

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АКИНЗЕО® (AKYNZEO®)**

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Акинзео®

Международное непатентованное или группировочное наименование:

Нетупитант + Палоносетрон

Лекарственная форма: капсулы, 300 мг + 0,5 мг

Состав

1 капсула содержит:

таблетки нетупитанта 100 мг (3 шт.),

мягкая желатиновая капсула палоносетрона 0,5 мг (1 шт.).

Состав на 1 таблетку нетупитанта:

Действующее вещество: нетупитант - 100 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (рН 101) - 20,5 мг, сахарозы лауриловый эфир - 10,0 мг, повидон К-30 - 7,0 мг, вода очищенная, кроскармеллоза натрия - 3,0 мг, кремния диоксид (коллоидный) - 3,0 мг, натрия стеарилфумарат - 1,0 мг, магния стеарат - 0,5 мг.

Состав на 1 мягкую желатиновую капсулу палоносетрона:

Действующее вещество: палоносетрона гидрохлорид - 0,56 мг (в пересчете на палоносетрон - 0,50 мг).

Вспомогательные вещества (содержимое): глицеролмонокаприлокапрат (тип I) - 62,20 мг, глицерол - 3,37 мг, полиглицерилолеат - 0,87 мг, вода очищенная - 2,93 мг, бутил-гидроксианизол (ВНА) - 0,07 мг.

Оболочка капсулы: желатин (тип 195) - 34,10 мг; сорбитол, специальная смесь - 23,60 мг; титана диоксид 0,18 мг.

Состав желатиновой оболочки капсулы:

корпус: желатин - 56,4480 мг, титана диоксид - 1,1520 мг;

крышечка: желатин 36,9664 мг, титана диоксид 0,1280 мг, краситель железа оксид желтый 0,7826 мг, краситель железа оксид красный 0,5230 мг.

Состав чернил 10A1 черных: краситель железа оксид черный, пропиленгликоль.

Описание

Твердые желатиновые капсулы № 0 с корпусом белого цвета и крышечкой коричневого цвета, непрозрачные, с надписью черными чернилами «HE1» на корпусе.

Содержимое капсулы:

- три круглые плоские таблетки почти белого цвета с едва заметной мраморностью, допускаются вкрапления коричневатого и сероватого цвета, с фаской с двух сторон;
- мягкая сферическая капсула светло-желтого цвета, непрозрачная, со швом, содержащая прозрачный раствор светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Противорвотное средство, серотониновых рецепторов (5-HT₃) антагонист.

Код АТХ: A04AA55

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Нетупитант является селективным антагонистом рецепторов нейрокина-1 (NK1)/субстанции Р.

Палонсетрон является антагонистом рецептора 5-HT₃, обладающим высоким сродством с этим рецептором и не имеющим сродства или имеющим слабое сродство с другими рецепторами. Химиотерапевтические вещества вызывают тошноту и рвоту, стимулируя высвобождение серотонина из enteroхромаффинных клеток тонкого кишечника. Затем серотонин активирует 5-HT₃ рецепторы, расположенные на чувствительных волокнах блуждающего нерва, вызывая рвотный рефлекс.

Отсроченная рвота была связана с активацией рецепторов нейрокина-1 (NK1) семейства такикининов (широко распространенных в центральной и периферической нервной системе) веществом Р. Как показали в исследования in vitro и in vivo, нетупитант подавляет реакции, опосредованные субстанцией Р. Было показано, что нетупитант проникает через гематоэнцефалический барьер и оккупирует 92,5%, 86,5%, 85,0%, 78,0% и 76,0% NK1-рецепторов в стриатуме через 6, 24, 48, 72, и 96 часов, соответственно, после введения 300 мг нетупитанта.

Клиническая эффективность и безопасность

В двух отдельных опорных исследованиях было показано, что пероральный прием препарата Акинзео® в комбинации с дексаметазоном предотвращает острую и отсроченную тошноту и рвоту при высоко- и умеренноэметогенной химиотерапии рака.

Исследование высокоэметогенной химиотерапии (НЕС)

В мультицентровом, рандомизированном, параллельном, двойном-слепом контролируемом клиническом исследовании с участием 694 пациентов, эффективность и безопасность перорального приема однократной дозы комбинации нетупитанта и палоносетрона сравнили с однократной пероральной дозой палоносетрона у онкологических больных, проходивших курс химиотерапии, включавший цисплатин (средняя доза 75 мг/м²). Эффективность препарата Акинзео® оценивали у 135 пациентов, которые получали однократную пероральную дозу (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг) и у 136 пациентов, которые получали перорально только палоносетрон 0,5 мг.

Схемы приема препарата Акинзео® и палоносетрона 0,5 мг при эметогенной химиотерапии представлены в Таблице 1.

Таблица 1: Схема лечения пероральными противорвотными препаратами при высокоэметогенной химиотерапии – исследование НЕС.

Схема приема	День 1	День 2-4
Акинзео®	Акинзео® (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг) Дексаметазон 12 мг	Дексаметазон 8 мг 1 раз в сутки
Палоносетрон	Палоносетрон 0,5 мг Дексаметазон 20 мг	Дексаметазон 8 мг 2 раза в сутки

Первичной конечной точкой эффективности была частота полного ответа (ПО) (определяемого как отсутствие эпизодов рвоты, отсутствие необходимости применения медикаментозного лечения) в течение 120 часов (полная фаза) после начала применения высокоэметогенной химиотерапии.

Резюме основных результатов этого исследования показано в Таблице 2.

