

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 300 mg netupitanttia sekä 0,5 mg:aa palonosetronia vastaavan määrän palonosetronihydrokloridia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kova kapseli sisältää 7 mg sorbitolia (E420) ja 20 mg sakkaroosia. Valmiste saattaa sisältää myös pieniä määriä soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Läpikuultamaton, 0-kokoinen liivatekapseli (pituus 21,7 mm). Valkoinen runko ja tummanruskea hattu. Runkoon on painettu ”HE1”. Kova kapseli on täytetty kolmella tabletilla ja yhdellä pehmeällä kapselilla.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Akynzeo on tarkoitettu aikuisille:

- Runsaasti pahoinvointia aiheuttavan sisplatiini-solunsalpaajahoidon akuutin ja viiveellä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn.
- Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon akuutin ja viiveellä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Yksi 300 mg:n / 0,5 mg:n kapseli annetaan noin yksi tunti ennen kunkin solunsalpaajahoidon alkamista.

Suun kautta annettavan deksametasonin suositeltua annosta tulee pienentää noin 50 %:lla yhtäaikaisessa annostelussa netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien kanssa (ks. kohta 4.5 ja kliinisten tutkimusten anto-ohjelma kohdassa 5.1).

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäiden potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa, kun tätä lääkevalmistetta käytetään yli 75-vuotiaille potilaille, valmisteen vaikuttavien aineiden pitkän puoliintumisajan ja tätä ikäryhmää koskevan rajallisen kokemuksen vuoksi.

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisenä potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Netupitantin munuaisten kautta erittyminen on vähäistä. Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin farmakokineettisiin parametreihin. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla systeeminen kokonaisaltistus laskimonsisäiselle palonosetronille suureni noin 28 %:lla terveisiin koehenkilöihin nähden. Palonosetronin tai netupitantin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus. Netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla ei ole saatavilla tietoja. Käyttöä näille potilaille on siksi vältettävä.

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (5–8 Child-Pugh-pistettä). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa ( $\geq 9$  Child-Pugh-pistettä) sairastavia potilaita koskevat tiedot ovat rajallisia. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, sillä tällaiseen käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt netupitantille altistus (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Pediatriset potilaat*

Akynzeo-kapselien turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Suun kautta.

Kova kapseli niellä kokonaisena, eikä sitä saa avata, koska sen sisältämät 4 lääkekomponenttia on annosteltava samanaikaisesti.

Se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Ummetus

Koska palonosetroni saattaa pidentää paksusuolen sisällön läpikulkuaikaa, potilaita, jotka ovat aiemmin kärsineet ummetuksesta tai joilla havaitaan subakuutin suolentukkeuman merkkejä, tulee tarkkailla annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

#### Serotoniinioireyhtymä

Serotoniinioireyhtymää on raportoitu 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien käytön yhteydessä joko yksinään tai yhdistelmäkäytössä muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (mukaan lukien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien [SSRI-lääkkeiden] ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien [SNRI-lääkkeiden]) kanssa. Potilaiden asianmukainen tarkkailu serotoniinioireyhtymän kaltaisten oireiden varalta on suositeltavaa (ks. kohta 4.8).

#### QT-ajan pidentyminen

Terveillä mies- ja naiskoehenkilöillä suoritettiin EKG-tutkimus, jossa koehenkilöt saivat suun kautta joko 200 mg netupitantia ja 0,5 mg palonosetronia tai 600 mg netupitantia ja 1,5 mg palonosetronia.

Tutkimuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia EKG-parametreihin: Suurin lumelääkkeen ja lähtötilanteen mukaan korjattu QTc-ajan piste-estimaatti oli 7,0 ms (yksitahoinen ylempi 95 %:n luottamusvälin päätepiste 8,8 ms), joka havaittiin 16 tuntia supratherapeuttisten annosten (600 mg netupitantia ja 1,5 mg palonosetronia) antamisen jälkeen. Lumelääkkeen ja lähtötilanteen mukaan korjatun QTc-ajan ylempi 95 %:n luottamusvälin päätepiste oli jatkuvasti 10 ms:n sisällä tutkimuslääkeaineen annon jälkeisten 2 vuorokauden aikana.

