonosetron și 6-S-hidroxi-palonosetron. Fiecare dintre acești metaboliți are mai puțin de 1% din activitatea palonosetronului de antagonist al receptorului 5-HT₃. Studiile *in vitro* privind metabolizarea au sugerat că CYP2D6 și, într-o mai mică măsură, CYP3A4 și CYP1A2 sunt implicate în metabolizarea palonosetronului. Cu toate acestea, parametrii farmacocinetici clinici nu diferă în mod semnificativ între metabolizatorii lenți și rapizi ai substraturilor CYP2D6.

Eliminare

Netupitant

După administrarea unei doze unice de Akynzeo, netupitantul este eliminat din organism într-o manieră multiexponențială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mediu aparent de 88 de ore la pacienții cu neoplasm.

Clearance-ul renal nu constituie o cale de eliminare semnificativă pentru entitățile legate de netupitant. În cazul administrării orale, procentul mediu din doza de netupitant excretat sub formă nemodificată în

urină este mai mic de 1%; în total, 3,95% și 70,7% din doza marcată radioactiv s-a recuperat în urină și, respectiv, materiile fecale.

Aproximativ jumătate din doza administrată oral, marcată radioactiv sub formă de [¹⁴C]-netupitant a fost recuperată în urină și materiile fecale în decurs de 120 de ore de la administrarea dozei. S-a estimat că eliminarea pe ambele căi durează până în Ziua 29-30 după administrarea dozei.

Fosnetupitant

După administrarea intravenoasă de Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, concentrațiile plasmatiche de fosnetupitant au scăzut conform unui profil biexponențial. La 30 minute după finalul perfuziei, concentrația plasmatică medie a fosnetupitantului a fost mai mică de 1% din C_{max} .

Palonosetron

După administrarea orală a unei doze unice de 0,75 mg de [¹⁴C]-palonosetron la șase subiecți sănătoși, între 85% și 93% din doza totală marcată radioactiv s-a excretat în urină, iar între 5% și 8% s-a eliminat în materiile fecale. Cantitatea de palonosetron nemodificat excretat în urină a reprezentat aproximativ 40% din doza administrată. La subiecții sănătoși cărora li s-a administrat palonosetron 0,5 mg sub formă de capsule, timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) al palonosetronului a fost de 37 ± 12 ore (medie \pm AS), iar la pacienții cu neoplasm, $t_{1/2}$ a fost de 48 ± 19 ore. După administrarea intravenoasă a unei doze unice de aproximativ 0,75 mg palonosetron, clearance-ul corporal total al palonosetronului la subiecții sănătoși a fost de 160 ± 35 ml/oră/kg (medie \pm AS), iar clearance-ul renal a fost de $66,5 \pm 18,2$ ml/oră/kg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Netupitant

Concentrațiile plasmatiche maxime ale netupitantului și expunerea totală la netupitant au crescut la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (n=8), moderată (n=8) și severă (n=2), comparativ cu subiecții sănătoși corespunzători, deși s-a înregistrat o variabilitate individuală marcată atât la subiecții cu insuficiență hepatică, cât și la subiecții sănătoși. Expunerea la netupitant (C_{max} , ASC_{0-t} și $ASC_{0-\infty}$) comparativ cu subiecții sănătoși corespunzători a fost cu 11%, 28% și 19% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și, respectiv, cu 70%, 88% și 143% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Există date limitate cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh ≥ 9).

Palonosetron

Insuficiența hepatică nu modifică în mod semnificativ clearance-ul corporal total al palonosetronului, comparativ cu subiecții sănătoși. Deși timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al palonosetronului și expunerea sistemică medie cresc la subiecții cu insuficiență hepatică severă, acest lucru nu justifică o reducere a dozei.

Insuficiență renală

Netupitant

Nu s-au efectuat studii specifice pentru evaluarea netupitantului la pacienții cu insuficiență renală. În cadrul studiului ADME, mai puțin de 5% din tot materialul legat de netupitant s-a excretat în urină și mai puțin de 1% din doza de netupitant s-a eliminat nemodificată în urină; prin urmare, acumularea netupitantului sau a metabolizilor după administrarea unei doze unice ar fi neglijabilă. În plus, studiul farmacocinetic populațional nu a demonstrat nicio corelație între parametrii farmacocinetici ai netupitantului și markerii disfuncției renale.

Palonosetron

Insuficiența renală ușoară până la moderată nu modifică în mod semnificativ parametrii farmacocinetici ai palonosetronului. Expunerea sistemică totală la palonosetronul administrat

intravenos a crescut cu aproximativ 28% la subiecții cu insuficiență renală severă, comparativ cu subiecții sănătoși. În cadrul unui studiu farmacocinetic populațional, pacienții cu un clearance al creatininei (Cl_{cr}) redus au manifestat și un clearance redus al palonosetronului, însă această reducere nu a rezultat într-o modificare semnificativă a expunerii la palonosetron.

Prin urmare, Akynzeo poate fi administrat fără ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nici netupitantul, nici palonosetronul nu a fost evaluat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal.

5.3 Date preclinice de siguranță

Palonosetron

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Studiile non-clinice indică faptul că, numai la concentrații plasmatiche foarte mari, palonosetronul poate bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și poate prelungi durata potențialului de acțiune. Degenerarea epiteliului seminifer a fost asociată cu palonosetronul în urma unui studiu de toxicitate, cu doze repetate și durata de o lună, efectuat la șobolani. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale. În ceea ce privește traversarea placentei, sunt disponibile numai date limitate provenite din studiile la animale (vezi pct. 4.6). Palonosetronul nu este mutagen. Dozele mari de palonosetron (fiecare doză determinând o expunere de cel puțin 15 ori mai mare decât expunerea terapeutică la om), administrate zilnic timp de doi ani, au cauzat o creștere a incidenței de tumori hepatice, neoplasme endocrine (la nivelul glandei tiroidei, glandei pituitare, pancreasului, medulosuprarenalei) și tumori cutanate la șobolani, dar nu și la șoareci. Mecanismele subiacente nu sunt înțelese pe deplin, dar ca urmare a dozelor mari utilizate și întrucât medicamentul este destinat pentru administrare unică la om, aceste constatări nu sunt considerate relevante pentru utilizarea clinică.