Таблица 2: Доля пациентов, получающих химиотерапию цисплатином, ответивших на антиэметогенное лечение (группы и фазы лечения).

	Акинзео® N=135 %	палоносетрон 0,5 мг N=136 %	p-значение
Первичная конечная точка			
Полный ответ			
Полная фаза [§]	89,6	76,5	0,004
Главные вторичные конечные точки			
Полный ответ			
Острая фаза [‡]	98,5	89,7	0,007
Отложенная фаза [†]	90,4	80,1	0,018
Отсутствие рвоты			
Острая фаза	98,5	89,7	0,007
Отложенная фаза	91,9	80,1	0,006
Полная фаза	91,1	76,5	0,001
Отсутствие выраженной тошноты			
Острая фаза	98,5	93,4	0,050
Отложенная фаза	90,4	80,9	0,004
Полная фаза	89,6	79,4	0,021

[‡]Острая фаза: 0 – 24 часа после терапии цисплатином

[†]Отложенная фаза: 25 -120 часов после терапии цисплатином

[§] Полная: 1-120 часов после терапии цисплатином

Умеренная эметогенная химиотерапия (Moderately Emetogenic Chemotherapy) – MEC исследование

В мультицентровом, рандомизированном, параллельном, двойном, слепом, активно-контролируемом исследовании превосходства эффективности и безопасности однократной пероральной дозы препарата Акинзео® (нетупитант 300 мг + палоносетрон 0,5 мг) сравнили с однократной дозой палоносетрона 0,5 мг у онкологических больных, получающих первый

цикл химиотерапии с антрациклинами и циклофосфамидами для лечения солидных злокачественных опухолей. Во время проведения исследования антрациклино-циклофосфамидная терапия считалась умеренноэметогенной. В последних руководствах она признана высокоэметогенной. Все пациенты получали однократную пероральную дозу дексаметазона.

Таблица 3: Схема лечения пероральными противорвотными препаратами при умеренноэметогенной терапии – исследование МЕС.

Схема приема	День 1	День 2-3
Акинзео®	Акинзео® (нетупитант 300 мг + палонсетрон 0,5 мг) Дексаметазон 12 мг	Отсутствие терапии
Палонсетрон	Палонсетрон 0,5 мг Дексаметазон 20 мг	Отсутствие терапии

После завершения первого цикла у пациентов была возможность принять участие в продленном мультицикловом исследовании, получая такое же лечение как в первом цикле. Предварительно установленного ограничения на количество повторных последовательных циклов для любого пациента не было. Всего 1450 пациентов получали исследуемые лекарства (Акинзео® n = 725; палонсетрон n = 725). Из них 1438 пациентов (98,8 %) завершили первый цикл, и 1286 (84,4 %) пациентов продолжили участие в многоцикловом исследовании. Всего 907 пациентов (62,3 %) завершили многоцикловое исследование, максимальное количество циклов было 8. Всего 724 пациента (99,9 %) получали терапию циклофосфамидом. Все пациенты дополнительно получали доксорубин (68,0 %) или эпирубицин (32,0 %).

Первичной конечной точкой эффективности была частота ПО в отложенной фазе, 25-120 часов после начала применения химиотерапии. Резюме основных результатов данного исследования показано в Таблице 4.

Таблица 4: Доля пациентов, получавших химиотерапию на основе антрациклина и циклофосфида, ответивших на противорвотную терапию в зависимости от группы лечения и фазы, цикл 1.

	Акинзео® N=724 %	палонсетрон, 0,5 мг N=725 %	p-значение*
Первичная конечная точка эффективности			
Полный ответ			
Отложенная фаза †	76,9	69,5	0,001
Главные вторичные точки			
Полный ответ			
Острая фаза ‡	88,4	85,0	0,047
Полная фаза §	74,3	66,6	0,001
Отсутствие рвоты			
Острая фаза	90,9	87,3	0,025
Отложенная фаза	81,8	75,6	0,004
Полная фаза	79,8	72,1	<0,001
Отсутствие выраженной тошноты			
Острая фаза	87,3	87,9	N.S.
Отложенная фаза	76,9	71,3	0,014
Полная фаза	74,6	69,1	0,020

*p-значение, по критериям Кохрана-Мантеля-Гензеля, стратифицированного по возрастным категориям и области.

‡ Острая фаза: от 0 до 24 часов после применения антрациклинов и циклофосфида.

† Отложенная фаза: от 25 до 120 часов после применения антрациклинов и циклофосфида.

§ Полная фаза: от 0 до 120 часов после применения антрациклинов и циклофосфида.

Пациенты продолжали участие в мультицикловом исследовании до 7 дополнительных циклов химиотерапии. Противорвотное действие препарата Акинзео® поддерживалось на протяжении повторных циклов у тех пациентов, которые продолжали прием препарата в

каждом из циклов.

Влияние тошноты и рвоты на жизнь пациентов оценивалось с помощью опросника функциональной оценки качества жизни – рвота (FLIE). Доля пациентов с отсутствием общего влияния на повседневную жизнь составляла на 6,3 % выше (p -значение = 0,005) в группе Акинзео® (78,5 %), чем в группе палоносетрона (72,1 %).

Мультицикловое исследование безопасности у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию или умеренноэметогенную химиотерапию.

В отдельном исследовании 413 пациентов, прошедших начальный и повторные циклы химиотерапии (в том числе на основе карбоплатина, цисплатина, оксалиплатина и доксорубицина), были рандомизированы для получения либо препарата Акинзео® ($n = 309$), либо апрепитанта и палоносетрона ($n = 104$). Безопасность и эффективность сохранились на протяжении всех циклов.