Koska netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävät kapselit sisältävät 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonistin, varovaisuutta on - noudatettava, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa tai potilaille, joilla on tai joille voi suurella todennäköisyydellä kehittyä QT-ajan pidentyminen. Jälkimmäisiin potilaisiin kuuluvat ne, joilla on aiemmin ollut tai joiden perheessä on esiintynyt QT-ajan pidentymistä, elektrolyyttihäiriöitä, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, bradyarytmiaa tai johtumishäiriöitä, sekä potilaat, jotka ottavat rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkevalmisteita, jotka voivat johtaa QT-ajan pidentymiseen tai elektrolyyttihäiriöihin. Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen valmisteen antoa.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, sillä tätä potilasryhmää koskevat tiedot ovat rajallisia.

Tätä lääkevalmistetta tulee myös käyttää varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti suun kautta annettavia vaikuttavia aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja joiden hoitoalue+ on kapea (ks. kohta 4.5).

#### Solunsalpaajat, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja

Netupitantti on kohtalainen CYP3A4:n estäjä, ja se saattaa lisätä altistusta solunsalpaajille, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja, kuten dosetakselille (ks. kohta 4.5). Tämän vuoksi potilaita tulee tarkkailla lisääntyneen CYP3A4:n substraatteina toimivien solunsalpaajien, kuten irinotekaanin, aiheuttaman toksisuuden varalta. Netupitantti saattaa myös vaikuttaa sellaisten solunsalpaajien tehoon, jotka aktivoituvat CYP3A4-välitteisen metabolian avulla.

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 7 mg sorbitolia (E420) per kova kapseli. Sorbitolia (E420) (tai fruktoosia) sisältävien muiden lääkevalmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (E420) (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli (E420) saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Tämä lääkevalmiste sisältää myös 20 mg sakkaroosia per kapseli. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Valmiste saattaa sisältää myös pieniä määriä soijalesitiiniä. Siksi potilaita, joiden tiedetään olevan yliherkkiä maapähkinälle tai soijalle, tulee tarkkailla huolellisesti allergisen reaktion merkkien varalta (ks. kohta 4.8).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Netupitantin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, kun netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältäviä kapseleita käytetään samanaikaisesti toisen CYP3A4:n estäjän kanssa. Netupitantin pitoisuus plasmassa saattaa pienentyä ja aineen teho saattaa heikentyä, kun tätä lääkevalmistetta käytetään samanaikaisesti CYP3A4:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden kanssa. Tämä lääkevalmiste

saattaa suurentaa samanaikaisesti annettavien CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa.

Netupitantti eliminoituu ihmisellä pääasiassa maksan kautta CYP3A4-välitteisesti sekä vähäisemmässä määrin munuaisten kautta. Ihmiselle 300 mg:n annoksena annettuna netupitantti on CYP3A4:n substraatti ja kohtalainen estäjä. Palonosetroni poistuu elimistöstä sekä munuaisten kautta erittymällä että metaboliareittien kautta usean CYP-entsyymin välityksellä. Palonosetroni metaboloituu pääasiassa CYP2D6-välitteisesti sekä vähäisemmässä määrin CYP3A4- ja CYP1A2-isoentsyymien välityksellä. *In vitro* -tutkimusten perusteella palonosetroni ei kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina estä tai indusoi sytokromi P450 -isoentsyymiä.