Netupitant și combinația cu palonosetron

În studiile non-clinice, bazate pe farmacologia siguranței și toxicitatea la doze unice și repetate, au fost observate efecte numai la expuneri considerate mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Fosfolipidoza (macrofage cu aspect spumos) a fost observată în asociere cu utilizarea de netupitant, după administrarea repetată la șobolani și câini. Efectele au fost reversibile sau parțial reversibile după perioada de recuperare. Nu se cunoaște semnificația acestor constatări la om.

Studiile non-clinice indică faptul că, numai la concentrații plasmatiche foarte mari, netupitantul și metabolii săi precum și netupitant în combinație cu palonosetronul pot bloca canalele ionice implicate în depolarizarea și repolarizarea ventriculară și pot prelungi durata potențialului de acțiune. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate cu netupitant la animale nu indică efecte nocive toxice directe sau indirecte asupra fertilității, parturii sau dezvoltării postnatale. S-au observat o creștere a incidenței anomalilor de poziționare a membrilor și labelor la feteși, contopirea segmentelor sternului și agenezia lobului pulmonar accesoriu după administrarea zilnică de netupitant la iepuri, în doze de 10 mg/kg și zi și mai mari, în timpul perioadei de organogeneză. În cadrul unui studiu pilot cu doze variabile, efectuat la iepuri, s-au observat cazuri de palatoschizis, microftalmie și afakie la patru feteși dintr-o fătare în cadrul grupului la care s-a administrat doza de 30 mg/kg și zi. Nu se cunoaște relevanța acestor constatări la om. În ceea ce privește traversarea placentei și lactația, nu sunt disponibile date din studiile la animale. Netupitantul nu este mutagen.

Fosnetupitant

Administrarea intravenoasă zilnică de fosnetupitant la șobolan (la expuneri de 3 ori mai mari decât ASC la om pentru netupitant la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie) în timpul perioadei de organogeneză, a produs întârzierea osificării pubisului. Nu a fost

observat niciun efect asupra dezvoltării embriofetale la administrarea zilnică de până la 13 mg/kg de fosnetupitant la șobolan (la expuneri de 2 ori mai mari decât ASC la om pentru netupitant la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie). Din cauza expunerii sistemice limitate la fosnetupitant la femelele șobolan gestante, nu este posibilă furnizarea unei comparații bazată pe ASC a expunerii la fosnetupitant pentru șobolan și om. O creștere a resorbției a fost observată la administrarea intravenoasă zilnică de fosnetupitant 6 mg/kg și zi și peste la iepure (la expuneri de 9 ori mai mari decât ASC la om pentru fosnetupitant și de 0,4 ori mai mari decât ASC la om pentru netupitant, la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie) în timpul perioadei de organogeneză. Nu a fost observat niciun efect la iepure la 3 mg/kg și zi (la expuneri de 5,4 ori mai mari decât ASC la om pentru fosnetupitant și de 0,4 ori mai mari decât ASC la om pentru netupitant, la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie). Administrarea intravenoasă zilnică de fosnetupitant 39 mg/kg la șobolan (la expuneri de 3 ori mai mari decât ASC pentru netupitant la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie) în timpul organogenezei, prin lactație, a produs o greutate corporală mai scăzută a puilor la naștere până la maturare și dezvoltare fizică întârziată (detașare a pavilionului auricular, deschidere a ochilor și separare prepușală). Aceste efecte au fost asociate cu toxicitate maternă (creștere în greutate și consum alimentar reduse). Nu a avut loc niciun efect la progenituri sau femele la doze de 13 mg/kg și zi (la expuneri de 2 ori mai mari decât ASC la om pentru netupitant la doza unică recomandată pentru administrare cu fiecare ciclu de chimioterapie).

Combinatia fosnetupitant-palonosetron

Administrarea intravenoasă și intraarterială la iepure: în ceea ce privește semnele clinice, a fost observat eritem foarte discret spre ușor. Nu a fost observată nicio modificare la examinarea microscopică.

Administrarea paravenoasă (o cale de administrare clinică neintenționată/aplicare eronată) la iepure: în ceea ce privește semnele clinice, au fost observate eritem foarte discret până la ușor și edem foarte discret. La examinarea microscopică, au fost raportate inflamație cronică (de la ușoară la moderată), hiperplazie epidermică (de la minimă la ușoară) a dermului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol

Edetat disodic (E386)

Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric (E507) (1 M pentru ajustarea pH-ului)

Apă

6.2 Incompatibilități

Akynzeo concentrat pentru soluție perfuzabilă este incompatibil cu orice soluție care conține cationi divalenți (de ex., Ca^{2+} , Mg^{2+}), inclusiv soluțiile Hartman și Ringer lactat.

Akynzeo concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie perfuzat simultan sau amestecat cu alte substanțe intravenoase, aditivi sau medicamente, cu excepția cazului în care a fost demonstrată compatibilitatea. Dacă se utilizează aceeași linie intravenoasă pentru perfuzarea secvențială a mai multor medicamente diferite, linia trebuie spălată înainte și după perfuzia cu Akynzeo cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Depozitați soluția diluată la temperaturi sub 25°C.

Stabilitatea chimică, fizică și microbiologică în timpul utilizării după diluare a fost demonstrată pentru 24 ore, la o temperatură de 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon unidoză de 20 ml, din sticlă, cu dopuri din cauciuc de 20 mm și sigilii de 20 mm din aluminiu pentru capac.

Ambalaj a 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Akynzeo trebuie diluat înainte de administrare.

Prepararea Akynzeo

| | |
|---------|--|
| Pasul 1 | Se prepară aseptice un flacon sau o pungă pentru perfuzie, umplut(ă) cu 30 ml de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). |
| Pasul 2 | Aseptice, se extrage întregul volum de concentrat din flaconul de AKYNZEO și se transferă în flaconul sau punga pentru perfuzie care conține 30 ml de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a obține un volum total de 50 ml. |
| Pasul 3 | Înainte de administrare, se inspectează soluția diluată finală pentru particule și modificări de culoare. Se elimină flaconul sau punga dacă se formează particule și/sau dacă se observă decolorarea. |

Akynzeo nu trebuie diluat sau amestecat cu soluții pentru care compatibilitatea fizică și chimică nu a fost stabilită (vezi pct. 6.2).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda.

