

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 300 mg νετουπιτάντης και υδροχλωρική παλονοσετρόνη που αντιστοιχεί σε 0,5 mg παλονοσετρόνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε καψάκιο περιέχει 7 mg σορβιτόλης και 20 mg σακχαρόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Αδιαφανή καψάκια ζελατίνης μεγέθους «0» (μήκους 21,7 mm) με λευκό σώμα και καραμελόχρωμο καπάκι, και τυπωμένη την ένδειξη «HE1» στο σώμα. Το σκληρό καψάκιο γεμίζεται με τρία δισκία και ένα μαλακό καψάκιο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Akynzeo ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για την:

- Πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης φάσης ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με ισχυρή εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου που βασίζεται στη σισπλατίνη.
- Πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης φάσης ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Ένα καψάκιο των 300 mg / 0,5 mg θα πρέπει να χορηγείται περίπου μία ώρα πριν από την έναρξη κάθε κύκλου χημειοθεραπείας.

Η συνιστώμενη από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 50 % όταν συγχωρηγείται με Akynzeo (βλ. παράγραφο 4.5 και πρόγραμμα χορήγησης των κλινικών μελετών στην παράγραφο 5.1).

Ηλικιωμένα άτομα

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το προϊόν αυτό χρησιμοποιείται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών, λόγω της

μακράς ημίσειας ζωής των δραστικών ουσιών και της περιορισμένης εμπειρίας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Akynzeo στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δε θεωρείται απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Η νεφρική απέκκριση για τη νετουπιτάντη είναι αμελητέα. Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλονοσετρόνης. Η συνολική συστηματική έκθεση σε ενδοφλέβια παλονοσετρόνη αυξήθηκε κατά περίπου 28% σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης ή της νετουπιτάντης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοκάθαρση και δε διατίθενται δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του Akynzeo σε αυτούς τους ασθενείς. Συνεπώς, θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh 5-8). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh \geq 9). Καθώς η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη έκθεση σε νετουπιτάντη, το Akynzeo θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το σκληρό καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο.
Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δυσκοιλιότητα

Καθώς η παλονοσετρόνη μπορεί να αυξήσει τον χρόνο διάβασης στο έντερο, ασθενείς με ιστορικό δυσκοιλιότητας ή σημεία υποξείας εντερικής απόφραξης πρέπει να παρακολουθούνται μετά από τη χορήγηση. Σε συνδυασμό με τη χορήγηση 0,75 mg παλονοσετρόνης, έχουν αναφερθεί περιστατικά δυσκοιλιότητας με ενσφήνωση κοπράνων, για τα οποία απαιτήθηκε εισαγωγή του ασθενούς σε νοσοκομείο.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης με τη χρήση ανταγωνιστών των 5-HT₃, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs) και των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs)). Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών για συμπτώματα που προσομοιάζουν με σύνδρομο σεροτονίνης.

Παράταση του διαστήματος QT

Μια μελέτη ΗΚΓ/τος διεξήχθη σε ενήλικους αρσενικούς και θηλυκούς υγιείς εθελοντές με από στόματος νετουπιτάντη είτε 200 είτε 600 mg χορηγούμενα σε συνδυασμό με από στόματος παλονοσετρόνη 0,5 ή 1,5 mg, αντιστοίχως. Η μελέτη δεν έδειξε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στις παραμέτρους του ΗΚΓ/τος: η μεγαλύτερη εκτίμηση σημείων του εικονικού φαρμάκου και του αρχικού διορθωμένου διαστήματος QTc ήταν 7,0 ms (μονόπλευρο ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 95% 8,8 ms), που παρατηρήθηκε 16 ώρες μετά από τη χορήγηση των υπερθεραπευτικών δόσεων (600 mg νετουπιτάντης και 1,5 mg παλονοσετρόνης). Το ανώτερο όριο εμπιστοσύνης 95% των εκτιμήσεων σημείων του εικονικού φαρμάκου και του αρχικού διορθωμένου QTcI ήταν συνεχώς εντός 10 ms σε όλα τα χρονικά σημεία για 2 ημέρες μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης.

Ωστόσο, δεδομένου ότι το Akynzeo περιέχει έναν ανταγωνιστή των 5-HT₃ υποδοχέων, θα πρέπει να ασκείται προσοχή κατά τη συγχρήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία αυξάνουν το διάστημα QT ή σε ασθενείς που έχουν ή που είναι πιθανό να αναπτύξουν παράταση του διαστήματος QT. Αυτές οι καταστάσεις περιλαμβάνουν ασθενείς με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμία, διαταραχές αγωγιμότητας και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που οδηγούν σε παράταση του διαστήματος QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η υποκαλιαιμία και η υπομαγνησιαιμία θα πρέπει να διορθωθούν πριν από τη χορήγηση.

Αυτό το φάρμακο δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου κατά τις μέρες που ακολουθούν τη χημειοθεραπεία εάν δε σχετίζεται με κάποια άλλη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου μετά από χημειοθεραπεία.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, διότι διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε αυτούς τους ασθενείς.

Αυτό το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δραστικές ουσίες που χορηγούνται από το στόμα οι οποίες μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4 και με μικρό θεραπευτικό εύρος, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους, αλφεντανίλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη και κινιδίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που είναι υποστρώματα για το CYP3A4

Η νετουπιτάντη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4 και μπορεί να αυξήσει την έκθεση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που είναι υποστρώματα για το CYP3A4 π.χ. ντοσεταξέλη (βλ. παράγραφο 4.5). Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αυξημένη τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που είναι υποστρώματα για το CYP3A4, συμπεριλαμβανομένης της ιρινοτεκάνης. Επιπλέον, η νετουπιτάντη μπορεί επίσης να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χρειάζονται ενεργοποίηση από το μεταβολισμό του CYP3A4.

Έκδοχα

Το Akynzeo περιέχει σορβιτόλη και σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Μπορεί επίσης να περιέχει ίχνη λεκιθίνης που προέρχονται από τη σόγια. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο φυσιολικό ή τη σόγια θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία αλλεργικής αντίδρασης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όταν το Akynzeo συγχωρηγείται με άλλο αναστολέα του CYP3A4, οι συγκεντρώσεις της νετουπιτάντης στο πλάσμα θα μπορούσαν να αυξηθούν. Όταν το Akynzeo συγχωρηγείται με φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τη δράση του CYP3A4, οι συγκεντρώσεις της νετουπιτάντης στο πλάσμα θα μπορούσαν να μειωθούν και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Αυτό το προϊόν μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4.

Σε ανθρώπους, η νετουπιτάντη αποβάλλεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού μεσολαβούμενου από το CYP3A4 με οριακή νεφρική απέκκριση. Σε μια δόση των 300 mg σε ανθρώπους, η νετουπιτάντη αποτελεί υπόστρωμα και μέτριο αναστολέα του CYP3A4. Η παλονοσετρόνη αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω τόσο της νεφρικής απέκκρισης όσο και των μεταβολικών οδών, με τις τελευταίες να μεσολαβούνται από πολλαπλά ένζυμα του CYP. Η παλονοσετρόνη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2D6, με ελάσσονα συνδρομή των ισοενζύμων CYP3A4 και CYP1A2. Με βάση μελέτες *in vitro*, η παλονοσετρόνη δεν αναστέλλει ή επάγει το ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450 σε κλινικά σημαντικές συγκεντρώσεις.