Фармакокинетика

Всасывание

Нетупитант

Данные по абсолютной биодоступности нетупитанта у человека отсутствуют. По данным двух исследований с внутривенным введением нетупитанта, биодоступность у человека составляет более 60 %. В исследованиях с применением однократных пероральных доз, нетупитант определяли в плазме крови от 15 минут и до 3-х часов после введения. Изменение концентрации препарата в плазме крови представляет собой процесс поглощения первого порядка и достигает C_{\max} примерно через 5 часов. Наблюдалось сверхпропорциональное увеличение C_{\max} и AUC параметров для доз от 10 мг до 300 мг.

У 82 здоровых добровольцев, принимающих однократную дозу нетупитанта 300 мг, максимальная концентрация в плазме крови (C_{\max}) составляла 486 ± 268 нг/мл (среднее \pm стандартное отклонение), а среднее время достижения максимальной концентрации (T_{\max}) составляло 5,25 часа, AUC составляла 15032 ± 6858 х.нг/мл.

В обобщенном анализе, у женщин наблюдалось более сильное влияние нетупитанта по сравнению с мужчинами; регистрировалось 1,31-кратное увеличение C_{\max} , и 1,02-кратное увеличение AUC, а также увеличение в 1,36 раза периода полувыведения.

$AUC_{0-\infty}$ и C_{\max} нетупитанта увеличились в 1.1 и 1.2 раза, соответственно, после употребления пищи с высоким содержанием жиров.

Палоносетрон

При приеме внутрь, палоносетрон хорошо всасывается, его абсолютная биодоступность

достигает 97 %. После однократной пероральной дозы с использованием буферного раствора среднее значение максимальной концентрации палоносетрона (C_{max}) и площадь под кривой концентрация-время ($AUC_{0-\infty}$) были пропорциональны дозе в диапазоне от 3,0 до 80 мкг/кг у здоровых добровольцев.

У 36 здоровых мужчин и женщин, которые получали однократную дозу 0,5 мг палоносетрона, максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляет $0,81 \pm 1,66$ нг/мл (среднее \pm стандартное отклонение) и время максимальной концентрации (T_{max}) составило $5,1 \pm 1,7$ часа. У пациентов женского пола ($n = 18$), средняя AUC была на 35% выше, а средняя C_{max} на 26 % выше, чем у пациентов мужского пола ($n = 18$).

У 12 онкобольных, которые принимали однократную дозу 0,5 мг палоносетрона за один час до химиотерапии, C_{max} составляет $0,93 \pm 0,34$ нг/мл и $T_{max} - 5,1 \pm 5,9$ часов. AUC у онкобольных была на 30 % выше, чем у здоровых добровольцев.

Пища с высоким содержанием жира не влияла на C_{max} и AUC при пероральном приеме палоносетрона.

Распределение

Нетупитант

При однократном пероральном приеме нетупитанта 300 мг онкобольными, распределение нетупитанта характеризуется двухкамерной моделью с предполагаемым средним общим клиренсом 20,5 л/ч и большим объемом распределения в центральном отсеке (486 л). Связывание нетупитанта и его двух основных метаболитов M1 и M3 с белками плазмы человека > 99 % при концентрациях в пределах от 10 до 1500 нг/мл. Третий основной метаболит M2 на > 97 % связан с белками плазмы.

Палоносетрон

Палоносетрон имеет объем распределения около $8,3 \pm 2,5$ л/кг. Около 62 % палоносетрона связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Нетупитант

Три метаболита были обнаружены в плазме крови при пероральном приеме нетупитанта в дозе 30 мг и выше (производное дезметила, M1; производное N-оксида, M2; производное OH-метила, M3). Исследования метаболизма *in vitro* показали, что CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2D6 и CYP2C9 участвуют в метаболизме нетупитанта. После приема однократной дозы нетупитанта, составляющей 300 мг, средние отношения радиоактивности нетупитант/плазма варьировались от 0,13 до 0,49 в течение 96 часов

после приема. Соотношение зависит от времени с постепенно снижающимися значениями за 24 ч после приема, указывая на то, что нетупитант быстро метаболизируется. Средняя C_{max} составляла примерно 11 %, 47 % и 16 % исходного вещества для М1, М2 и М3 соответственно; у М2 была самая низкая AUC по отношению к исходному веществу (14 %), тогда как AUC М1 и М3 составляла примерно 29 % и 33 % исходного вещества, соответственно. Метаболиты М1, М2 и М3 продемонстрировали фармакологическую активность в фармакодинамической модели животных, где М3 был наиболее активным, а М2 наименее активным.

Палоносетрон

Палоносетрон выводится несколькими путями; примерно 50 % метаболизируется с образованием двух основных метаболитов: N-оксида-палоносетрона и 6-S-гидрокси-палоносетрона. Каждый из этих метаболитов обладает менее чем 1 % от 5-HT₃ активности антагониста палоносетрона. Исследования метаболизма *in vitro* показали, что изоферменты CYP2D6 и, в меньшей степени, CYP3A4 и CYP1A2 участвуют в метаболизме палоносетрона. Однако клинические фармакокинетические параметры не существенно отличаются между слабыми и сильными метаболиторами субстратов CYP2D6.