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1001/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 27 mai 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 ianuarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg capsule
netupitant/palonosetron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține netupitant 300 miligrame și palonosetron 0,5 miligrame (sub formă de clorhidrat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține sucroză și sorbitol (E420). **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

1 capsulă
4x1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1001/001 1 capsulă
EU/1/15/1001/002 4x1 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

akynzeo

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg capsule
netupitant/palonosetron

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
fosnetupitant/palonosetron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține fosnetupitant 235 mg (sub formă de clorhidrat de clorură), ceea ce corespunde cu netupitant 197,5 mg și palonosetron 0,25 mg (sub formă de clorhidrat).

După reconstituire și diluare, 1 ml de soluție conține fosnetupitant 4,7 mg, ceea ce corespunde cu netupitant 3,95 mg și palonosetron 0,005 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea manitol, edetat disodic, hidroxid de sodiu și acid clorhidric.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Exclusiv de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
După reconstituire și diluare: 24 ore la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1001/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
fosnetupitant/palonosetron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține fosnetupitant 235 mg (sub formă de clorhidrat de clorură), ceea ce corespunde cu netupitant 197,5 mg și palonosetron 0,25 mg (sub formă de clorhidrat).

După reconstituire și diluare, 1 ml de soluție conține fosnetupitant 4,7 mg, ceea ce corespunde cu netupitant 3,95 mg și palonosetron 0,005 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea manitol, edetat disodic, hidroxid de sodiu și acid clorhidric.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare i.v. după reconstituire și diluare.
Exclusiv de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
După reconstituire și diluare: 24 ore la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1001/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
fosnetupitant/palonosetron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 20 ml conține fosnetupitant 235 mg (sub formă de clorhidrat de clorură), ceea ce corespunde cu netupitant 197,5 mg și palonosetron 0,25 mg (sub formă de clorhidrat).
Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține fosnetupitant 11,75 mg, ceea ce corespunde cu netupitant 9,87 mg și palonosetron 0,0125 mg.

După diluare, 1 ml de soluție conține fosnetupitant 4,7 mg, ceea ce corespunde cu netupitant 3,95 mg și palonosetron 0,005 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea manitol, edetat disodic, hidroxid de sodiu, acid clorhidric și apă.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Exclusiv de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
După reconstituire și diluare: 24 ore la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1001/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
fosnetupitant/palonosetron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 20 ml conține fosnetupitant 235 mg (sub formă de clorhidrat de clorură), ceea ce corespunde cu netupitant 197,5 mg și palonosetron 0,25 mg (sub formă de clorhidrat).
Fiecare ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține fosnetupitant 11,75 mg, ceea ce corespunde cu netupitant 9,87 mg și palonosetron 0,0125 mg.

După diluare, 1 ml de soluție conține fosnetupitant 4,7 mg, ceea ce corespunde cu netupitant 3,95 mg și palonosetron 0,005 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea manitol, edetat disodic, hidroxid de sodiu, acid clorhidric și apă.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după diluare.
Exclusiv de unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
După diluare: 24 ore la temperaturi sub 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1001/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg capsule
netupitant/palonosetron

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Akynzeo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Akynzeo
3. Cum să luați Akynzeo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Akynzeo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Akynzeo și pentru ce se utilizează

Ce este Akynzeo

Akynzeo conține două medicamente („substanțe active”) denumite:

- netupitant
- palonosetron.

Pentru ce se utilizează Akynzeo

Akynzeo este utilizat la adulți pentru prevenirea senzației de rău (greață) sau stării de rău (vărsături), în timp ce li se administrează un tratament anticancer numit „chimioterapie”.

Cum funcționează Akynzeo

Medicamentele chimioterapice pot determina organismul să elibereze substanțe numite serotonină și substanța P. Acest proces stimulează centrul asociat cu vărsăturile din creier, dându-vă o senzație sau o stare de rău. Medicamentele din compoziția Akynzeo se atașează la receptorii din sistemul nervos prin intermediul cărora acționează serotonina și substanța P: netupitantul (un antagonist al receptorului NK₁) blochează receptorii substanței P, iar palonosetronul (un antagonist al receptorului 5-HT₃) blochează anumiți receptori ai serotoninei. Prin blocarea acțiunii substanței P și serotoninei în acest mod, medicamentul ajută la prevenirea stimulării centrului asociat cu vărsăturile și a stării de rău care rezultă în urma acestei stimulări.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Akynzeo

Nu luați Akynzeo:

- dacă sunteți alergic la netupitant sau palonosetron sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua acest medicament.

- dacă sunteți gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Akynzeo, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, dacă:

- aveți probleme cu ficatul;
- aveți un blocaj în intestin sau ați avut constipație în trecut;
- dumneavoastră sau o rudă apropiată ați avut vreodată o problemă cu inima numită „prelungire a intervalului QT”;
- aveți orice alte probleme cu inima;
- vi s-a spus că aveți un dezechilibru al mineralelor din sânge, cum sunt potasiul și magneziul, iar acesta nu a fost corectat.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Akynzeo.

Copii și adolescenții

Akynzeo nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Akynzeo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- medicamente pentru depresie sau anxietate numite ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) - cum sunt fluoxetină, paroxetină, sertralină, fluvoxamină, citalopram sau escitalopram;
- medicamente pentru depresie sau anxietate numite IRSN (inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei) - cum sunt venlafaxină sau duloxetină.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente, întrucât este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza acestor medicamente:

- medicamente care pot cauza bătăi anormale ale inimii, cum sunt amiodaronă, nicardipină, chinidină, moxifloxacină, haloperidol, clorpromazină, quetiapină, tioridazină sau domperidonă;
- medicamente cu un interval terapeutic îngust care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil sau chinidină;
- unele medicamente chimioterapice - cum sunt docetaxel sau etoposidă;
- eritromicină - pentru tratarea infecțiilor bacteriene;
- midazolam - un sedativ utilizat pentru tratarea anxietății;
- dexametazonă - poate fi utilizată pentru tratarea senzației de greutate și vărsăturilor;
- ketoconazol - pentru tratarea sindromului Cushing;
- rifampicină - pentru tratarea tuberculozei (TBC) și a altor infecții.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a lua Akynzeo.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu luați Akynzeo dacă sunteți gravidă sau dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Nu alăptați dacă luați Akynzeo. Această restricție se impune deoarece nu se cunoaște dacă medicamentul se elimină în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După ce luați Akynzeo, vă puteți simți amețit sau obosit. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

Akynzeo conține sucroză, sorbitol (E420), sodiu și poate conține urme de soia.