Αλληλεπίδραση μεταξύ της από στόματος νετουπιτάντης και της από στόματος παλονοσετρόνης:

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της από στόματος νετουπιτάντης και της από στόματος παλονοσετρόνης.

Αλληλεπίδραση με υποστρώματα του CYP3A4:

Δεξαμεθαζόνη

Η συγχωρήγηση εφάπαξ δόσης 300 mg νετουπιτάντης με σχήμα δεξαμεθαζόνης (20 mg την Ημέρα 1, ακολουθούμενη από 8 mg δις ημερησίως από την Ημέρα 2 έως την Ημέρα 4) αύξησε σημαντικά την έκθεση σε δεξαμεθαζόνη με χρονο- και δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η AUC_{0-24} (Ημέρα 1), η AUC_{24-36} (Ημέρα 2) και οι AUC_{84-108} και $AUC_{84-\infty}$ (Ημέρα 4) της δεξαμεθαζόνης αυξήθηκαν 2,4 φορές, με τη συγχωρήγηση 300 mg νετουπιτάντης. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της νετουπιτάντης παρέμεινε αμετάβλητο όταν χορηγείτο σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη.

Ως εκ τούτου, η από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 50% όταν συγχωρηγείται με Akynzeo (βλ. παράγραφο 4.2).

Χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα (ντοσεταξέλη, ετοποσίδη, κυκλοφωσφαμίδη)

Η έκθεση σε ντοσεταξέλη και ετοποσίδη αυξήθηκε 37% και 21%, αντίστοιχα, όταν συγχωρηγήθηκαν με Akynzeo. Δεν παρατηρήθηκε συνεπής επίδραση με την κυκλοφωσφαμίδη μετά τη συγχωρήγηση με νετουπιτάντη.

Από στόματος αντισυλληπτικά

Το Akynzeo, όταν χορηγείται με εφάπαξ από στόματος δόση των 60 μg αιθινυλοιστραδιόλης και 300 μg λεβονοργεστρέλης δεν είχε σημαντική επίδραση στην AUC της αιθινυλοιστραδιόλης και αύξησε την AUC της λεβονοργεστρέλης κατά 1,4 φορές. Δεν είναι πιθανές κλινικές επιδράσεις στην αποτελεσματικότητα της ορμονικής αντισύλληψης. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της νετουπιτάντης και της παλονοσετρόνης.

Ερυθρομυκίνη και Μιδαζολάμη

Η έκθεση σε ερυθρομυκίνη και μιδαζολάμη αυξήθηκε περίπου 1,3 και 2,4 φορές, αντίστοιχα, όταν καθεμία συγχωρηγήθηκε με νετουπιτάντη. Αυτές οι επιδράσεις δε θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές. Το φαρμακοκινητικό προφίλ της νετουπιτάντης δεν επηρεάστηκε από τη συγχωρήγηση είτε μιδαζολάμης είτε ερυθρομυκίνης. Οι δυνητικές επιδράσεις των αυξημένων συγκεντρώσεων στο πλάσμα της μιδαζολάμης ή άλλων βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (αλπραζολάμη, τριαζολάμη) θα πρέπει να εξετάζονται κατά τη συγχωρήγηση αυτών των δραστικών ουσιών με το Akynzeo.

Σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. SSRIs και SNRIs)

Υπήρξαν αναφορές συνδρόμου σεροτονίνης μετά από συγχορήγηση ανταγωνιστών των 5-HT₃ και άλλων σεροτονινεργικών φαρμακευτικών προϊόντων (συμπεριλαμβανομένων των SSRIs και SNRIs) (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Akynzeo

Η νετουπιτάντη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν τη δράση του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις της νετουπιτάντης στο πλάσμα. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται.

Επίδραση της κετοконаζόλης και της ριφαμπικίνης

Η χορήγηση του αναστολέα του CYP3A4, κετοконаζόλη, με Akynzeo αύξησε την AUC της νετουπιτάντης 1,8 φορές και τη C_{max} 1,3 φορές σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με Akynzeo. Η συγχορήγηση με κετοконаζόλη δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Η χορήγηση του επαγωγέα του CYP3A4, ριφαμπικίνη, μόνο με Akynzeo μείωσε την AUC της νετουπιτάντης 5,2 φορές και τη C_{max} 2,6 φορές. Η συγχορήγηση της ριφαμπικίνης δεν επηρέασε τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλονοσετρόνης. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη) θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη) θα πρέπει να αποφεύγεται.

Πρόσθετες αλληλεπιδράσεις

Το Akynzeo δεν είναι πιθανό να αλληλεπιδράσει με φαρμακευτικά προϊόντα που αποτελούν υποστρώματα της P-gp. Η νετουπιτάντη δεν αποτελεί υπόστρωμα της P-gp. Όταν η νετουπιτάντη χορηγήθηκε κατά την Ημέρα 8 ενός σχήματος διγοζίνης διάρκειας 12 ημερών, δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της διγοζίνης.

Η αναστολή του μεταφορέα εκροής, Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP), και του ισοενζύμου γλυκουρονιδίωσης UGT2B7 από τη νετουπιτάντη και τους μεταβολίτες της δεν είναι πιθανή και, σε περίπτωση που συμβεί, είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η νετουπιτάντη αναστέλλει το UGT2B7, το μέγεθος της εν λόγω επίδρασης στο κλινικό περιβάλλον δεν είναι τεκμηριωμένο. Συνιστάται προσοχή όταν η νετουπιτάντη συνδυάζεται με ένα από στόματος υπόστρωμα αυτού του ενζύμου (π.χ. ζιδοβουδίνη, βαλπροϊκό οξύ, μορφίνη).

In vitro δεδομένα υποδεικνύουν ότι η νετουπιτάντη αναστέλλει το μεταφορέα εκροής BCRP. Η κλινική σημασία αυτής της επίδρασης δεν είναι τεκμηριωμένη.

In vitro δεδομένα δείχνουν ότι η νετουπιτάντη είναι ένας αναστολέας της P-gp. Σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιείς εθελοντές, η νετουπιτάντη δεν επηρεάζει την έκθεση της διγοζίνης, ένα υπόστρωμα της P-gp, ενώ αυξάνει τη C_{max} της κατά 1,09 φορές [90%CI 0,9-1,31]. Δεν αποκλείεται αυτή η επίδραση να είναι ενδεχομένως πιο έντονη, και στη συνέχεια κλινικά σημαντική, σε ασθενείς με καρκίνο, ιδίως εκείνους που έχουν μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή όταν η νετουπιτάντη συνδυάζεται με διγοζίνη ή με άλλα υποστρώματα της P-gp, όπως δαβιγατράνη ή κολχικίνη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/ αντισύλληψη σε γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία δεν πρέπει να είναι ή να μείνουν έγκυες ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με Akynzeo. Ένα τεστ εγκυμοσύνης θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλες τις προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες πριν από τη θεραπεία. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως ένα μήνα μετά τη θεραπεία με το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Κύηση

Νετουπιτάντη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της νετουπιτάντης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένων σημείων τερατογένεσης σε κουνέλια χωρίς περιθώριο ασφαλείας (βλέπε παράγραφο 5.3).

Παλονοσετρόνη

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση της παλονοσετρόνης σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Το Ακνυζο αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η παλονοσετρόνη ή η νετουπιτάντη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στο παιδί που θηλάζει δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Ακνυζο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ακνυζο και για 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

Γονιμότητα

Νετουπιτάντη

Δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα.