#### Suun kautta annettavan netupitantin ja suun kautta annettavan palonosetronin yhteisvaikutukset

Suun kautta annettavan netupitantin ja suun kautta annettavan palonosetronin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

#### Yhteisvaikutukset CYP3A4:n substraattien kanssa

##### *Deksametasoni*

Netupitantin anto 300 mg:n kerta-annoksena deksametasonihoito-ohjelman (20 mg vuorokautena 1, minkä jälkeen 8 mg kaksi kertaa päivässä vuorokausina 2–4) aikana lisäsi deksametasonille altistusta merkittävästi aika- ja annosriippuvaisella tavalla. Samanaikainen 300 mg:n netupitanttiannos suurensi 2,4-kertaisesti deksametasonin AUC<sub>0-24</sub>-arvoa (vrk 1), AUC<sub>24-36</sub>-arvoa (vrk 2) sekä AUC<sub>84-108</sub>- ja  $84-\infty$ -arvoja (vrk 4). Netupitantin farmakokineettinen profiili ei muuttunut samanaikaisessa annossa deksametasonin kanssa.

Suun kautta annettavaa deksametasoniannosta tulee pienentää noin 50 %:lla samanaikaisessa annossa netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien kanssa (ks. kohta 4.2).

##### *Solunsalpaajat (dosetakseli, etoposidi, syklofosfamidi)*

Dosetakselille altistus suureni 37 %:lla ja etoposidille altistus 21 %:lla samanaikaisessa annossa netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien kanssa. Syklofosfamidille altistuksessa ei havaittu johdonmukaista vaikutusta samanaikaisen netupitantin annon jälkeen.

##### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet*

Kun netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältäviä kapseleita annettiin samanaikaisesti suun kautta annettujen 60 µg:n etinyyliestradioli-kerta-annoksen ja 300 µg:n levonorgestreeli-kerta-annoksen kanssa, etinyyliestradiolin AUC-arvo ei muuttunut merkittävästi ja levonorgestreelin AUC-arvo suureni 1,4-kertaisesti. Kliinisesti merkittävät vaikutukset hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoon ovat epätodennäköisiä. Netupitantin ja palonosetronin farmakokinetiikassa ei havaittu olennaisia muutoksia.

##### *Erytromysiini ja midatsolaami*

Samanaikaisessa annossa netupitantin kanssa erytromysiinille altistus suureni noin 1,3-kertaisesti ja midatsolaamille altistus noin 2,4-kertaisesti. Näitä vaikutuksia ei pidetty kliinisesti merkittävinä. Samanaikaisesti annettu midatsolaami tai erytromysiini eivät muuttaneet netupitantin farmakokineettistä profiilia. Midatsolaamin tai muiden CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien bentsodiatsepiinien (alpratsolaami, triatsolaami) suurentuneesta pitoisuudesta plasmassa mahdollisesti aiheutuvat vaikutukset tulee ottaa huomioon, kun näitä vaikuttavia aineita annetaan samanaikaisesti netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien kanssa.

#### Serotonergiset lääkevalmisteet (esim. SSRI- ja SNRI-lääkkeet)

Serotoniinioreyhtymää on raportoitu 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien ja muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (mukaan lukien SSRI-lääkkeiden, kuten fluoksetiinin, paroksetiinin, sertraliinin, fluvoksamiinin, sitalopraamin tai essitalopraamin, ja SNRI-lääkkeiden, kuten venlafaksiinin tai duloksetiinin) samanaikaisen käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

## Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Akynzeo-valmisteen farmakokinetiikkaan

Netupitantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä; samanaikaisesti annetut lääkevalmisteet, jotka estävät tai indusoivat CYP3A4:n toimintaa, voivat siksi vaikuttaa netupitantin pitoisuuteen plasmassa. Varovaisuutta tulee näin ollen noudattaa samanaikaisessa annossa voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) kanssa, ja samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden (esim. rifampisiinin) kanssa tulee välttää. Tätä lääkevalmistetta tulee myös käyttää varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti suun kautta annettavia vaikuttavia aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja joiden terapeuttinen alue on kapea, kuten siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi, alfentaniili, diergotamiini, ergotamiini, fentanyyli ja kinidiini.