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține 7 mg sorbitol (E420) per fiecare capsulă.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament poate conține urme de lecitină, care provine din soia. Dacă sunteți alergic la arahide sau soia, nu utilizați acest medicament.

3. Cum să luați Akynzeo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cât trebuie să luați

- Doza recomandată este de o capsulă (fiecare capsulă conține 300 mg de netupitant și 0,5 mg de palonosetron).
- Luați capsula cu aproximativ 1 oră înainte de începerea ciclului de chimioterapie.
- Puteți lua Akynzeo cu sau fără alimente.

Akynzeo se administrează înainte de chimioterapie pentru a preveni apariția senzației de greață și vărsăturilor. Nu luați Akynzeo în zilele de după administrarea chimioterapiei decât dacă urmează să efectuați un alt ciclu de chimioterapie.

Dacă luați mai mult Akynzeo decât trebuie

Doza uzuală este de 1 capsulă. În cazul în care credeți că ați luat mai mult decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Simptomele supradozajului pot include durere de cap, amețeală, constipație, anxietate, palpitații, dispoziție euforică și durere a membrelor inferioare.

Dacă uitați să luați Akynzeo

În cazul în care credeți că ați uitat să luați doza, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să luați Akynzeo

Akynzeo este administrat pentru prevenirea senzației de greață și vărsăturilor atunci când vi se administrează chimioterapie. Dacă nu doriți să luați Akynzeo, discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră. Dacă decideți să nu luați Akynzeo (sau alt medicament similar), este posibil ca administrarea chimioterapiei să vă cauzeze greață și vărsături.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Încetați să luați Akynzeo și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați următoarele reacții adverse grave - este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

Foarte rare: (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- reacție alergică severă – semnele pot include papule, erupție pe piele, mâncărime, dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a gurii, feței, buzelor, limbii sau gâtului și, uneori, o scădere a tensiunii arteriale.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente: (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dureri de cap;
- constipație;
- senzație de oboseală.

Mai puțin frecvente: (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- cădere a părului;
- lipsă de energie (senzație de slăbiciune);
- scăderea poftei de mâncare;
- tensiune arterială mare;
- erupție pe piele însoțită de umflături și mâncărimi (urticarie);
- probleme cu mușchiul inimii (cardiomiopatie);
- senzație de învârtire (vertij), senzație de amețală sau probleme cu somnul (insomnie);
- probleme cu stomacul, inclusiv disconfort la nivelul stomacului, senzație de balonare, greață, durere, indigestie, sughiț, gaze sau diaree;
- valori crescute ale anumitor enzime, inclusiv fosfatază alcalină sanguină și transaminaze hepatice (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale creatininei - care măsoară funcționarea rinichilor (indicate de analizele de sânge);
- probleme indicate de ECG (electrocardiogramă) (numite „prelungire a intervalului QT și intervalului PR”, „tulburare de conducere”, „tahicardie” și „bloc atrioventricular de gradul întâi”);
- număr scăzut al neutrofilelor - un tip de celule albe din sânge care combat infecțiile (indicate de analizele de sânge);
- număr crescut al celulelor albe din sânge (indicate de analizele de sânge).

Rare: (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- durere de spate, durere de articulații;
- senzație de căldură, înroșirea feței sau a altor zone ale pielii (senzație de bufeuri de căldură);
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărimi;
- senzație de somnolență;
- probleme cu somnul;
- țiuit în urechi;
- vărsături;
- tensiune arterială mică;
- durere în piept (care nu are legătură cu inima);
- amorțeală, vedere încețoșată;

- criză nervoasă subită, modificări ale dispoziției;
- infecție și inflamație a vezicii urinare (cistită);
- hemoroizi;
- conjunctivită (un tip de inflamație a ochiului);
- valori scăzute ale potasiului (indicate de analizele de sânge);
- modificări (sau tulburări) ale ritmului bătăilor inimii;
- tulburări ale unei valve a inimii (insuficiență a valvei mitrale);
- încărcare a limbii, dificultăți la înghițire, gură uscată, eructații, gust anormal după administrarea medicamentului;
- scădere a fluxului de sânge către mușchiul inimii (ischemie miocardică);
- valori crescute ale creatinfosfokinazei/ creatinfosfokinazei MB - care arată scăderea bruscă a fluxului de sânge către mușchiul inimii (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale troponinei - care arată o disfuncție a mușchiului inimii (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale pigmentului numit bilirubină - care arată o disfuncție a ficatului (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale mioglobinei - care indică leziuni musculare (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale ureei în sânge - care indică disfuncția rinichilor (indicate de analizele de sânge);
- număr crescut al limfocitelor - un tip de celule albe din sânge care ajută organismul să combată bolile (indicate de analizele de sânge);
- număr scăzut al celulelor albe din sânge (indicate de analizele de sânge);
- probleme la ECG (electrocardiogramă) (numite „subdenivelare a segmentului ST”, „anomalii ale segmentului ST-T”, „bloc de ramură dreapta/stânga” și „bloc atrioventricular de gradul II”).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Akynzeo

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Akynzeo

- Substanțele active sunt palonosetron și netupitant. Fiecare capsulă conține trei comprimate (netupitant 300 mg) și o capsulă moale (clorhidrat de palonosetron, echivalent cu palonosetron 0,5 miligrame).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină (E460), esteri ai sucrozei cu acid lauric, povidonă K-30, croscarmeloză sodică, dioxid de siliciu coloidal hidratat, stearil fumarat de sodiu, stearat de magneziu, glicerol monocaprilcaproat (tipul I), glicerol, oleat de poligliceril, apă purificată, butilhidroxianisol (E320), gelatină, sorbitol (E420), sorbitan 1,4, dioxid de titan (E171), shellac (parțial esterificat), oxizi galben, roșu și negru de fer (E172), propilen glicol (E1520).