Παλονοσετρόνη

Παρατηρήθηκε εκφύλιση του σπερματικού επιθηλίου σε μελέτη σε αρουραίους (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ακνυζο έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Επειδή είναι πιθανό να προκαλέσει ζάλη, υπνηλία ή κόπωση, οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές, αν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με το Ακνυζο ήταν κεφαλαλγία (3,6%), δυσκοιλιότητα (3,0%) και κόπωση (1,2%). Καμία από αυτές δεν ήταν σοβαρή.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Το προφίλ ασφάλειας του Ακνυζο αξιολογήθηκε σε 1.169 ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν τουλάχιστον έναν κύκλο ισχυρών ή μέτριων εμετογόνων χημειοθεραπειών του καρκίνου σε τρεις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστική ουσία μελέτες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε μεγαλύτερη συχνότητα με το Ακνυζο από ό,τι με μονοθεραπεία με 0,5 mg από στόματος παλονοσετρόνης, παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA και συχνότητα.

Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση της συχνότητας:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			Κυστίτιδα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία	Λευκοπενία
		Λευκοκυττάρωση	Λεμφοκυττάρωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη	Υποκαλιαιμία
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Οξεία ψύχωση
			Μεταβολή της διάθεσης
			Διαταραχή ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Υπαισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές			Επιπεφυκίτιδα
			Θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές		Κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού	Αρρυθμία
		Καρδιομυοπάθεια	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός δεύτερου βαθμού
		Διαταραχή αγωγιμότητας	Σκελικός αποκλεισμός
			Ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας
			Ισχαιμία του μυοκαρδίου
			Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Λόξυγκας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα	Κοιλιακό άλγος	Δυσφαγία
		Διάρροια	Επίχρισμα γλώσσας
		Δυσπεψία	
		Μετεωρισμός	
		Ναυτία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλωπεκία	
		Κνίδωση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Οσφυαλγία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες	Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Κόπωση	Εξασθένηση	Αίσθημα θερμότητας
			Μη καρδιακό θωρακικό άλγος
			Μη φυσιολογική γεύση του προϊόντος
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος
		Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Αυξημένη φωσφοκινάση της κρεατίνης MB αίματος
		Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα ST κατάσπαση
		Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο	Ηλεκτροκαρδιογράφημα, μη φυσιολογικό διάστημα ST-T
			Αυξημένη τροπονίνη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Δεν αποδίδονται συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στη νετουπιάντη, το νέο συστατικό του σταθερού συνδυασμού, δεδομένου ότι η συχνότητά τους ήταν παρόμοια με τη μονοθεραπεία με από στόματος παλονοσετρόνη. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί οίδημα του οφθαλμού, δύσπνοια και μυαλγία ως ανεπιθύμητες ενέργειες με από στόματος παλονοσετρόνη αλλά δεν παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του Akynzeo. Όλες αυτές οι αντιδράσεις ήταν όχι συχνές.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιστατικά αναφυλαξίας, αναφυλακτικών/αναφυλακτοειδών αντιδράσεων και καταπληξίας από τη χρήση μετά την κυκλοφορία της ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δε διατίθενται ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με Akynzeo. Δόσεις νετουπιάντης έως και 600 mg και δόσεις παλονοσετρόνης έως και 6 mg έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες χωρίς οποιοδήποτε ζήτημα σχετικά με την ασφάλεια. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το προϊόν θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να εφαρμοστεί γενική υποστηρικτική αγωγή και παρακολούθηση. Λόγω της αντιεμετικής δράσης της νετουπιάντης και της παλονοσετρόνης, ο επαγόμενος από φαρμακευτικό προϊόν έμετος μπορεί να μην είναι αποτελεσματικός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αιμοκάθαρσης. Ωστόσο, λόγω του μεγάλου όγκου κατανομής της παλονοσετρόνης και της νετουπιάντης, η αιμοκάθαρση δεν είναι πιθανό να αποτελεί αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά και κατά της ναυτίας, ανταγωνιστές της σεροτονίνης (5-HT₃), κωδικός ATC: A04AA55

Μηχανισμός δράσης

Η νετουπιτάντη είναι ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων της ανθρώπινης ουσίας P/νευροκινίνης 1 (NK₁).

Η παλονοσετρόνη είναι ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων 5-HT₃, με δέσμευση ισχυρής συγγένειας για αυτούς τους υποδοχείς και μικρή ή καμία συγγένεια για άλλους υποδοχείς. Οι χημειοθεραπευτικές ουσίες προκαλούν ναυτία και έμετο, διεγείροντας την απελευθέρωση της σεροτονίνης από τα εντεροχρωμόφιλα κύτταρα του λεπτού εντέρου. Η σεροτονίνη, στη συνέχεια, ενεργοποιεί τους υποδοχείς 5-HT₃ που βρίσκονται στο προσαγωγό πνευμονογαστρικό νεύρο για να ξεκινήσει το αντανακλαστικό του εμέτου.

Ο καθυστερημένος έμετος έχει συσχετιστεί με την ενεργοποίηση των υποδοχέων της νευροκινίνης 1 (NK₁) της οικογένειας ταχυκινίνης (ευρέως κατανομημένοι στο κεντρικό και το περιφερικό νευρικό σύστημα) από την ουσία P. Όπως καταδεικνύεται σε *in vitro* και *in vivo* μελέτες, η νετουπιτάντη αναστέλλει τις ανταποκρίσεις που μεσολαβούνται από την ουσία P.

Αποδείχθηκε ότι η νετουπιτάντη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με κατάληψη υποδοχέων της NK₁ της τάξης του 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% και 76,0% στο ραβδωτό σώμα στις 6, 24, 48, 72 και 96 ώρες, αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση 300 mg νετουπιτάντης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η από στόματος χορήγηση του Akynzeo σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει την οξεία και καθυστερημένη φάση της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με ισχυρή και μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου σε δύο ξεχωριστές βασικές μελέτες.

Μελέτη ισχυρής εμετογόνου χημειοθεραπείας (HEC)

Σε μια πολυκεντρική, τυχαίοποιημένη, παράλληλη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη 694 ασθενών, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια εφάπαξ δόσεων από στόματος νετουπιτάντης σε συνδυασμό με από στόματος παλονοσετρόνη συγκρίθηκε με εφάπαξ από στόματος δόση παλονοσετρόνης σε ασθενείς με καρκίνο που λάμβαναν ένα σχήμα χημειοθεραπείας που περιελάμβανε σισπλατίνη (διάμεση δόση = 75 mg/m²). Η αποτελεσματικότητα του Akynzeo αξιολογήθηκε σε 135 ασθενείς που λάμβαναν εφάπαξ από στόματος δόση (300 mg νετουπιτάντης και 0,5 mg παλονοσετρόνης) και 136 ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με από στόματος παλονοσετρόνη του 0,5 mg.

Τα θεραπευτικά σχήματα για το Akynzeo και τα σκέλη του 0,5 mg παλονοσετρόνης παρουσιάζονται στον Πίνακα παρακάτω.

Από στόματος εντιεμετικό θεραπευτικό σχήμα – μελέτη HEC

Θεραπευτικό σχήμα	Ημέρα 1	Ημέρες 2 έως 4
Akynzeo	Akynzeo (300 mg νετουπιτάντης + 0,5 mg παλονοσετρόνης) 12 mg δεξαμεθαζόνης	8 mg δεξαμεθαζόνης μία φορά την ημέρα
Παλονοσετρόνη	0,5 mg παλονοσετρόνης 20 mg δεξαμεθαζόνης	8 mg δεξαμεθαζόνης δύο φορές την ημέρα

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης (CR) (ορίζεται ως απουσία επεισοδίων εμέτου, απουσία φαρμάκου διάσωσης) εντός 120 ωρών (συνολική φάση) μετά την έναρξη της χορήγησης ισχυρής εμετογόνου χημειοθεραπείας.

Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων από αυτήν τη μελέτη παρατίθεται στον Πίνακα παρακάτω.

Ποσοστό ανταποκριθέντων ασθενών που λάμβαναν χημειοθεραπεία σισπλατίνης ανά ομάδα θεραπείας και φάση

	Akynzeo N=135 %	Παλονοσετρόνη 0,5 mg N=136 %	p-τιμή
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο			
Πλήρης ανταπόκριση Συνολική φάση [§]	89,6	76,5	0,004
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία			
Πλήρης ανταπόκριση Οξεία φάση [‡] Καθυστερημένη φάση [†]	98,5 90,4	89,7 80,1	0,007 0,018
Απουσία εμέτου Οξεία φάση Καθυστερημένη φάση Συνολική φάση	98,5 91,9 91,1	89,7 80,1 76,5	0,007 0,006 0,001
Απουσία σημαντικής ναυτίας Οξεία φάση Καθυστερημένη φάση Συνολική φάση	98,5 90,4 89,6	93,4 80,9 79,4	0,050 0,004 0,021

[‡]Οξεία φάση: 0 έως 24 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

[†]Καθυστερημένη φάση: 25 έως 120 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

[§]Συνολικά: 0 έως 120 ώρες μετά τη θεραπεία με σισπλατίνη.

Μελέτη μέτριας εμετογόνου χημειοθεραπείας (MEC)

Σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, παράλληλη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία, μελέτη ανωτερότητας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια εφάπαξ από στόματος δόσης του Akynzeo συγκρίθηκε με μια εφάπαξ από στόματος δόση 0,5 mg παλονοσετρόνης σε ασθενείς με καρκίνο που είχε προγραμματιστεί να λάβουν τον πρώτο κύκλο ενός σχήματος ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης για τη θεραπεία συμπαγούς κακοήθους όγκου. Κατά το χρονικό διάστημα διεξαγωγής της μελέτης, τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ανθρακυκλίνη-κυκλοφωσφαμίδη θεωρήθηκαν μέτρια εμετογόνα. Πρόσφατες οδηγίες έχουν ενημερώσει αυτά τα σχήματα σε ισχυρά εμετογόνα.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση δεξαμεθαζόνης.

Από στόματος εντιμετικό θεραπευτικό σχήμα – μελέτη MEC

Θεραπευτικό σχήμα	Ημέρα 1	Ημέρες 2 έως 3
Акynzeo	Акynzeo 300 mg νετουπιτάντης 0,5 mg παλονοσετρόνης 12 mg δεξαμεθαζόνης	Απουσία αντιεμετικής θεραπείας
Παλονοσετρόνη	0,5 mg παλονοσετρόνης 20 mg δεξαμεθαζόνης	Απουσία αντιεμετικής θεραπείας

Μετά την ολοκλήρωση του κύκλου 1, οι ασθενείς είχαν την επιλογή να συμμετάσχουν σε μια επέκταση πολλαπλών κύκλων, όπου λάμβαναν την ίδια θεραπεία όπως καθορίστηκε στον κύκλο 1. Δεν υπήρχε προκαθορισμένο όριο για τον αριθμό των επαναλαμβανόμενων διαδοχικών κύκλων για οποιονδήποτε ασθενή. Συνολικά, 1.450 ασθενείς (Акynzeo n=725, παλονοσετρόνη n=725) έλαβαν το φάρμακο της μελέτης. Από αυτούς, 1.438 ασθενείς (98,8%) ολοκλήρωσαν τον κύκλο 1 και 1.286 ασθενείς (88,4%) συνέχισαν τη θεραπεία στην επέκταση πολλαπλών κύκλων. Συνολικά, 907 ασθενείς (62,3%) ολοκλήρωσαν την επέκταση πολλαπλών κύκλων μέχρι ένα μέγιστο οκτώ κύκλων θεραπείας.

Συνολικά, 724 ασθενείς (99,9%) έλαβαν θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν πρόσθετη θεραπεία είτε με δοξορουβικίνη (68,0%) είτε με επιρουβικίνη (32,0%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό CR στην καθυστερημένη φάση, 25-120 ώρες μετά την έναρξη της χορήγησης χημειοθεραπείας.

Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων από αυτήν τη μελέτη παρατίθεται στον Πίνακα παρακάτω.

Ποσοστό ανταποκριθέντων ασθενών που λάμβαναν χημειοθεραπεία ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης ανά ομάδα θεραπείας και φάση – κύκλος 1

	Akynzeo N=724 %	Παλονοσετρόνη 0,5 mg N=725 %	p-τιμή*
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο			
Πλήρης ανταπόκριση			
Καθυστερημένη φάση [†]	76,9	69,5	0,001
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία			
Πλήρης ανταπόκριση			
Οξεία φάση [‡]	88,4	85,0	0,047
Συνολική φάση [§]	74,3	66,6	0,001
Απουσία εμέτου			
Οξεία φάση	90,9	87,3	0,025
Καθυστερημένη φάση	81,8	75,6	0,004
Συνολική φάση	79,8	72,1	<0,001
Απουσία σημαντικής ναυτίας			
Οξεία φάση	87,3	87,9	Μη σημαντική
Καθυστερημένη φάση	76,9	71,3	0,014
Συνολική φάση	74,6	69,1	0,020

* p-τιμή από τον έλεγχο Cochran-Mantel-Haenszel, στρωματοποιημένη ανά ηλικιακή κατηγορία και περιοχή.

[‡]Οξεία φάση: 0 έως 24 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

[†]Καθυστερημένη φάση: 25 έως 120 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

[§]Συνολικά: 0 έως 120 ώρες μετά το σχήμα ανθρακυκλίνης και κυκλοφωσφαμίδης

Οι ασθενείς συνέχισαν στην επέκταση Πολλαπλών Κύκλων για έως και 7 πρόσθετους κύκλους χημειοθεραπείας. Η αντιμετική δράση του Akynzeo διατηρήθηκε σε όλους τους επαναλαμβανόμενους κύκλους για εκείνους τους ασθενείς που συνέχισαν σε καθέναν από τους πολλαπλούς κύκλους.

Η επίπτωση της ναυτίας και του εμέτου στην καθημερινή ζωή των ασθενών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τον δείκτη λειτουργικής διαβίωσης-έμετος (FLIE). Το ποσοστό των ασθενών με συνολικά απουσία επίπτωσης στην καθημερινή ζωή ήταν 6,3% υψηλότερο (p τιμή =0,005) στην ομάδα του Akynzeo (78,5%) από ό,τι στην ομάδα παλονοσετρόνης (72,1%).