### Ketokonatsolin ja rifampisiinin vaikutukset

CYP3A4:n estäjä ketokonatsolin anto netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien kanssa suurensi netupitantin AUC-arvoa 1,8-kertaisesti ja  $C_{max}$ -arvoa 1,3-kertaisesti verrattuna netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien antoon yksinään. Ketokonatsolin samanaikainen anto ei vaikuttanut palonosetronin farmakokinetiikkaan.

CYP3A4:n indusoi rifampisiinin anto Akynzeo-valmisteen kanssa pienensi netupitantin AUC-arvoa 5,2-kertaisesti ja  $C_{max}$ -arvoa 2,6-kertaisesti. Rifampisiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut palonosetronin farmakokinetiikkaan. Varovaisuutta tulee näin ollen noudattaa samanaikaisessa annossa voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) kanssa, ja samanaikaista antoa voimakkaiden indusoiden (esim. rifampisiin) kanssa tulee välttää.

### Muut yhteisvaikutukset

Netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältäviin kapselien ja P-gp:n substraatteina toimivien lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. Netupitantti ei ole P-gp:n substraatti. Digoksiinin farmakokinetiikassa ei havaittu muutoksia, kun netupitanttia annettiin 12 vuorokauden pituisen digoksiinihoidon vuorokautena 8.

On epätodennäköistä, että netupitantti estää effluksikuljettajaproteiini BCPR:ää ja glukuronidaatioentsyymi UGT2B7:ää; mahdollisen eston kliininen merkitys on myös vähäinen. *In vitro* -tiedot osoittavat netupitantin estävän UGT2B7:ää. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole varmistettu. Varovaisuutta suositellaan, kun netupitanttia käytetään samanaikaisesti UGT2B7-entsyymin suun kautta annettavan substraatin (esim. tsidovudiinin, valproiinihapon tai morfiinin) kanssa.

*In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että netupitantti estää BCRP-kuljettajaproteiinin effluksia. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole varmistettu.

*In vitro* -tiedot osoittavat netupitantin olevan P-gp:n estäjä. Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa netupitantti ei vaikuttanut P-gp:n substraatti digoksiinille altistukseen, ja se suurensi digoksiinin  $C_{max}$ -arvoa 1,09-kertaisesti [90 %:n luottamusväli 0,9–1,31]. Ei voida poissulkea, etteikö tämä vaikutus voi olla voimakkaampi ja siten kliinisesti merkittävä syöpäpotilailla, erityisesti niillä, joiden munuaisten toiminta on poikkeava. Siksi on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, kun netupitanttia annetaan samanaikaisesti digoksiinin tai muiden P-gp:n substraattien, kuten dabigatranin tai kolkisiinin, kanssa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa olla raskaana tai tulla raskaaksi netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien käytön aikana. Kaikille premenopausaalisille naisille on tehtävä raskaudesta ennen hoitoa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä yhden kuukauden ajan tällä lääkevalmisteella annettavan hoidon päättymisen jälkeen.

## Raskaus

### *Netupitantti*

Ei ole olemassa tietoja netupitantin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta mukaan lukien teratogeenisia vaikutuksia kaneilla ilman turvallisuusmarginaalia (ks. kohta 5.3).

### *Palonosetroni*

Ei ole olemassa tietoja palonosetronin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

## Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö palonosetroni tai netupitantti ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältäviä kapseleita ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Rintaruokinta on lopetettava tämän lääkevalmisteen käytön ajaksi sekä yhdeksi kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

## Hedelmällisyys

### *Netupitantti*

Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

### *Palonosetroni*

Rotilla tehdyssä kokeessa havaittiin siementiehyiden epiteelin rappeutumista (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävillä kapseleilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska valmiste saattaa aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta tai väsymystä, potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos tällaisia oireita ilmenee.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien annon yhteydessä raportoituja yleisiä haittavaikutuksia olivat päänsärky (3,6 %), ummetus (3,0 %) ja väsymys (1,2 %).