Acest medicament conține sucroză, sorbitol (E420), sodiu și poate conține soia - vezi pct. 2 pentru informații suplimentare.

Cum arată Akynzeo și conținutul ambalajului

Capsulele sunt opace, cu corp de culoare albă și cap de culoare brun-roșcată, cu inscripția „HE1” pe corp. Mărime de ambalaj cu o capsulă sau 4 x1 capsule în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Luxembourg/Luxemburg

Vifor Pharma

Tél/Tel: +32(0)32 182070

Česká republika

Angelini Pharma Česká republika s.r.o.

Tel: (+420) 546 123 111

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: +36 1 336 1614

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Tlf: + 45 32 96 68 69

Malta

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Tel.: + 353 1 822 5404

Deutschland

Esteve Pharmaceuticals GmbH Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

Vifor Pharma

Tel: +31(0)88 8484300

Eesti

PharmaSwiss

Tel: +372 6827 400

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS

Tlf: +47 66 82 34 00

Ελλάδα

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Österreich

Angelini Pharma Österreich GmbH

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

España

Vifor Pharma España, S.L.

Tel: +34 902 121 111

Polska

Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 70 28 200

France

Vifor France

Tél: +33 (0)1 41 06 58 90

Portugal

Vifor Pharma Portugal, S.A.

Tel: +351 21 145 37 00

Hrvatska

PharmaSwiss
Tel: +385 1 6311 833

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

PharmaSwiss
Tel: +371 6750 2185

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Akynzeo 235 mg/0,25 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă fosnetupitant/palonosetron

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Akynzeo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Akynzeo
3. Cum se administrează Akynzeo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Akynzeo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Akynzeo și pentru ce se utilizează

Ce este Akynzeo

Akynzeo conține două medicamente („substanțe active”) denumite:

- fosnetupitant
- palonosetron.

Pentru ce se utilizează Akynzeo

Akynzeo este utilizat la adulți pentru prevenirea senzației de rău (greață) sau stării de rău (vărsături), în timp ce li se administrează un tratament anticancer numit „chimioterapie”.

Cum funcționează Akynzeo

Medicamentele chimioterapice pot determina organismul să elibereze substanțe numite serotonină și substanța P. Acest proces stimulează centrul asociat cu vărsăturile din creier, dându-vă o senzație sau o stare de rău. Medicamentele din compoziția Akynzeo se atașează la receptorii din sistemul nervos prin intermediul cărora acționează serotonina și substanța P: fosnetupitantul, care este convertit în netupitant (un antagonist al receptorului NK₁) în organismul dumneavoastră blochează receptorii substanței P, iar palonosetronul (un antagonist al receptorului 5-HT₃) blochează anumiți receptori ai serotoninei. Prin blocarea acțiunii substanței P și serotoninei în acest mod, medicamentul ajută la prevenirea stimulării centrului asociat cu vărsăturile și a stării de rău care rezultă în urma acestei stimulări.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Akynzeo

Nu trebuie să vi se administreze Akynzeo:

- dacă sunteți alergic la fosnetupitant, netupitant sau palonosetron sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6). Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra acest medicament.
- dacă sunteți gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Akynzeo, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, dacă:

- aveți probleme cu ficatul;
- aveți un blocaj în intestin sau ați avut constipație în trecut;
- dumneavoastră sau o rudă apropiată ați avut vreodată o problemă cu inima numită „prelungire a intervalului QT”;
- aveți orice alte probleme cu inima;
- vi s-a spus că aveți un dezechilibru al mineralelor din sânge, cum sunt potasiul și magneziul, iar acesta nu a fost corectat.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Akynzeo.

Copii și adolescenți

Akynzeo nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Akynzeo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- medicamente pentru depresie sau anxietate numite ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) - cum sunt fluoxetină, paroxetină, sertralină, fluvoxamină, citalopram sau escitalopram;
- medicamente pentru depresie sau anxietate numite IRSN (inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei) - cum sunt venlafaxină sau duloxetină.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente, întrucât este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza acestor medicamente:

- medicamente care pot cauza bătăi anormale ale inimii, cum sunt amiodaronă, nicardipină, chinidină, moxifloxacină, haloperidol, clorpromazină, quetiapină, tioridazină sau domperidonă;
- medicamente cu un interval terapeutic îngust care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil sau chinidină;
- unele medicamente chimioterapice - cum sunt docetaxel sau etoposidă;
- eritromicină - pentru tratarea infecțiilor bacteriene;
- midazolam - un sedativ utilizat pentru tratarea anxietății;
- dexametazonă - poate fi utilizată pentru tratarea senzației de greață și vărsăturilor;
- ketoconazol - pentru tratarea sindromului Cushing;
- rifampicină - pentru tratarea tuberculozei (TBC) și a altor infecții.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Akynzeo.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Nu trebuie să vi se administreze Akynzeo dacă sunteți gravidă sau dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Nu alăptați dacă vi se administrează Akynzeo. Această restricție se impune deoarece nu se cunoaște dacă medicamentul se elimină în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După ce vi se administrează Akynzeo, vă puteți simți amețit sau obosit. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

Akynzeo conține sodiu

Acest medicament conține 24,8 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalent cu 1,24% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

În cazul reconstituirii și diluării cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, soluția finală conține sodiu aproximativ 202 mg pe doză. Aceasta este echivalent cu 10,1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS pentru sodiu pentru un adult.

3. Cum se administrează Akynzeo

Doza recomandată de Akynzeo este de un flacon (fiecare flacon conține fosnetupitant 235 mg și clorhidrat de palonosetron 0,25 mg) în Ziua 1 a chimioterapiei dumneavoastră.

- Pulberea se reconstituie și se diluează înainte de utilizare.
- Akynzeo vă este administrat de către un medic sau o asistentă medicală
- Akynzeo este administrat prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă) cu aproximativ 30 minute înainte de începerea tratamentului chimioterapic.