Μελέτη ασφάλειας πολλαπλών κύκλων σε ασθενείς που έλαβαν είτε Ισχυρή Εμετογόνο Χημειοθεραπεία είτε Μέτρια Εμετογόνο Χημειοθεραπεία

Σε μια ξεχωριστή μελέτη, συνολικά 413 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αρχικούς και επαναλαμβανόμενους κύκλους χημειοθεραπείας (συμπεριλαμβανομένων σχημάτων καρβοπλατίνης, σισπλατίνης, οξαλιπλατίνης και δοξορουβικίνης), τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε Akynzeo (n=309) είτε απρεπιτάντη και παλονοσετρόνη (n=104). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των κύκλων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ακνυζο σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη της οξείας και καθυστερημένης φάσης ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με ισχυρή εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου που βασίζεται στη σισπλατίνη και μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Νετουπιτάντη

Δε διατίθενται δεδομένα απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας της νετουπιτάντης σε ανθρώπους. Με βάση τα δεδομένα από δύο μελέτες με ενδοφλέβια νετουπιτάντη, η βιοδιαθεσιμότητα σε ανθρώπους υπολογίζεται ότι είναι μεγαλύτερη από 60%.

Σε μελέτες εφάπαξ από στόματος δόσης, η νετουπιτάντη ήταν μετρήσιμη στο πλάσμα μεταξύ 15 λεπτών και 3 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ακολούθησαν κινητική απορρόφησης πρώτης τάξης και η C_{max} επετεύχθη σε περίπου 5 ώρες. Υπήρξε μια υπεραναλογική αύξηση των παραμέτρων της C_{max} και της AUC για δόσεις από 10 mg έως 300 mg. Σε 82 υγιή άτομα που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση των 300 mg νετουπιτάντης, η μέγιστη συγκέντρωση της νετουπιτάντης στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 486 ± 268 ng/mL (μέση τιμή \pm SD) και ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν 5,25 ώρες, η AUC ήταν 15032 ± 6858 h.ng/mL. Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση, οι γυναίκες είχαν υψηλότερη έκθεση σε νετουπιτάντη σε σύγκριση με τους άνδρες. Υπήρξε αύξηση 1,31 φορές της C_{max} , αύξηση 1,02 φορές της AUC και αύξηση 1,36 φορές του χρόνου ημίσειας ζωής.

Η $AUC_{0-\infty}$ και η C_{max} της νετουπιτάντης αυξήθηκαν κατά 1,1 φορές και 1,2 φορές, αντίστοιχα, μετά από ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά.

Παλονοσετρόνη

Μετά την από στόματος χορήγηση, η παλονοσετρόνη απορροφάται καλά με την απόλυτη βιοδιαθεσιμότητά της να φθάνει το 97%. Μετά από εφάπαξ από στόματος δόσεις με τη χρήση ρυθμιστικού διαλύματος, οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της παλονοσετρόνης (C_{max}) και της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου ($AUC_{0-\infty}$) ήταν ανάλογες της δόσης πάνω από το δοσολογικό εύρος των 3,0 έως 80 mcg/kg σε υγιή άτομα.

Σε 36 υγιή αρσενικά και θηλυκά άτομα που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση του 0,5 mg παλονοσετρόνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν $0,81 \pm 1,66$ ng/mL (μέση τιμή \pm SD) και ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (T_{max}) ήταν $5,1 \pm 1,7$ ώρες. Σε θηλυκά άτομα ($n=18$), η μέση AUC ήταν 35% υψηλότερη και η μέση C_{max} ήταν 26% υψηλότερη από ό,τι σε αρσενικά άτομα ($n=18$). Σε 12 ασθενείς με καρκίνο που έλαβαν μια εφάπαξ από στόματος δόση του 0,5 mg παλονοσετρόνης μία ώρα πριν από τη χημειοθεραπεία, η C_{max} ήταν $0,93 \pm 0,34$ ng/mL και ο T_{max} ήταν $5,1 \pm 5,9$ ώρες. Η AUC ήταν 30% υψηλότερη σε ασθενείς με καρκίνο από ό,τι σε υγιή άτομα. Ένα γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν επηρέασε τη C_{max} και την AUC της από στόματος παλονοσετρόνης.

Κατανομή

Νετουπιτάντη

Μετά από εφάπαξ από στόματος χορήγηση δόσης των 300 mg σε ασθενείς με καρκίνο, η διάθεση της νετουπιτάντης χαρακτηρίζεται από ένα μοντέλο δύο διαμερισμάτων με εκτιμώμενη διάμεση συστηματική κάθαρση 20,5 L/h και μεγάλο όγκο κατανομής στο κεντρικό διαμέρισμα (486 L). Η δέσμευση της νετουπιτάντης και των δύο κύριων μεταβολιτών της M1 και M3 με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες του πλάσματος είναι > 99% σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 10 έως 1500 ng/mL. Ο τρίτος κύριος μεταβολίτης, M2, δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά > 97%.

Παλονοσετρόνη

Η παλονοσετρόνη έχει όγκο κατανομής περίπου $8,3 \pm 2,5$ L/kg. Περίπου το 62% της παλονοσετρόνης είναι δεσμευμένη σε πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Νετουπιτάντη

Τρεις μεταβολίτες έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο πλάσμα σε από στόματος δόσεις νετουπιτάντης των 30 mg και άνω (το απομεθυλωμένο παράγωγο, M1, το N-οξειδίο παράγωγο, M2, το OH-μεθύλιο παράγωγο, M3). Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδηλώνουν ότι το CYP3A4 και, σε μικρότερο βαθμό, τα CYP2D6 και CYP2C9 εμπλέκονται στο μεταβολισμό της νετουπιτάντης. Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης των 300 mg νετουπιτάντης, η μέση τιμή νετουπιτάντης στο πλάσμα/αναλογιών ραδιενέργειας στο πλάσμα κυμάνθηκε από 0,13 έως 0,49 για χρονικό διάστημα 96 ωρών μετά τη δόση. Οι αναλογίες ήταν χρονοεξαρτώμενες με τιμές μειούμενες σταδιακά πέραν των 24 ωρών μετά τη δόση, υποδεικνύοντας ότι η νετουπιτάντη μεταβολίζεται ταχέως. Η μέση C_{max} ήταν περίπου 11%, 47% και 16% της μητρικής ένωσης για τον M1, M2 και M3, αντίστοιχα. Ο M2 είχε τη χαμηλότερη AUC σε σχέση με τη μητρική ένωση (14%), ενώ η AUC των M1 και M3 ήταν περίπου 29% και 33% της μητρικής ένωσης, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε ότι οι μεταβολίτες M1, M2 και M3 ήταν φαρμακολογικά ενεργοί σε ένα φαρμακοδυναμικό μοντέλο σε ζώα, όπου ο M3 ήταν πιο ισχυρός και ο M2 ο λιγότερο ενεργός.

Παλονοσετρόνη

Η παλονοσετρόνη αποβάλλεται από πολλαπλές οδούς με περίπου το 50% να μεταβολίζεται για το σχηματισμό δύο κύριων μεταβολιτών: N-οξειδίο της παλονοσετρόνης και 6-S-υδροξυ-παλονοσετρόνη. Αυτοί οι μεταβολίτες έχουν καθένας λιγότερο από το 1% της δραστηριότητας ανταγωνιστή των υποδοχέων 5-HT₃ της παλονοσετρόνης. Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* υποδηλώνουν ότι το CYP2D6 και, σε μικρότερο βαθμό, τα CYP3A4 και CYP1A2 εμπλέκονται στο μεταβολισμό της παλονοσετρόνης. Ωστόσο, οι κλινικές φαρμακοκινητικές παράμετροι δε διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς και τους εκτεταμένους μεταβολίτες των υποστρωμάτων του CYP2D6.