Выведение

Нетупитант

При приеме однократной дозы препарата Акинзео®, нетупитант выводится из организма мультиэкспоненциальным путем, со средним периодом полувыведения, составляющим 88 часов у онкобольных. Почечный клиренс не является существенным методом выведения веществ, связанных с нетупитантом. Средняя доля пероральной дозы нетупитанта, которая выводится в неизменном виде с мочой, составляет менее 1 %; в общей сложности 3,95 % и 70,7 % от радиоактивной дозы восстанавливались в моче и кале, соответственно. Примерно половина радиоактивности при приеме внутрь нетупитанта [¹⁴C] восстанавливалась из мочи и кала в течение 120 ч после введения. Выведение обоими путями, по оценкам, было завершено на 29-30-й день после введения дозы.

Палоносетрон

При однократном пероральном приеме дозы [¹⁴C]-палоносетрона 0,75 мг шестью здоровыми добровольцами, 85 % до 93 % от общей радиоактивности выводились с мочой, и от 5 % до 8 % выводились с калом. Количество неизменного палоносетрона в моче составляет примерно 40 % от введенной дозы. У здоровых добровольцев, которые принимали капсулы палоносетрона 0,5 мг, конечный период полувыведения ($t_{1/2}$)

палоносетрона составлял 37 ± 12 часов (в среднем \pm стандартное отклонение), и у онкобольных – $t_{1/2}$ составлял 48 ± 19 часов. После однократного внутривенного введения приблизительно 0,75 мг палоносетрона, общий клиренс палоносетрона у здоровых добровольцев составлял 160 ± 35 мл/ч/кг (среднее \pm стандартное отклонение), а почечный клиренс составил $66,5 \pm 18,2$ мл/ч/кг.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени

Нетупитант

Максимальные концентрации и общее влияние нетупитанта были увеличены у пациентов с легкой ($n = 8$), умеренной ($n = 8$), и тяжелой ($n = 2$) степенью печеночной недостаточности по сравнению со здоровыми добровольцами, хотя индивидуальная изменчивость регистрировалась у пациентов с печеночной недостаточностью и у здоровых добровольцев. Воздействие нетупитанта (C_{max} , AUC_{0-t} и $AUC_{0-\infty}$) по сравнению с соответствующими здоровыми добровольцами было на 11 %, 28 % и 19 % выше при легкой и на 70 %, 88 % и 143 % выше при печеночной недостаточности средней степени, соответственно. Таким образом, корректировка дозировки для пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени не требуется. Существуют ограниченные данные в отношении пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (согласно классификации Чайлд-Пью ≥ 9).

Палоносетрон

Печеночная недостаточность существенно не влияет на общий клиренс палоносетрона по сравнению со здоровыми добровольцами. В то время как конечный период полувыведения и среднее системное воздействие палоносетрона увеличивается у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, снижение дозы не требуется.

Нарушение функции почек

Нетупитант

Специальных исследований для оценки воздействия нетупитанта на пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. В исследовании ADME, менее 5 % от всех материалов, связанных с нетупитантом, выводились из организма с мочой, и менее 1 % дозы нетупитанта выводилось в неизменном виде с мочой, поэтому любое накопление нетупитанта или метаболитов после приема однократной дозы незначительно. Кроме того, фармакокинетическое (ФК) исследование популяции не показало корреляцию между ФК параметрами нетупитанта и маркерами дисфункции почек.

Палоносетрон

Почечная недостаточность легкой и средней степени существенно не влияет на параметры ФК палоносетрона. Общее системное воздействие палоносетрона введенного внутривенно больным с почечной недостаточностью тяжелой степени по отношению к здоровым добровольцам увеличилось примерно на 28 %. В ФК исследовании популяции, пациенты со сниженным клиренсом креатинина (CLCR) также имели пониженный клиренс палоносетрона, но это снижение не привело к существенному изменению воздействия палоносетрона.

Таким образом, препарат Акинзео® можно принимать пациентам с почечной недостаточностью без корректировки дозы.

Влияние нетупитанта и палоносетрона не оценивалось у больных с терминальной стадией почечной недостаточности.

Данные доклинической безопасности

Палоносетрон

Эффекты в неклинических исследованиях наблюдались только при воздействии, достаточно превышающем максимальное воздействие на человека, что свидетельствует о малой значимости для клинического применения. Неклинические исследования свидетельствуют о том, что палоносетрон, только в очень высоких концентрациях, может блокировать ионные каналы, участвующие в де- и реполяризации желудочков, и удлиняет продолжительность потенциала действия. Дегенерация сперматогенного эпителия была связана с применением палоносетрона после однемесячного исследования токсичности применения повторных доз у крыс при пероральном введении. В исследованиях на животных прямого или косвенного вредного воздействия препарата на течение беременности, развитие эмбриона/плода, процесс родов или постнатальное развитие не отмечено. Имеются лишь ограниченные данные исследований на животных относительно переноса через плаценту (см. раздел «*Применение при беременности и в период грудного вскармливания*»). Палоносетрон не является мутагенным. Палоносетрон в высоких дозах (каждая доза, по крайней мере, в 15 раз превышающая терапевтическое воздействие на человека), применяемые ежедневно в течение двух лет, привел к повышенной частоте возникновения опухолей печени, эндокринных новообразований (в щитовидной железе, гипофизе, поджелудочной железе, мозговом веществе надпочечников) и опухолей кожи у крыс, но не у мышей. Механизмы, лежащие в основе этого явления, до конца не изучены, но из-за высоких доз и в связи с тем, что

лекарственный препарат предназначен для ~~однократного применения в медицине, эти~~ результаты не считаются значимыми для клинического использования.