Medicul dumneavoastră vă va solicita să luați alte medicamente, inclusiv un corticosteroid (cum este dexametazona), pentru a preveni greața și vărsăturile. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Dacă încetează să vi se administreze Akynzeo

Akynzeo este administrat pentru prevenirea senzației de greață și vărsăturilor atunci când vi se administrează chimioterapie. Dacă nu doriți să vi se administreze Akynzeo, discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră. Dacă decideți să nu vi se administreze Akynzeo (sau alt medicament similar), este posibil ca administrarea chimioterapiei să vă cauzeze greață și vărsături.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Încetați administrarea Akynzeo și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați următoarele reacții adverse grave - este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- reacție alergică severă – semnele pot include papule, erupție pe piele, mâncărime, dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a gurii, feței, buzelor, limbii sau gâtului și, uneori, o scădere a tensiunii arteriale.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dureri de cap;
- constipație;
- senzație de oboseală.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- cădere a părului;
- lipsă de energie (senzație de slăbiciune);
- scăderea poftei de mâncare;
- tensiune arterială mare;
- erupție pe piele însoțită de umflături și mâncărimi (urticarie);
- probleme cu mușchiul inimii (cardiomiopatie);
- senzație de învârtire (vertij), senzație de amețeală sau probleme cu somnul (insomnie);
- probleme cu stomacul, inclusiv disconfort la nivelul stomacului, senzație de balonare, greață, durere, indigestie, sughiț, gaze sau diaree;
- valori crescute ale anumitor enzime, inclusiv fosfatază alcalină sanguină și transaminaze hepatice (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale creatininei - care măsoară funcționarea rinichilor (indicate de analizele de sânge);
- probleme indicate de ECG (electrocardiogramă) (numite „prelungire a intervalului QT și intervalului PR”, „tulburare de conducere”, „tahicardie” și „bloc atrioventricular de gradul întâi”);
- număr scăzut al neutrofilelor - un tip de celule albe din sânge care combat infecțiile (indicate de analizele de sânge);
- număr crescut al celulelor albe din sânge (indicate de analizele de sânge).

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- durere de spate, durere de articulații;
- senzație de căldură, înroșirea feței sau a altor zone ale pielii (senzație de bufeuri de căldură);
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărimi;
- senzație de somnolență;
- probleme cu somnul;
- țiuit în urechi;
- vărsături;
- tensiune arterială mică;
- durere în piept (care nu are legătură cu inima);
- amorțeală, vedere încețoșată;
- criză nervoasă subită, modificări ale dispoziției;
- infecție și inflamație a vezicii urinare (cistită);
- hemoroizi;
- conjunctivită (un tip de inflamație a ochiului);
- valori scăzute ale potasiului (indicate de analizele de sânge);
- modificări (sau tulburări) ale ritmului bătăilor inimii;
- tulburări ale unei valve a inimii (insuficiență a valvei mitrale);
- încărcare a limbii, dificultăți la înghițire, gură uscată, eructații, gust anormal după administrarea medicamentului;
- scădere a fluxului de sânge către mușchiul inimii (ischemie miocardică);
- valori crescute ale creatinfosfokinazei/creatinfosfokinazei MB - care arată scăderea bruscă a fluxului de sânge către mușchiul inimii (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale troponinei - care arată o disfuncție a mușchiului inimii (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale pigmentului numit bilirubină - care arată o disfuncție a ficatului (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale mioglobinei - care indică leziuni musculare (indicate de analizele de sânge);

- valori crescute ale ureei în sânge - care indică disfuncția rinichilor (indicate de analizele de sânge);
- număr scăzut al limfocitelor - un tip de celule albe din sânge care ajută organismul să combată bolile (indicate de analizele de sânge);
- număr scăzut al celulelor albe din sânge (indicate de analizele de sânge);
- probleme la ECG (electrocardiogramă) (numite „subdenivelare a segmentului ST”, „anomalii ale segmentului ST-T”, „bloc de ramură dreapta/stânga” și „bloc atrioventricular de gradul II”).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Akynzeo

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Timpul total de la reconstituire la inițierea perfuziei nu trebuie să depășească 24 ore. Depozitați soluția reconstituită și soluția diluată finală la temperaturi sub 25°C.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Akynzeo

- Substanțele active sunt fosnetupitant și palonosetron. Fiecare flacon conține fosnetupitant 235 mg și palonosetron 0,25 miligrame.
- Celelalte componente sunt manitol, edetat disodic (E386), hidroxid de sodiu (E524), acid clorhidric diluat (E507) (pentru ajustarea pH-ului).

Acest medicament conține sodiu, vezi pct. 2 pentru informații suplimentare.

Cum arată Akynzeo și conținutul ambalajului

Akynzeo pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă este o pulbere liofilizată sterilă, de culoare albă până la aproape albă, și este furnizată într-un ambalaj ce conține un flacon din sticlă tip I, cu dop din cauciuc și capac din aluminiu. Fiecare flacon conține o doză.

Ambalaj a 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Vifor Pharma
Tél/Tel: +32(0)32 182070

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

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 Pharma France
Tel: +33 1 79 36 36 18

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Lietuva

PharmaSwiss
Tel: +370 5 279 07 62

Luxembourg/Luxemburg

Vifor Pharma
Tél/Tel: +32(0)32 182070

Magyarország

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

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

Vifor Pharma Portugal, S.A.
Tel: +351 21 145 37 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

Latvija
PharmaSwiss
Tel: +371 6750 2185

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru reconstituirea și diluarea AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Prepararea Akynzeo

| | |
|---------|---|
| Pasul 1 | Se injectează aseptice 20 ml de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) în flacon. Se asigură faptul că solvenul este adăugat în flacon de-a lungul peretelui flaconului și nu este injectat în jet, pentru a preveni formarea de spumă. Se rotește ușor flaconul timp de 3 minute. Pulberea trebuie dizolvată înainte ca soluția să fie diluată în punga pentru perfuzie. |
| Pasul 2 | Se prepară aseptice un flacon sau o pungă pentru perfuzie, umplut(ă) cu 30 ml de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). |
| Pasul 3 | Diluarea trebuie să aibă loc imediat după reconstituire (conform pasului 1). Aseptice, se extrage întregul volum de soluție reconstituită din flaconul de AKYNZEO și se transferă în flaconul sau punga pentru perfuzie care conține 30 ml de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a obține un volum total de 50 ml. |
| Pasul 4 | Se răstoarnă ușor flaconul sau punga până la dizolvarea completă. |
| Pasul 5 | Înainte de administrare, se inspectează soluția diluată finală pentru particule și modificări de culoare. Se elimină flaconul sau punga dacă se formează particule și/sau dacă se observă decolorarea. |

Soluția finală reconstituită și diluată este stabilă timp de 24 ore la 25°C.