### Haittavaikutusten luettelo

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ),

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>
<i>Infektiot</i>			Virtsarakon tulehdus
<i>Veri ja imukudos</i>		Neutropenia	Leukopenia
		Leukosytoosi	Lymfosytoosi
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Ruokahalun heikentyminen	Hypokalemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Unettomuus	Akuutti psykoosi
			Mielialan muutokset
			Unihäiriöt
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Huimaus	Hypoestesia
			Uneliaisuus
<i>Silmät</i>			Sidekalvon tulehdus
			Näön hämärtyminen
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Pyörrytys	Tinnitus
<i>Sydän</i>		Eteis-kammiokatkos, 1. asteen	Arytmia
		Kardiomyopatia	2. asteen eteis-kammiokatkos
		Johtumishäiriö	Haarakatkos, vasen
		Takykardia	Haarakatkos, oikea
			Mitraaliläpän vajaatoiminta
			Sydänlihaksen iskemia
			Kammioisälyöntisyys
<i>Verisuonisto</i>		Hypertensio	Punoitus
			Hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Hikka	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus	Vatsan turvotus	Suun kuivuminen
		Vatsakipu	Nielemishäiriö
		Ripuli	Röyhtäily
		Ylävatsavaivat	Peräpukamat
		Ilmavaivat	Kielen kätteisyys
		Pahoinvointi	Oksentelu
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Hiustenlähtö	Eryteema
		Nokkosihottuma	Kutina
			Ihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Selkäkipu
			Raajojen kipu



<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Väsymys	Voimattomuus	Kuumuuden tunne
			Ei-sydänperäinen rintakipu
			Limaeritteen poikkeava maku
<i>Tutkimukset</i>		Maksan transaminaasi-arvojen kohoaminen	Veren bilirubiiniarvon kohoaminen
		Veren alkalisen fosfataasin arvon kohoaminen	Veren kreatiiniakinaasin arvon kohoaminen
		Veren kreatiniiniarvon kohoaminen	Veren kreatiiniakinaasin MB-arvon kohoaminen
		QT-ajan pidentyminen elektrokardiogrammissa	Veren urea-arvon kohoaminen
			ST-välin vajoama elektrokardiogrammissa
			Poikkeava ST-T-väli elektrokardiogrammissa
			Veren myoglobiiniarvon kohoaminen
			Neutrofiilimäärän kohoaminen
			Troponiiniarvon kohoaminen

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot viittaavat siihen, että haittavaikutusprofiili on yleisesti ottaen samanlainen kuin kliinisissä tutkimuksissa.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Netupitantti:*

Yleisiä haittavaikutuksia ei ole yhdistettävissä netupitanttiin, yhdistelmä lääkevalmisteen uuteen komponenttiin.

##### *Palonosetroni:*

Sairaalahoitoa vaativia ummetus- ja ulostekovettumatapauksia on raportoitu 0,75 mg:n palonosetroniannosten yhteydessä.

Suun kautta otettavan palonosetronin käytön yhteydessä on myös raportoitu silmien turvotusta, hengenahdistusta ja myalgiaa; näitä haittavaikutuksia ei ole havaittu tämän lääkevalmisteen kehityksen aikana. Kaikki nämä vaikutukset olivat melko harvinaisia.

Laskimonsisäisen palonosetronin käytöstä markkinoille tulon jälkeen on raportoitu hyvin harvinaisia anafylaksiatapauksia, anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden tapauksia ja sokkitapauksia. Oireita saattavat olla nokkosihottuma, kutina, angioedeema, alhainen verenpaine, puristava tunne kurkussa tai rinnassa, hengenahdistus ja tajunnan menetys.

Serotoniinioreyhtymää on raportoitu. Oireita saattavat olla vapina, agitaatio, hikoilu, myokloniset liikkeet, hypertonia ja kuume.

*Netupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmää sisältävä kapseli:*

Tämä lääkevalmiste saattaa sisältää jäämiä soijaperäisestä lesitiinistä. Tämän vuoksi maapähkinälle tai soijalle yliherkkiä potilaita on tarkkailtava huolellisesti allergisen reaktion varalta. Sen oireita saattavat olla nokkosihottuma, ihottuma, kutina, hengitys- tai nielemisvaikeudet, suun, kasvojen, huulten, kielen tai nielun turpoaminen ja joskus verenpaineen lasku.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Perustuen kokemukseen terveillä tutkittavilla, jotka saivat suun kautta 600 mg netupitanttia 1,50 mg palonosetronia yhdistelmänä, mahdollisia akuutteja yliannostuksen oireita ovat päänsärky, huimaus, ummetus, ahdistuneisuus, sydämentykytykset, euforinen olo ja alaraajojen kipu. Yliannostustapauksessa lääkevalmisteen käyttö keskeytetään, potilaalle annetaan yleistä, elintoimintoja tukevaa hoitoa ja potilasta tarkkaillaan. Netupitantin ja palonosetronin pahoinvointia estävän vaikutuksen vuoksi oksentamisen aikaansaaminen lääkevalmisteen avulla ei ehkä onnistu. Dialyysitutkimuksia ei ole tehty. Palonosetronin ja netupitantin suuren jakautumistilavuuden vuoksi dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas hoito yliannostukseen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit (5-HT<sub>3</sub>), ATC-koodi: A04AA55

#### Vaikutusmekanismi

Netupitantti on ihmisen substanssi P / neurokiniini 1 (NK<sub>1</sub>) -reseptorien selektiivinen antagonisti. Palonosetroni on 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonisti, jolla on voimakas taipumus sitoutua tähän reseptoriin ja vähäinen tai olematon taipumus sitoutua muihin reseptoreihin. Solunsalpaajat aiheuttavat pahoinvointia ja oksentelua stimuloimalla serotoniinin vapautumista ohutsuolen enterokromaffiinisoluista. Serotoniini aktivoi kiertäjähormonin afferenteissa sijaitsevia 5-HT<sub>3</sub>-reseptoreita, mikä käynnistää oksennusrefleksin.

Viiveellä esiintyvä pahoinvointi ja oksentelu on yhdistetty takykiniiniperheen neurokiniini 1 (NK<sub>1</sub>) -reseptorien (sijaitsee suurissa osissa keskus- ja ääreishermostoa) aktivaatioon substanssi P:n avulla. Netupitantin on *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa osoitettu estävän substanssi P -välitteisiä reaktioita.

Netupitantin osoitettiin läpäisevän veri-aivoesteen ja sitoutuvan NK<sub>1</sub>-reseptoreihin 92,5-prosenttisesti 6 tunnin jälkeen, 86,5-prosenttisesti 24 tunnin jälkeen, 85,0-prosenttisesti 48 tunnin jälkeen, 78,0-prosenttisesti 72 tunnin jälkeen ja 76,0-prosenttisesti 96 tunnin jälkeen 300 mg:n netupitanttiannoksen annosta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Akynzeo-valmisteen suun kautta annon yhdessä deksametasonin kanssa on kahdessa erillisessä keskeisessä tutkimuksessa osoitettu ehkäisevän akuuttia ja viiveellä esiintyvää pahoinvointia ja oksentelua, joka liittyy runsaasti ja kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaan solunsalpaajahoitoon.

*Runsaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskeva tutkimus (HEC-tutkimus)*  
 Kliinisessä, monikeskuksisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa, johon osallistui 694 potilasta, suun kautta annettujen netupitanttikerta-annosten ja suun kautta annetun palonosetronin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattiin suun kautta annettuun palonosetronikerta-annokseen syöpäpotilailla, jotka saivat sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa (mediaaniannos = 75 mg/m<sup>2</sup>). Akynzeo-valmisteen tehoa arvioitiin 135 potilaalla, jotka saivat kerta-annoksen suun kautta (300 mg netupitanttia ja 0,5 mg palonosetronia) ja 136 potilaalla, jotka saivat pelkästään 0,5 mg palonosetronia suun kautta.