Нетупитант и комбинация с палоносетроном

Действие в неклинических исследованиях, основанных на данных фармакологии безопасности и токсичности применения однократных и повторных доз, наблюдалось только при воздействии, превышающем максимальное воздействие на человека, что свидетельствует о незначительной роли в отношении клинического применения. Развитие фосфолипидоза (пенистые макрофаги) наблюдалось при применении нетупитанта после многократного введения у крыс и собак. Эффекты были обратимыми или частично обратимыми после периода восстановления. Значение этих результатов для человека неизвестно.

Неклинические исследования показывают, что нетупитант и его метаболиты, а также комбинация с палоносетроном только в очень высоких концентрациях могут блокировать ионные каналы, участвующие в де- и реполяризации желудочков, и увеличивать длительность потенциала действия. Репродуктивные исследования на животных с использованием нетупитанта не свидетельствуют о прямом или опосредованном вредном воздействии в отношении фертильности, родов или постнатального развития. При ежедневном введении нетупитанта кроликам в дозе 10 мг/кг/день и выше в период органогенеза наблюдалась повышенная частота развития позиционных фетальных аномалий конечностей и лап, сросшихся грудинных костей и агенезии добавочной доли легкого. В экспериментальном исследовании по определению диапазона доз у кроликов расщелина нёба, микрофтальмия и афакия наблюдались у четырех плодов из одного помета в группе, в которой использовали 30 мг/кг/день. Значение этих результатов для человека неизвестно. Данные исследований на животных с использованием нетупитанта в отношении переноса через плаценту и лактации отсутствуют. Нетупитант не обладает мутагенными свойствами.

Показания к применению

- профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением высокоэметогенной химиотерапии на основе цисплатина;
- профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты у взрослых, вызванной проведением умеренной химиотерапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующим веществам или любому другому

компоненту препарата;

- Детский возраст до 18 лет;
- Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

С осторожностью

Следует с осторожностью применять у пациентов со склонностью к увеличению интервала QT (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины детородного возраста /контрацепция у женщин

Женщинам, планирующим беременность, перед началом приема препарата рекомендуется сделать тест на беременность, чтобы убедиться в ее отсутствии. Также необходимо принимать контрацептивы в течение 1 месяца после окончания терапии препаратом Акинзео®.

Беременность

Нетупитант

Данных о влиянии нетупитанта на беременных нет. Исследования на животных показали токсическое воздействие нетупитанта на репродуктивную функцию, включая развитие тератогенного эффекта у кроликов.

Палоносетрон

Данных о влиянии палоносетрона на беременных нет. Исследования на животных не показали прямого или возможного токсического воздействия палоносетрона на репродуктивную функцию.

Таким образом, применение препарата Акинзео® во время беременности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяются ли в грудное молоко палоносетрон или нетупитант. Не исключен риск для новорожденного.

Не следует применять препарат Акинзео® в период грудного вскармливания.

Кормление грудью должно быть прекращено во время лечения данным лекарственным препаратом и в течение 1 месяца после приема последней дозы.

Фертильность

Нетупитант

В исследованиях на животных не наблюдалось влияния на фертильность.

Палоносетрон

В исследовании на крысах наблюдалась дегенерация сперматогенного эпителия.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Капсулу необходимо проглатывать целиком и не вскрывать, поскольку она содержит 4 отдельных фармацевтических компонента, которые следует принимать одновременно. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

Взрослые

Одну капсулу принять примерно за один час до начала каждого цикла химиотерапии. Рекомендуемая доза дексаметазона для приема внутрь должна быть снижена на 50 % при одновременном применении с препаратом Акинзео® (см. исследования режима применения в разделе «Клиническая эффективность и безопасность»).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Пациенты старше 75 лет должны принимать данный препарат с осторожностью в связи с длительным полураспадом активных веществ и ограниченным опытом применения у данной группы пациентов.

Дети

Эффективность и безопасность применения препарата Акинзео® в капсулах у детей не установлена.

Нарушение функции почек

Коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью от легкой до тяжелой степени не требуется.

Почечная экскреция для нетупитанта незначительна. У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени фармакокинетические параметры палоносетрона существенно не меняются. Общее системное воздействие при внутривенном введении палоносетрона пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности по отношению к здоровым добровольцам увеличилось примерно на 28%. Фармакокинетика палоносетрона и нетупитанта не изучалась для пациентов с терминальной стадией заболевания почек, которые нуждаются в гемодиализе, данные по эффективности и безопасности препарата Акинзео® у таких пациентов недоступны. Поэтому следует избегать

применение препарата Акинзео® у данных пациентов.

Нарушение функции печени

Коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени не требуется (значение согласно классификации Чайлд-Пью 5-8). Существуют ограниченные данные для пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (значение согласно классификации Чайлд-Пью ≥ 9). Так как использование препарата для пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности может быть связано с усиленным воздействием нетупитанта, препарат Акинзео® таким пациентам следует использовать с осторожностью (см. разделы «*Особые указания*» и «*Фармакокинетика*»).

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Среди побочных реакций, связанных с приемом препарата Акинзео®, чаще всего сообщалось о головной боли (3,6 %), запоре (3,0%) и усталости (1,2%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией MedDRA по классу систем органов и частоте возникновения.