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual înainte de administrare, pentru depistarea eventualelor particule și modificări de culoare, ori de câte ori soluția și recipientul permit acest lucru.

Aspectul soluției reconstituite este identic cu aspectul diluantului.

Eliminați orice soluție rămasă și material rezidual. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Acest medicament nu trebuie reconstituit sau amestecat cu soluții pentru care compatibilitatea fizică și chimică nu a fost stabilită (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), pct. 6.2).

Prospect: Informații pentru pacient

Akynzeo 235 mg/0,25 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă fosnetupitant/palonosetron

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Akynzeo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Akynzeo
3. Cum se administrează Akynzeo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Akynzeo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Akynzeo și pentru ce se utilizează

Ce este Akynzeo

Akynzeo conține două medicamente („substanțe active”) denumite:

- fosnetupitant
- palonosetron.

Pentru ce se utilizează Akynzeo

Akynzeo este utilizat la adulți pentru prevenirea senzației de rău (greață) sau stării de rău (vărsături), în timp ce li se administrează un tratament anticancer numit „chimioterapie”.

Cum funcționează Akynzeo

Medicamentele chimioterapice pot determina organismul să elibereze substanțe numite serotonină și substanța P. Acest proces stimulează centrul asociat cu vărsăturile din creier, dându-vă o senzație sau o stare de rău. Medicamentele din compoziția Akynzeo se atașează la receptorii din sistemul nervos prin intermediul cărora acționează serotonina și substanța P: fosnetupitantul, care este convertit în netupitant (un antagonist al receptorului NK₁) în organismul dumneavoastră blochează receptorii substanței P, iar palonosetronul (un antagonist al receptorului 5-HT₃) blochează anumiți receptori ai serotoninei. Prin blocarea acțiunii substanței P și serotoninei în acest mod, medicamentul ajută la prevenirea stimulării centrului asociat cu vărsăturile și a stării de rău care rezultă în urma acestei stimulări.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Akynzeo

Nu trebuie să vi se administreze Akynzeo:

- dacă sunteți alergic la fosnetupitant, netupitant sau palonosetron sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6). Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra acest medicament.
- dacă sunteți gravidă.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Akynzeo, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, dacă:

- aveți probleme cu ficatul;
- aveți un blocaj în intestin sau ați avut constipație în trecut;
- dumneavoastră sau o rudă apropiată ați avut vreodată o problemă cu inima numită „prelungire a intervalului QT”;
- aveți orice alte probleme cu inima;
- vi s-a spus că aveți un dezechilibru al mineralelor din sânge, cum sunt potasiul și magneziul, iar acesta nu a fost corectat.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Akynzeo.

Copii și adolescenți

Akynzeo nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

Akynzeo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

- medicamente pentru depresie sau anxietate numite ISRS (inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei) - cum sunt fluoxetină, paroxetină, sertralină, fluvoxamină, citalopram sau escitalopram;
- medicamente pentru depresie sau anxietate numite IRSN (inhibitori ai recaptării serotoninei și noradrenalinei) - cum sunt venlafaxină sau duloxetină.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente, întrucât este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă modifice doza acestor medicamente:

- medicamente care pot cauza bătăi anormale ale inimii, cum sunt amiodaronă, nicardipină, chinidină, moxifloxacină, haloperidol, clorpromazină, quetiapină, tioridazină sau domperidonă;
- medicamente cu un interval terapeutic îngust care sunt metabolizate în principal prin intermediul CYP3A4, cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil sau chinidină;
- unele medicamente chimioterapice - cum sunt docetaxel sau etoposidă;
- eritromicină - pentru tratarea infecțiilor bacteriene;
- midazolam - un sedativ utilizat pentru tratarea anxietății;
- dexametazonă - poate fi utilizată pentru tratarea senzației de greață și vărsăturilor;
- ketoconazol - pentru tratarea sindromului Cushing;
- rifampicină - pentru tratarea tuberculozei (TBC) și a altor infecții.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală înainte de a vi se administra Akynzeo.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Nu trebuie să vi se administreze Akynzeo dacă sunteți gravidă sau dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Nu alăptați dacă vi se administrează Akynzeo. Această restricție se impune deoarece nu se cunoaște dacă medicamentul se elimină în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

După ce vi se administrează Akynzeo, vă puteți simți amețit sau obosit. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje.

Akynzeo conține sodiu

Acest medicament conține 24,4 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalent cu 1,22% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

În cazul diluării cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, soluția finală conține sodiu aproximativ 202 mg pe doză. Aceasta este echivalent cu 10,1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS pentru sodiu pentru un adult.

3. Cum se administrează Akynzeo

Doza recomandată de Akynzeo este de un flacon (fiecare flacon conține fosnetupitant 235 mg și clorhidrat de palonosetron 0,25 mg) în Ziua 1 a chimioterapiei dumneavoastră.

- Concentratul se diluează înainte de utilizare.
- Akynzeo vă este administrat de către un medic sau o asistentă medicală
- Akynzeo este administrat prin picurare într-o venă (perfuzie intravenoasă) cu aproximativ 30 minute înainte de începerea tratamentului chimioterapic.