Αποβολή

Νετουπιτάντη

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης του Akynzeo, η νετουπιτάντη αποβάλλεται από το σώμα με ένα πολυ-εκθετικό τρόπο, με φαινομενικό μέσο χρόνο ημίσειας ζωής 88 ωρών σε ασθενείς με καρκίνο. Η νεφρική κάθαρση δεν αποτελεί σημαντική οδό απέκκρισης για τις ενώσεις που σχετίζονται με τη νετουπιτάντη. Το μέσο κλάσμα της από στόματος δόσης νετουπιτάντης που απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα είναι μικρότερο του 1%. Συνολικά, 3,95% και 70,7% της ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα.

Περίπου το ήμισυ της ραδιενέργειας που χορηγήθηκε από το στόμα ως [14C]-νετουπιτάντη ανακτήθηκε από τα ούρα και τα κόπρανα εντός 120 ωρών από τη χορήγηση της δόσης. Η αποβολή μέσω αμφοτέρων των οδών εκτιμήθηκε ότι ολοκληρώνεται μέχρι την Ημέρα 29-30 μετά τη δόση.

Παλονοσετρόνη

Μετά τη χορήγηση εφάπαξ από στόματος δόσης του 0,75 mg [14C]-παλονοσετρόνης σε έξι υγιή άτομα, το 85% έως 93% της συνολικής ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα, και το 5% έως 8% απεκκρίθηκε στα κόπρανα. Η ποσότητα της αμετάβλητης παλονοσετρόνης που απεκκρίθηκε στα ούρα αντιπροσώπευε περίπου το 40% της χορηγούμενης δόσης. Σε υγιή άτομα που έλαβαν καψάκια παλονοσετρόνης 0,5 mg, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) της παλονοσετρόνης ήταν 37 ± 12 ώρες (μέση τιμή \pm SD), και σε ασθενείς με καρκίνο ο $t_{1/2}$ ήταν 48 ± 19 ώρες. Μετά από εφάπαξ δόση περίπου 0,75 mg ενδοφλέβιας παλονοσετρόνης, η συνολική σωματική κάθαρση της παλονοσετρόνης σε υγιή άτομα ήταν 160 ± 35 mL/h/kg (μέση τιμή \pm SD) και η νεφρική κάθαρση ήταν $66,5 \pm 18,2$ mL/h/kg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Νετουπιτάντη

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις και η συνολική έκθεση σε νετουπιτάντη αξιήθηκαν σε ασθενείς με ήπια (n=8), μέτρια (n=8) και σοβαρή (n=2) ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα, αν και υπήρξε έντονη ατομική μεταβλητότητα τόσο στα άτομα με ηπατική δυσλειτουργία όσο και στα υγιή άτομα. Η έκθεση σε νετουπιτάντη (C_{max} , AUC_{0-1} και $AUC_{0-\infty}$) σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα ήταν 11%, 28% και 19% υψηλότερη σε άτομα με ήπια και 70%, 88% και 143% υψηλότερη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Ως εκ τούτου, δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh ≥ 9).

Παλονοσετρόνη

Η ηπατική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τη συνολική σωματική κάθαρση της παλονοσετρόνης σε σύγκριση με υγιή άτομα. Ενώ ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής και η μέση συστηματική έκθεση σε παλονοσετρόνη είναι αυξημένες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, αυτό δεν απαιτεί μείωση της δόσης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Νετουπιτάντη

Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση της νετουπιτάντης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Στη δοκιμή ADME, λιγότερο από το 5% του συνολικού υλικού που σχετίζεται με τη νετουπιτάντη απεκκρίθηκε στα ούρα και λιγότερο από το 1% της δόσης της νετουπιτάντης απεκκρίθηκε αμετάβλητη στα ούρα και, ως εκ τούτου, οποιαδήποτε συσσώρευση νετουπιτάντης ή μεταβολιτών μετά από εφάπαξ δόση θα ήταν αμελητέα. Επιπλέον, η φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού δεν έδειξε καμία συσχέτιση μεταξύ των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της νετουπιτάντης και των δεικτών της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Παλονοσετρόνη

Η ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους της παλονοσετρόνης. Η συνολική συστηματική έκθεση σε ενδοφλέβια παλονοσετρόνη αυξήθηκε κατά περίπου 28% σε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη πληθυσμού, οι ασθενείς με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης (CL_{CR}) είχαν επίσης μειωμένη κάθαρση παλονοσετρόνης, αλλά αυτή η μείωση δε θα οδηγούσε σε σημαντική αλλαγή στην έκθεση της παλονοσετρόνης.

Ως εκ τούτου, το Akynzeo μπορεί να χορηγηθεί χωρίς αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Ούτε η νετουπιτάντη ούτε η παλονοσετρόνη έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Παλονοσετρόνη

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η παλονοσετρόνη, μόνο σε πολύ ψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επανα-πόλωση και να παρατείνει τη δυνητική διάρκεια της δράσης. Η εκφύλιση του σπερματικού επιθηλίου σχετίστηκε με την παλονοσετρόνη μετά από μια μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από στόματος δόσεων διάρκειας ενός μήνα σε αρουραίους. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Υπάρχουν διαθέσιμα μόνο περιορισμένα δεδομένα από μελέτες σε ζώα

σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6). Η παλαιοσετρόνη δεν είναι μεταλλαξιογόνος. Υψηλές δόσεις παλαιοσετρόνης (η κάθε δόση προκαλεί τουλάχιστον 15 φορές την θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο) που εφαρμόστηκαν για δύο χρόνια καθημερινά προκάλεσαν αυξημένο ποσοστό ηπατικών όγκων, ενδοκρινικών νεοπλασιών (στο θυρεοειδή, την υπόφυση, το πάγκρεας, το μυελό των επινεφριδίων) και δερματικών όγκων σε επίμυες αλλά όχι σε μύες. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, αλλά λόγω των υψηλών δόσεων που χρησιμοποιούνται και επειδή το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για μια εφάπαξ εφαρμογή στον άνθρωπο, αυτά τα ευρήματα δε θεωρούνται σημαντικά για κλινική χρήση.

Νετουπιτάντη και συνδυασμός με παλαιοσετρόνη

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες με βάση τη φαρμακολογική ασφάλεια και την τοξικότητα εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση (αφρώδη μακροφάγα) με τη χορήγηση νετουπιτάντης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση σε αρουραίους και σκύλους. Οι επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες ή μερικώς αναστρέψιμες μετά την περίοδο ανάρρωσης. Η σημασία των ευρημάτων αυτών σε ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Μη κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η νετουπιτάντη και οι μεταβολίτες της, και ο συνδυασμός με παλαιοσετρόνη, μόνο σε πολύ ψηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να αποκλείσει τους διαύλους ιόντων που συμμετέχουν στην κοιλιακή απο- και επανα-πόλωση και να παρατείνει τη δυνητική διάρκεια της δράσης. Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με τη νετουπιτάντη δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στη γονιμότητα, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης εμβρυϊκών ανωμαλιών θέσης των άκρων και των ποδιών, ενωμένων στερνιδίων και αγενεσίας των επικουρικών λοβών πνεύμονα μετά από ημερήσια χορήγηση νετουπιτάντης σε κουνέλια σε δόση 10 mg/kg/ημέρα και υψηλότερες κατά την περίοδο της οργανογένεσης. Σε μια βασική μελέτη εύρεσης του δοσολογικού εύρους σε κουνέλια, παρατηρήθηκαν λυκόστομα, μικροφθαλμία και αφακία σε τέσσερα έμβρυα από μία γέννα στην ομάδα των 30 mg/kg/ημέρα. Η σημασία των ευρημάτων αυτών σε ανθρώπους δεν είναι γνωστή. Δε διατίθενται δεδομένα από μελέτες σε ζώα με τη νετουπιτάντη σχετικά με τη μετάβαση διαμέσου του πλακούντα και τη γαλουχία. Η νετουπιτάντη δεν είναι μεταλλαξιογόνος.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο σκληρού καψακίου:

Δισκία νετουπιτάντης

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Εστέρες λαουρικού οξέος με σακχαρόζη

Ποβιδόνη K-30

Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη

Κολλοειδές ένυδρο διοξείδιο του πυριτίου

Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

Στεατικό μαγνήσιο

Μαλακό καψάκιο παλαιοσετρόνης

Περιεχόμενο καψακίου

Μονοκαπρυλοκαπροϊκή γλυκερόλη (τύπου I)

Γλυκερόλη

Πολυ-γλυκερυλο-ελαϊκός εστέρας

Ύδωρ κεκαθαρμένο

Βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320)

Κέλφος καψακίου
Ζελατίνη
Γλυκερόλη
Σορβιτόλη
1,4 σορβιτάνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Περιεχόμενο σκληρού καψακίου:

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Μελάνι εκτύπωσης
Κόμμεα λάκκας (μερικώς εστεροποιημένα)
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)
Προπυλενογλυκόλη (E1520)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη αλουμινίου/αλουμινίου που περιέχει ένα ή δύο σκληρά καψάκια.
Μέγεθος συσκευασίας ενός καψακίου ή διάτρητη συσκευασία μονάδων δόσης των 4x1 καψακίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Μαΐου του 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown,
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ακνυζο 300 mg / 0,5 mg σκληρά καψάκια
Νετουπιτάντη / Παλονοσετρόνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε καψάκιο περιέχει 300 χιλιοστόγραμμα νετουπιτάντης και 0,5 χιλιοστόγραμμα παλονοσετρόνης (ως υδροχλωρικής).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης σακχαρόζη και σορβιτόλη. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

1 σκληρό καψάκιο
4x1 σκληρά καψάκια (μονάδα δόσης)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1001/001 1 σκληρό καψάκιο
EU/1/15/1001/002 4x1 σκληρά καψάκια (μονάδα δόσης)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

akynzeo

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ακυνζεο 300 mg / 0,5 mg σκληρά καψάκια
Νετουπιτάντη / Παλονοσετρόνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Helsinn

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg σκληρά καψάκια Νετουπιτάντη / Παλονοσετρόνη

- ▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Akynzeo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Akynzeo
3. Πώς να πάρετε το Akynzeo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Akynzeo
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Akynzeo και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Akynzeo

Το Akynzeo περιέχει δύο φάρμακα («δραστικές ουσίες») που ονομάζονται:

- νετουπιτάντη
- παλονοσετρόνη.

Ποια είναι η χρήση του Akynzeo

Το Akynzeo χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην πρόληψη των ενηλίκων με καρκίνο που αισθάνονται αδιάθετοι (ναυτία) ή είναι αδιάθετοι (εμετός) ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία για τον καρκίνο που ονομάζεται «χημειοθεραπεία».

Πώς δρα το Akynzeo

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν την απελευθέρωση ουσιών από τον οργανισμό που ονομάζονται σεροτονίνη και ουσία P. Αυτό διεγείρει το κέντρο του εμετού στον εγκέφαλο, κάνοντάς σας να αισθάνεστε ή να είστε αδιάθετοι. Τα φάρμακα στο Akynzeo προσκολλώνται στους υποδοχείς στο νευρικό σύστημα μέσω των οποίων η σεροτονίνη και η ουσία P δρουν: η νετουπιτάντη (ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της NK₁) αναστέλλει τους υποδοχείς για την ουσία P, και η παλονοσετρόνη (ένας ανταγωνιστής των υποδοχέων της 5-HT₃) αναστέλλει ορισμένους υποδοχείς για τη σεροτονίνη. Αναστέλλοντας τις δράσεις της ουσίας P και της σεροτονίνης με αυτόν τον τρόπο, τα φάρμακα βοηθούν στην πρόληψη της διέγερσης του κέντρου του εμετού και της προκύπτουσας ασθένειας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Akynzeo

Μην πάρετε το Akynzeo σε περίπτωση:

- αλλεργίας στη νετουπιάντη ή την παλονοσετρόνη, ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- κύησης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Akynzeo εάν:

- έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα
- έχετε απόφραξη στο έντερό σας ή είχατε δυσκοιλιότητα στο παρελθόν
- εσείς ή ένας από τους στενούς συγγενείς σας είχατε ποτέ ένα καρδιακό πρόβλημα που ονομάζεται «παράταση του διαστήματος QT»
- έχετε τυχόν άλλα καρδιακά προβλήματα
- σας έχουν ενημερώσει ότι έχετε μια διαταραχή μετάλλων στο αίμα σας, όπως του καλίου και του μαγνησίου που δεν έχει διορθωθεί.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Akynzeo.

Παιδιά και έφηβοι

Το Akynzeo δε θα πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Akynzeo

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος που ονομάζονται SSRIs (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης) - όπως φλουοξετίνη, παροξετίνη, σετραλίνη, φλουβοξαμίνη, σιταλοπράμη ή εσιταλοπράμη
- φάρμακα για την κατάθλιψη ή το άγχος που ονομάζονται SNRIs (αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης) - όπως βενλαφαξίνη ή ντουλοξετίνη.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Akynzeo.

Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα, καθώς ο γιατρός σας ίσως χρειαστεί να αλλάξει τη δόση αυτών των άλλων φαρμάκων:

- φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν μη φυσιολογικό καρδιακό παλμό, όπως αμιωδαρόνη, νικαρδιπίνη, κινιδίνη, μοξιφλοξασίνη, αλοπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη, κουετιαπίνη, θειοριδαζίνη ή δομπεριδόνη
- ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα – όπως ντοσεταξέλη ή ετοποσίδη
- ερυθρομυκίνη - για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων
- μιδαζολάμη - ένα ηρεμιστικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του άγχους
- δεξαμεθαζόνη - μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του αισθήματος αδυναμίας και της αδιαθεσίας
- κετοκοναζόλη - για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing

- ριφαμπικίνη - για τη θεραπεία της φυματίωσης (TB) και άλλων λοιμώξεων.

Εάν οποιοδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωση σας (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Akynzeo.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην πάρετε το Akynzeo εάν είστε έγκυος ή εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία που δε χρησιμοποιεί αντισύλληψη.

Μη θηλάζετε εάν παίρνετε το Akynzeo. Αυτό οφείλεται στο ότι δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μπορεί να αισθανθείτε ζάλη ή κούραση μετά τη λήψη του Akynzeo. Εάν συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.

Το Akynzeo περιέχει σακχαρόζη, σορβιτόλη και μπορεί να περιέχει ίχνη σόγιας. Αυτό το φάρμακο περιέχει σακχαρόζη και σορβιτόλη (είδη σακχάρου). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μπορεί να περιέχει ίχνη λεκιθίνης – τα οποία προέρχονται από τη σόγια. Αν είστε αλλεργικός στο φυστίκι ή τη σόγια, επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, κνησμό, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, πρησμένο στόμα, πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό και μερικές φορές πτώση στην αρτηριακή πίεση.