Для классификации частот использовались следующие условные обозначения: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Таблица 5: Нежелательные реакции

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко
<i>Инфекции и инвазии</i>			Цистит
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>		Нейтропения	Лейкопения
		Лейкоцитоз	Лимфоцитоз
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>		Снижение аппетита	Гипокалиемия
<i>Нарушения психики</i>		Бессонница	Острый психоз
			Измененное настроение
			Расстройство сна

Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Гипестезия	
			Сонливость	
Нарушения со стороны органа зрения			Конъюнктивит	
			Помутнение в поле зрения	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		Вертиго	Тиннитус	
Нарушения со стороны сердца		Атриовентрикулярная блокада первой степени	Аритмия	
			Кардиомиопатия	Атриовентрикулярная блокада второй степени
			Нарушение проводимости Тахикардия	Блокада левой ножки пучка Гиса
				Блокада правой ножки пучка Гиса
				Недостаточность митрального клапана
				Ишемия миокарда
Желудочковые экстрасистолы				
Нарушения со стороны сосудов		Гипертензия	Приливы крови Гипотензия	
Нарушения со стороны дыхательных путей, органов грудной клетки и средостения		Икота		
Желудочно-кишечные нарушения	Запор	Вздутие живота	Сухость во рту	
		Боль в животе	Дисфагия	
		Диарея	Отрыжка	
		Диспепсия	Геморрой	
		Флатуленция	Обложенный язык	
		Тошнота	Рвота	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Алоpecia	Эритема	
		Крапивница	Зуд Сыпь	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Боль в спине	
			Боль в конечностях	
Общие нарушения и реакции в месте введения;	Усталость	Астения	Ощущение жара	
			Некардиальная боль в грудной клетке	

		Неестественный вкус продукта
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Повышение уровня печеночных трансаминаз	Повышение уровня билирубина в крови
	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови	Повышение уровня креатинфосфокиназы в крови
	Повышение уровня креатинина в крови	Повышение уровня креатинфосфокиназы МВ в крови
	Удлиненный интервал QT в ЭКГ	Повышение уровня мочевины в крови Депрессия сегмента ST на ЭКГ Отклонение от нормы сегмента ST-T на ЭКГ Повышение уровня миоглобина в крови Повышение числа нейтрофилов. Повышение уровня тропонина.

Пострегистрационные данные указывают на то, что профиль нежелательных реакций в целом аналогичен профилю, наблюдаемому в клинических испытаниях.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нетупитант

Часто возникающих нежелательных реакций по отношению к нетупитанту, новому компоненту комбинированного препарата, не наблюдалось, так как их частота схожа с частотой нежелательных реакций при отдельном приеме внутрь палоносетрона.

Палоносетрон

Сообщалось о случаях запора с копростазом, требующих госпитализации, после приема палоносетрона, 0,75 мг.

Сообщалось об отеке глаз, одышке, миалгии при приеме палоносетрона, однако, это не относится к самому препарату Акинзео®. Все эти реакции были редкими.

Очень редко сообщалось об анафилаксии, анафилактической/анафилactoидной реакции и шоке при постмаркетинговом применении палоносетрона внутривенно. Признаки могут включать сыпь, зуд, ангионевротический отек, низкое артериальное давление, стеснение в горле, стеснение в груди, одышку, потерю сознания.

Также сообщалось о развитии серотонинового синдрома. Его симптомы могут включать тремор, возбуждение, потливость, миоклонические движения, гипертонус и повышение температуры тела.

Препарат Акинзео®

Данный лекарственный препарат может содержать следы лецитина, полученного из сои. Поэтому пациенты с известной гиперчувствительностью к арахису или сое должны находиться под пристальным наблюдением на предмет признаков аллергической реакции. Признаки могут включать крапивницу, сыпь, зуд, затрудненное дыхание или глотание, отек рта, лица, губ, языка или горла, а иногда и падение кровяного давления.

Передозировка

Основываясь на опыте применения препарата у здоровых людей, получавших нетупитант внутрь в дозе 600 мг в комбинации с палоносетроном в дозе 1,50 мг, потенциальными острыми симптомами передозировки являются головная боль, головокружение, запор, беспокойство, учащенное сердцебиение, эйфория и боль в ногах. В случае передозировки прием лекарственного средства следует прекратить и обеспечить общее поддерживающее лечение и наблюдение. Из-за противорвотной активности нетупитанта и палоносетрона рвота, вызванная лекарственным препаратом, может быть неэффективной.

Исследования диализа не проводились. Однако, ввиду высокого объема распределения нетупитанта и палоносетрона, диализ в случае передозировки может быть неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении препарата Акинзео® и других ингибиторов CYP3A4 уровень концентрации нетупитанта в плазме крови может увеличиться. При одновременном применении препарата Акинзео® с лекарственными средствами, которые подавляют активность CYP3A4, концентрация нетупитанта в плазме крови может быть снижена, и это может привести к снижению эффективности. Препарат Акинзео® может увеличить концентрацию в плазме крови сопутствующих лекарственных средств, метаболизм которых осуществляется при участии CYP3A4. У человека нетупитант выводится в основном через

печень, при участии CYP3A4 с предельной почечной экскрецией. Нетупитант является субстратом и умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 при введении 300 мг.

Палоносетрон выводится из организма, как через почки, так и путем метаболизма посредством CYP энзимов, главным образом CYP2D6, в меньшей степени CYP3A4 и CYP1A2 изоэнзимов.

Основываясь на исследованиях *in vitro*, палоносетрон не подавляет и не стимулирует изоэнзим цитохрома P450 в клинически релевантных концентрациях.

Нетупитант и палоносетрон при пероральном приеме:

Клинически значимых случаев взаимодействия в фармакокинетике не наблюдалось.