Medicul dumneavoastră vă va solicita să luați alte medicamente, inclusiv un corticosteroid (cum este dexametazona), pentru a preveni greața și vărsăturile. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Dacă încetează să vi se administreze Akynzeo

Akynzeo este administrat pentru prevenirea senzației de greață și vărsăturilor atunci când vi se administrează chimioterapie. Dacă nu doriți să vi se administreze Akynzeo, discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră. Dacă decideți să nu vi se administreze Akynzeo (sau alt medicament similar), este posibil ca administrarea chimioterapiei să vă cauzeze greață și vărsături.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Încetați administrarea Akynzeo și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați următoarele reacții adverse grave - este posibil să aveți nevoie de tratament medical de urgență:

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- reacție alergică severă – semnele pot include papule, erupție pe piele, mâncărime, dificultăți la respirație sau înghițire, umflare a gurii, feței, buzelor, limbii sau gâtului și, uneori, o scădere a tensiunii arteriale.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- dureri de cap;
- constipație;
- senzație de oboseală.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- cădere a părului;
- lipsă de energie (senzație de slăbiciune);
- scăderea poftei de mâncare;
- tensiune arterială mare;
- erupție pe piele însoțită de umflături și mâncărimi (urticarie);
- probleme cu mușchiul inimii (cardiomiopatie);
- senzație de învârtire (vertij), senzație de amețeală sau probleme cu somnul (insomnie);
- probleme cu stomacul, inclusiv disconfort la nivelul stomacului, senzație de balonare, greață, durere, indigestie, sughiț, gaze sau diaree;
- valori crescute ale anumitor enzime, inclusiv fosfatază alcalină sanguină și transaminaze hepatice (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale creatininei - care măsoară funcționarea rinichilor (indicate de analizele de sânge);
- probleme indicate de ECG (electrocardiogramă) (numite „prelungire a intervalului QT și intervalului PR”, „tulburare de conducere”, „tahicardie” și „bloc atrioventricular de gradul întâi”);
- număr scăzut al neutrofilelor - un tip de celule albe din sânge care combat infecțiile (indicate de analizele de sânge);
- număr crescut al celulelor albe din sânge (indicate de analizele de sânge).

Rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- durere de spate, durere de articulații;
- senzație de căldură, înroșirea feței sau a altor zone ale pielii (senzație de bufeuri de căldură);
- erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărimi;
- senzație de somnolență;
- probleme cu somnul;
- țiuit în urechi;
- vărsături;
- tensiune arterială mică;
- durere în piept (care nu are legătură cu inima);
- amorțeală, vedere încețoșată;
- criză nervoasă subită, modificări ale dispoziției;
- infecție și inflamație a vezicii urinare (cistită);
- hemoroizi;
- conjunctivită (un tip de inflamație a ochiului);
- valori scăzute ale potasiului (indicate de analizele de sânge);
- modificări (sau tulburări) ale ritmului bătăilor inimii;
- tulburări ale unei valve a inimii (insuficiență a valvei mitrale);
- încărcare a limbii, dificultăți la înghițire, gură uscată, eructații, gust anormal după administrarea medicamentului;
- scădere a fluxului de sânge către mușchiul inimii (ischemie miocardică);
- valori crescute ale creatinfosfokinazei/creatinfosfokinazei MB - care arată scăderea bruscă a fluxului de sânge către mușchiul inimii (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale troponinei - care arată o disfuncție a mușchiului inimii (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale pigmentului numit bilirubină - care arată o disfuncție a ficatului (indicate de analizele de sânge);
- valori crescute ale mioglobinei - care indică leziuni musculare (indicate de analizele de sânge);

- valori crescute ale ureei în sânge - care indică disfuncția rinichilor (indicate de analizele de sânge);
- număr scăzut al limfocitelor - un tip de celule albe din sânge care ajută organismul să combată bolile (indicate de analizele de sânge);
- număr scăzut al celulelor albe din sânge (indicate de analizele de sânge);
- probleme la ECG (electrocardiogramă) (numite „subdenivelare a segmentului ST”, „anomalii ale segmentului ST-T”, „bloc de ramură dreapta/stânga” și „bloc atrioventricular de gradul II”).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Akynzeo

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon, după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la temperaturi sub 25°C.
- A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
- Timpul total de la diluare la inițierea perfuziei nu trebuie să depășească 24 ore. Depozitați soluția diluată la temperaturi sub 25°C.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Akynzeo

- Substanțele active sunt fosnetupitant și palonosetron. Fiecare flacon conține fosnetupitant 235 mg și palonosetron 0,25 miligrame.
- Celelalte componente sunt manitol, edetat disodic (E386), hidroxid de sodiu (E524), acid clorhidric diluat (E507) (pentru ajustarea pH-ului) și apă.

Acest medicament conține sodiu, vezi pct. 2 pentru informații suplimentare.

Cum arată Akynzeo și conținutul ambalajului

Akynzeo concentrat pentru soluție perfuzabilă este o soluție transparentă, incoloră până la ușor gălbuie, și este furnizat într-un ambalaj ce conține un flacon unidoză de 20 ml din sticlă tip I, cu dop din cauciuc și capac din aluminiu. Fiecare flacon conține o doză.

Ambalaj a 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Vifor Pharma

Tél/Tel: +32(0)32 182070

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

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 Pharma France

Tel: +33 1 79 36 36 18

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S

Sími: + 45 32 96 68 69

Italia

Italfarmaco

Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.

Τηλ: +30 210 52 81 700

Lietuva

PharmaSwiss

Tel: +370 5 279 07 62

Luxembourg/Luxemburg

Vifor Pharma

Tél/Tel: +32(0)32 182070

Magyarország

Angelini Pharma Magyarország Kft

Tel.: + 36 1 336 1614

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

Vifor Pharma Portugal, S.A.

Tel: +351 21 145 37 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

Latvija
PharmaSwiss
Tel: +371 6750 2185

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru diluarea AKYNZEO 235 mg/0,25 mg

Prepararea Akynzeo

| | |
|---------|--|
| Pasul 1 | Se prepară aseptice un flacon sau o pungă pentru perfuzie, umplut(ă) cu 30 ml de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). |
| Pasul 2 | Aseptice, se extrage întregul volum de concentrat din flaconul de AKYNZEO și se transferă în flaconul sau punga pentru perfuzie care conține 30 ml de soluție injectabilă de glucoză 5% sau soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a obține un volum total de 50 ml. |
| Pasul 3 | Înainte de administrare, se inspectează soluția diluată finală pentru particule și modificări de culoare. Se elimină flaconul sau punga dacă se formează particule și/sau dacă se observă decolorarea. |

Soluția finală diluată este stabilă timp de 24 ore la 25°C.

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual înainte de administrare, pentru depistarea eventualelor particule și modificări de culoare, ori de câte ori soluția și recipientul permit acest lucru.

Aspectul soluției diluate este identic cu aspectul diluantului.

Eliminați orice soluție rămasă și material rezidual. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Acest medicament nu trebuie diluat sau amestecat cu soluții pentru care compatibilitatea fizică și chimică nu a fost stabilită (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), pct. 6.2).