Akynzeo-haaran ja palonosetroni 0,5 mg -haaran hoito-ohjelmat on esitetty alla olevassa taulukossa.

**Taulukko 2: Oraalinen pahoinvointia estävä hoito-ohjelma – HEC-tutkimus**

Hoito-ohjelma	Vuorokausi 1	Vuorokaudet 2–4
Akynzeo	Akynzeo (netupitantti 300 mg + palonosetroni 0,5 mg) Deksametasoni 12 mg	Deksametasoni 8 mg kerran vuorokaudessa
Palonosetroni	Palonosetroni 0,5 mg Deksametasoni 20 mg	Deksametasoni 8 mg kaksi kertaa vuorokaudessa

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli täydellisten vasteiden (ei pahoinvointia eikä apulääkitystä) osuus 120 tunnin (kokonaisjakso) sisällä runsaasti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon -aloittamisesta.

Alla olevassa taulukossa 3 on esitetty yhteenveto tämän tutkimuksen tärkeimmistä tuloksista.

**Taulukko 3: Hoitoryhmän ja ajanjakson mukaiset vasteosuudet sisplatiini-solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla**

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetroni 0,5 mg N = 136 %	p-arvo
<b>Ensisijainen päätetapahtuma</b>			
Täydellinen vaste Kokonaisjakso <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
<b>Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat</b>			
Täydellinen vaste Akuuttijakso <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Viivejakso <sup>†</sup>	90,4	80,1	0,018
<b>Ei pahoinvointia</b>			
Akuuttijakso	98,5	89,7	0,007
Viivejakso	91,9	80,1	0,006
Kokonaisjakso	91,1	76,5	0,001
<b>Ei merkittävää pahoinvointia</b>			
Akuuttijakso	98,5	93,4	0,050
Viivejakso	90,4	80,9	0,004

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetroni 0,5 mg N = 136 %	p-arvo
Kokonaisjakso	89,6	79,4	0,021

‡Akuuttijakso: 0–24 tuntia sisplatiinihoidosta.

†Viivejakso: 25–120 tuntia sisplatiinihoidosta.

§Kokonaisjakso: 0–120 tuntia sisplatiinihoidosta.

*Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskeva tutkimus (MEC-tutkimus)*

Monikeskuksisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, paremmuutta mittaavassa rinnakkaisstudiosuussa verrattiin suun kautta annettun Akynzeo-kerta-annoksen tehoa ja turvallisuutta suun kautta annettuun 0,5 mg:n palonosetronikerta-annokseen syöpäpotilailla, joiden oli määrä aloittaa ensimmäinen antrasykliini- ja syklofosfamidi-hoitosykli kiinteän, pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon. Tutkimuksen ajankohtana antrasykliiniä ja syklofosfamidia sisältäviä solunsalpaajahoitoja pidettiin kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavana. Tämänhetkissä ohjeissa näitä hoitoja pidetään runsaasti pahoinvointia aiheuttavina solunsalpaajina.

Kaikki potilaat saivat kerta-annoksen deksametasonia suun kautta.

**Taulukko 4: Oraalinen pahoinvointia estävä hoito-ohjelma – MEC-tutkimus**

Hoito-ohjelma	Vuorokausi 1	Vuorokaudet 2–3
Akynzeo	Akynzeo (netupitanti 300 mg + palonosetroni 0,5 mg) Deksametasoni 12 mg	Ei pahoinvointia estävää hoitoa
Palonosetroni	Palonosetroni 0,5 mg Deksametasoni 20 mg	Ei pahoinvointia estävää hoitoa