Взаимодействие с субстратами CYP3A4:

Дексаметазон

Совместное применение 300 мг нетупитанта с дексаметазоном (день 1 - 20 мг, день 2 - 4 - 8 мг 2 раза в день) значительно увеличивает концентрацию последнего в зависимости от времени и дозировки. Площадь под кривой дексаметазона – AUC₀₋₂₄ (день 1), AUC₂₄₋₃₆ (день 2), AUC₈₄₋₁₀₈ и AUC_{84-∞} (день 4) увеличилась в 2,4 раза при одновременном применении с нетупитантом 300 мг. Фармакокинетический профиль нетупитанта остался неизменным при комбинации с дексаметазоном.

Таким образом, дозировку дексаметазона необходимо снижать приблизительно на 50 % при одновременном пероральном применении с препаратом Акинзео® (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Другие лекарственные препараты, применяемые в химиотерапии (доцетаксел, этопозид, циклофосфамид)

Концентрация доцетаксела и этопозида увеличилась на 37 % и 21 %, соответственно, при одновременном применении с препаратом Акинзео®. С циклофосфамидами такого эффекта при одновременном приеме с нетупитантом не наблюдалось.

Оральные контрацептивы

Препарат Акинзео® при одновременном пероральном приеме с 60 мкг этинилэстрадиола и 300 мкг левоноргестрела не оказал существенного влияния на AUC этинилэстрадиола и увеличил AUC левоноргестрела в 1,4 раза. Влияния на эффективность гормональных контрацептивов при одновременном приеме с препаратом Акинзео® не наблюдалось. Фармакокинетика нетупитанта и палоносетрона оставалась неизменной.

Эритромицин и мидазолам

Концентрация эритромицина и мидазолама в плазме крови при одновременном приеме с

нетупитантом увеличилась в 1,3 и 2,4 раза, соответственно. Это не было рассмотрено как клинически важный эффект. Фармакокинетический профиль нетупитанта оставался неизменным. Потенциальный эффект от увеличения концентрации мидазолама или других бензодиазепинов, метаболизм которых осуществляется при участии CYP3A4 (алпразолам, триазолам) должен учитываться при одновременном назначении с препаратом Акинзео®.

Серотониновые лекарственные препараты (СИОЗС и СИОЗНС)

Были сообщения о серотониновом синдроме после одновременного приема 5-HT₃ антагонистов и других серотониновых лекарственных средств (включая СИОЗС такие как, флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам или эсциталопрам и СИОЗНС такие как венлафаксин или дулоксетин) (см. раздел «*Особые указания*»).

Другие лекарственные препараты, влияющие на фармакокинетику препарата Акинзео®

Нетупитант преимущественно выводится при участии CYP3A4, поэтому одновременный прием с лекарственными средствами, которые ингибируют или стимулируют активность изофермента CYP3A4, могут влиять на концентрацию нетупитанта в плазме крови. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном приеме с сильными CYP3A4 ингибиторами (например, кетоконазол), а одновременного приема с сильными индукторами CYP3A4 следует избегать (например, рифампицин).

Кроме того, этот лекарственный препарат следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно принимающих внутрь активные вещества с узким терапевтическим диапазоном, которые в основном метаболизируются CYP3A4, такие как циклоспорин, такролимус, сиролимус, эверолимус, альфентанил, диерготамин, эрготамин, фентанил и хинидин.

Эффект кетоконазола и рифампицина

Одновременный прием ингибиторов изофермента CYP3A4 - кетоконазола с препаратом Акинзео® увеличил AUC нетупитанта в 1,8 раз и C_{max} в 1,3 раза по сравнению с приемом только препарата Акинзео®. Совместное применение с кетоконазолом не влияет на фармакокинетику палоносетрона.

Введение индуктора CYP3A4 рифампицина вместе с препаратом Акинзео® отдельно снижало AUC нетупитанта в 5,2 раза и C_{max} в 2,6 раза. Одновременное применение с рифампицином не влияло на фармакокинетику палоносетрона.

Следовательно, к совместному приему сильных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола) с препаратом Акинзео® следует относиться с осторожностью, а совместное применение с сильными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин) следует избегать.

Дополнительные взаимодействия

Взаимодействие препарата Акинзео® с препаратами, которые являются субстратами переносчика Р-гликопротеина, маловероятно. Нетупитант не является субстратом переносчика Р-гликопротеина. При введении нетупитанта в день 8 в 12-дневном режиме приема дигоксина, изменений в фармакокинетике дигоксина не наблюдалось.

Ингибирование белка, определяющего резистентность рака молочной железы (BCRP) и глюкоронидации изофермента UGT2B7 нетупитантом, является маловероятным, а в случае его возникновения не имеет большого клинического значения.

Данные *in vitro* показывают, что нетупитант ингибирует изофермент UGT2B7, масштаб этого явления в клиническом исследовании не представлен. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном приеме нетупитанта с пероральными субстратами этого фермента (например, зидовудином, вальпроевой кислотой, морфином).

Данные *in vitro* показывают, что нетупитант ингибирует эффлюкс переносчика белка рака молочной железы (BCRP). Клинические данные не представлены.

Данные *in vitro* показывают, что нетупитант является ингибитором Р-гликопротеина. В исследовании на здоровых добровольцах нетупитант не оказал влияния на концентрацию дигоксина, субстрат Р-гликопротеина, однако увеличил C_{max} в 1,09 раза [90 % CI 0,9 – 1,31]. Не исключено, что этот эффект мог иметь большее клиническое значение у онкобольных с нарушением функции почек. Таким образом, рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном приеме нетупитанта с дигоксином или другими субстратами Р-гликопротеина, такими как дабигатран или колхицин.