3. Πώς να πάρετε το Akynzeo

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πόσο να πάρετε

- Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο (κάθε καψάκιο περιέχει 300 mg νετουπιτάντης και 0,5 mg παλονοσετρόνης).
- Πάρτε το καψάκιο περίπου 1 ώρα πριν να ξεκινήσετε τον κύκλο χημειοθεραπείας σας.
- Μπορείτε να πάρετε το Akynzeo με ή χωρίς τροφή.

Το Akynzeo λαμβάνεται πριν από τη χημειοθεραπεία για την πρόληψη της ανάπτυξης εμετού και αισθημάτων αναγούλας. Μην πάρετε το Akynzeo τις ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία σας - εκτός αν πρόκειται να υποβληθείτε σε έναν άλλο κύκλο χημειοθεραπείας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Akynzeo από την κανονική

Η συνήθης δόση είναι 1 καψάκιο. Εάν νομίζετε ότι μπορεί να έχετε πάρει μεγαλύτερη δόση από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Akynzeo

Εάν νομίζετε ότι έχετε ξεχάσει να πάρετε τη δόση σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Akynzeo

Το Akynzeo λαμβάνεται για να βοηθήσει στην πρόληψη του αισθήματος αναγούλας και του εμετού όταν υποβάλλεστε σε χημειοθεραπεία. Εάν δε θέλετε να πάρετε το Akynzeo, συζητήστε το με τον γιατρό σας. Εάν αποφασίσετε να μην πάρετε το Akynzeo (ή άλλο παρόμοιο φάρμακο), η χημειοθεραπεία σας είναι πιθανό να σας κάνει να αισθανθείτε αναγούλα και να προκαλέσει εμετό.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να παίρνετε το Akynzeo και ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες - μπορεί να χρειάζεστε επείγουσα ιατρική θεραπεία:

Πολύ σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα

- σοβαρή αλλεργική αντίδραση – τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κνίδωση, δερματικό εξάνθημα, φαγούρα, δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση, πρησμένο στόμα, πρόσωπο, χείλη, γλώσσα ή λαιμό και μερικές φορές πτώση στην αρτηριακή πίεση.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα

- πονοκέφαλος
- δυσκοιλιότητα
- αίσθημα κούρασης.

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα

- απώλεια μαλλιών
- αίσθημα αδυναμίας
- μειωμένη όρεξη
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- επηρμένο, κνηστώδες δερματικό εξάνθημα (κνίδωση)
- προβλήματα με τους μύες στην καρδιά σας (καρδιομυοπάθεια)
- αίσθηση περιστροφής (ίλιγγος), αίσθημα ζάλης ή δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- προβλήματα στο στομάχι, συμπεριλαμβανομένης της δυσφορίας στο στομάχι, της ναυτίας, του πόνου, της δυσπεψίας, του λόξυγκα, των αερίων ή της διάρροιας
- υψηλά επίπεδα ορισμένων ενζύμων, συμπεριλαμβανομένων των ενζύμων του αίματος και των ηπατικών ενζύμων (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- υψηλά επίπεδα κρεατινίνης - που μετρούν τη νεφρική λειτουργία (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- προβλήματα στο ΗΚΓ (ηλεκτροκαρδιογράφημα) (που ονομάζονται «παράταση του διαστήματος QT και PR» και «διαταραχή αγωγιμότητας»)
- χαμηλά επίπεδα «ουδετεροφίλων» - ένα είδος λευκών αιμοσφαιρίων που καταπολεμά τις λοιμώξεις (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)
- υψηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος).

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα

- πόνος στην πλάτη

- αίσθημα θερμότητας
- προβλήματα στον ύπνο
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- πόνος στο στήθος (δε σχετίζεται με την καρδιά)
- μούδιασμα, θαμπή όραση
- ξαφνικός νευρικός κλονισμός, αλλαγή στη διάθεση
- λοίμωξη και φλεγμονή στην ουροδόχο κύστη (κυστίτιδα)
- επιπεφυκίτιδα (ένας τύπος φλεγμονής των ματιών)
- χαμηλό επίπεδο καλίου (διαπιστώνεται στις εξετάσεις αίματος)
- τροποποιήσεις (ή διαταραχές) στον καρδιακό ρυθμό
- διαταραχή καρδιακής βαλβίδας (ανεπάρκεια μιτροειδούς βαλβίδας)
- επίχρισμα γλώσσας, δυσκολία στην κατάποση, μη φυσιολογική γεύση μετά τη λήψη του φαρμάκου
- μειωμένη ροή αίματος στον καρδιακό μυ (μυοκαρδιακή ισχαιμία)
- υψηλά επίπεδα φωσφοκινάσης της κρεατίνης MB - που δείχνουν ξαφνική μείωση στη ροή του αίματος στον καρδιακό μυ (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα τροπονίνης - που δείχνουν δυσλειτουργία του καρδιακού μυός (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλά επίπεδα χρωστικής της χολερυθρίνης - που δείχνουν ηπατική δυσλειτουργία (διαπιστώνονται στις αιματολογικές εξετάσεις)
- υψηλό επίπεδο «λεμφοκυττάρων» - τύπος λευκών αιμοσφαιρίων που βοηθά τον οργανισμό στην καταπολέμηση της ασθένειας (διαπιστώνεται στις εξετάσεις αίματος)
- χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων (διαπιστώνονται στις εξετάσεις αίματος)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Akynzeo

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη μετά τη λέξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Akynzeo

- Οι δραστικές ουσίες είναι η παλονοσετρόνη και η νετουπιτάντη. Κάθε καψάκιο περιέχει τρία δισκία (300 mg νετουπιτάντης) και ένα μαλακό καψάκιο (υδροχλωρική παλονοσετρόνη που αντιστοιχεί σε 0,5 mg παλονοσετρόνης).
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), εστέρες λαουρικού οξέος με σακχαρόζη, ποβιδόνη K-30, διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη, κολλοειδές ένυδρο

διοξειδίο του πυριτίου, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, στεατικό μαγνήσιο, μονοκαπρυλοκαπροϊκή γλυκερόλη (τύπου I), γλυκερόλη, πολυ-γλυκερυλο-ελαϊκός εστέρας, ύδωρ κεκαθαρμένο, βουτυλοϋδροξυανισόλη (E320), ζελατίνη, σορβιτόλη, 1,4 σορβιτάνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), κόμμεα λάκκας (μερικώς εστεροποιημένα), σιδήρου οξείδιο κίτρινο, ερυθρό και μέλαν (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520).

Αυτό το φάρμακο περιέχει σακχαρόζη, σορβιτόλη και μπορεί να περιέχει σόγια – βλ. παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του Ακынzeo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια είναι αδιαφανή με λευκό σώμα και καραμελόχρωμο καπάκι, και τυπωμένη την ένδειξη «HE1» στο σώμα. Μέγεθος συσκευασίας που περιέχει 1 καψάκιο σε κυψέλη αλουμινίου ή (διάτρητη) συσκευασία μονάδων δόσης που περιέχει 4 καψάκια (2 καψάκια ανά ταινία κυψέλης αλουμινίου).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.
Damastown
Mulhuddart
Dublin 15
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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
AMICUS Pharma Kft.
Tel.: +36 1 9206 570

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

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

Deutschland
RIEMSER Pharma 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

France

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

Hrvatska

PharmaSwiss
Tel: +385 1 6311 833

Ireland

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Ísland

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

Italia

Italfarmaco
Tel: + 39 02 64431

Κύπρος

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Latvija

PharmaSwiss
Tel: +371 6750 2185

Polska

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

Portugal

OM Pharma
Tel: +351 21 470 85 00

România

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.