Особые указания

Запор

Так как палонсетрон может увеличивать время прохождения по толстому кишечнику, пациентов, страдающих от запоров или с признаками подострой непроходимости кишечника, следует наблюдать после приема данного препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Серотониновый синдром

Сообщалось о случаях серотонинового синдрома с использованием 5-HT₃ антагонистов в качестве монотерапии, либо в сочетании с другими серотонинергическими лекарственными средствами, (в том числе селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторами обратного захвата норадреналина и серотонина (ИОЗНС). Рекомендуется соответствующее наблюдение пациентов с серотониновым

синдромом (см. раздел «Побочное действие»).

Синдром удлиненного интервала QT

Исследование ЭКГ проводилось у здоровых добровольцев женского и мужского пола, которые принимали нетупитант внутрь по 200 или 600 мг, в сочетании с палоносетроном, 0,5 мг или 1,5 мг, соответственно. Исследование не выявило клинически важных эффектов на параметры ЭКГ: наивысшая точечная оценка плацебо и базовая линия, корректирующая интервал QTc составила 7,0 мс (односторонний верхний 95% доверительный предел 8,8 мс), наблюдаемая через 16 часов после приема сверхтерапевтических доз (600 мг нетупитанта и 1,5 мг палоносетрона). Верхний 95% доверительный предел точечной оценки плацебо и базовой линии скорректировали QTcI в пределах 10 мс на всех временных точках в течение 2 дней после введения исследуемого препарата.

Однако, поскольку препарат Акинзео® содержит антагонист рецептора 5-HT₃, следует проявлять осторожность при одновременном приеме с лекарственными средствами, которые увеличивают интервал QT для пациентов, у которых диагностировалось, или может развиться удлинение интервала QT. Эти условия включают в себя пациентов с личным или семейным анамнезом удлинения интервала QT, с электролитными нарушениями, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмией, нарушениями проводимости, и пациентов, принимающих антиаритмические лекарственные средства или другие лекарственные средства, которые приводят к удлинению интервала QT или нарушению электролитов. Гипокалиемия и гипомагниемия подлежат лечению до приема препарата.

Данный препарат не следует применять для лечения и предотвращения тошноты и рвоты после химиотерапии, если это не связано со следующим курсом химиотерапии.

Следует проявлять осторожность при приеме препарата пациентами с печеночной недостаточностью тяжелой степени, так как данные для таких пациентов ограничены.

Настоящий препарат должен использоваться с осторожностью для пациентов, принимающих внутрь одновременно активные вещества, которые метаболизируются главным образом через CYP3A4 и с узким терапевтическим диапазоном (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Химиотерапевтические средства, которые являются субстратами для CYP3A4

Нетупитант является умеренным ингибитором CYP3A4 и может повышать воздействие химиотерапевтических агентов, которые являются субстратами для CYP3A4, например, доцетаксел (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Таким образом, пациенты должны наблюдаться в виду повышенной токсичности

химиотерапевтических агентов, которые являются субстратами СУР3А4, включая иринотекан. Кроме того, нетупитант может также повлиять на эффективность химиотерапевтических агентов, которым требуется активация посредством метаболизма СУР3А4.

Вспомогательные вещества

Сорбитол

Препарат Акинзео® содержит 7 мг сорбитола (Е420) в каждой капсуле. Следует учитывать аддитивный эффект одновременного приема лекарственных средств, содержащих сорбитол (Е 420) (или фруктозу), и приема сорбитола (Е 420) (или фруктозы) с пищей. Содержание сорбитола (Е 420) в лекарственных средствах для приема внутрь может влиять на биодоступность других лекарственных средств для перорального применения, применяемых одновременно.

Сахароза

В каждой капсуле данного лекарственного препарата содержится 20 мг сахарозы.

Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или сахарозо-изомальтазным дефицитом не следует принимать данный лекарственный препарат.

Натрий

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия на (23 мг) в капсуле, то есть практически не содержит натрия.

Лецитин

Препарат может содержать следы соевого лецитина. Таким образом, пациенты с гиперчувствительностью к арахису или сое должны тщательно следить за признаками аллергической реакции (см. раздел «Побочное действие»).

Влияние на способность управления автомобилем и работать с механизмами

Препарат Акинзео® оказывает умеренное влияние на способность управления автомобилем и механизмами. Так как препарат может вызывать головокружение, сонливость, усталость, пациенту следует воздержаться от управления автомобилем и от работ с механизмами при появлении таких симптомов.

Форма выпуска

Капсулы, 300 мг + 0,5 мг.

По 1 капсуле в блистер из алюминиевой фольги.

По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Хелсинн Хелскеа СА, Виа Пиан Скаироло 9, 6912 Лугано, Швейцария / Helsinn Healthcare SA, Via Pian Scairolo 9, 6912 Lugano, Switzerland.

Производитель и выпускающий контроль качества

Хелсинн Байрекс Фармасьютикалс Лтд., Дамастаун, Мулхуддарт, Дублин 15, Ирландия
/Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd., Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Ireland.

Распространяется по лицензии «Хелсинн Хелскеа СА», Швейцария.

Distributed under license of «Helsinn Healthcare SA», Switzerland.

Организация, принимающая претензии от потребителей на территории Российской Федерации:

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», Россия.

123112, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б,
тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01.

Менеджер по регистрации



Потрашкова И.В.