Ensimmäisen syklin saatuaan potilailla oli mahdollisuus osallistua monisykliseen jatko-osaan, jossa he saivat samaa hoitoa kuin ensimmäisessä syklissä. Toistuvien, peräkkäisten syklien lukumäärälle ei oltu asetettu potilaskohtaisia rajoituksia. Yhteensä 1 450 potilasta sai tutkimuslääkettä (Akynzeo n = 725, palonosetroni n = 725). Näistä potilaista 1 438 (98,8 %) sai ensimmäisen syklin kokonaan ja 1 286 (88,4 %) jatkoi hoitoa monisyklisessä jatko-osassa. Monisyklisessä jatko-osassa yhteensä 907 potilasta (62,3 %) jatkoi kokonaisten syklien saamista enintään kahdeksaan hoitosykliin asti. Yhteensä 724 potilasta (99,9 %) sai hoitoa syklofosfamidilla. Kaikki potilaat saivat lisähoitoa doksorubisiinilla (68,0 %) tai epirubisiinilla (32,0 %).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli täydellisten vasteiden osuus viivejaksona eli tuntien 25–120 aikana solunsalpaajahoidon antamisesta.

Alla olevassa taulukossa on esitetty yhteenveto tämän tutkimuksen tärkeimmistä tuloksista.

**Taulukko 5: Hoitoryhmän ja ajanjakson mukaiset vasteosuudet antrasykliini- ja syklofosfamidi-solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla – 1. sykli**

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroni 0,5 mg N = 725 %	p-arvo*
Ensisijainen päätetapahtuma			
Täydellinen vaste			
Viivejakso <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat			
Täydellinen vaste			
Akuuttijakso <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Kokonaisjakso <sup>§</sup>	74,3	66,6	0,001
Ei pahoinvointia -			
Akuuttijakso	90,9	87,3	0,025
Viivejakso	81,8	75,6	0,004
Kokonaisjakso	79,8	72,1	< 0,001
Ei merkittävää pahoinvointia			
Akuuttijakso	87,3	87,9	Ei merkitsevä
Viivejakso	76,9	71,3	0,014
Kokonaisjakso	74,6	69,1	0,020

\* p-arvo perustuu ikäryhmän ja maantieteellisen alueen mukaan ositettuun Cochran-Mantel-Haenszelin testiin.

<sup>‡</sup>Akuuttijakso: 0–24 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoitosta

<sup>†</sup>Viivejakso: 25–120 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoitosta

<sup>§</sup>Kokonaisjakso: 0–120 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoitosta

Potilaat jatkoivat monisyklisessä jatko-osassa enintään 7 ylimääräisen solunsalpaajahoitosyklin ajan. Akynzeo-valmisteen pahoinvointia estävä vaikutus säilyi toistuvien syklien aikana niillä potilailla, jotka jatkoivat hoitosykliden saamista.

Pahoinvoinnin ja oksentelun vaikutusta potilaiden jokapäiväiseen elämään arvioitiin FLIE-indeksillä (Functional Living Index–Emesis). Niiden potilaiden osuus, jotka eivät kokeneet minkäänlaista vaikutusta jokapäiväiseen elämään sekä pahoinvoinnin että oksentelun osalta, oli 6,3 % suurempi (p-arvo = 0,005) Akynzeo-ryhmässä (78,5 %) kuin palonosetroniryhmässä (72,1 %).

*Monisyklinen turvallisuustutkimus potilailla, jotka saivat joko runsaasti pahoinvointia aiheuttavaa tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa*

Erillisessä tutkimuksessa yhteensä 413 potilasta, jotka saivat solunsalpaajahoitoa (mukaan lukien karboplatiini-, sisplatiini-, oksaliplatiini- ja doksorubisiinihojelmat) ensimmäisessä tai toistuvissa sykleissä, satunnaistettiin saamaan joko Akynzeo-valmistetta (n = 309) tai aprepitanttia ja palonosetronia (n = 104). Turvallisuus ja teho säilyivät kaikkien syklien ajan.

## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Akynzeo-valmisteen käytöstä runsaasti pahoinvointia aiheuttavan sisplatiini-solunsalpaajahoidon ja kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon akuutin ja viiveellä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

#### *Netupitantti*

Netupitantin absoluuttista biologista hyötyosuutta koskevia tietoja ei ole saatavilla ihmisellä. Kahden laskimonsisäistä netupitanttia arvioineen tutkimuksen perusteella biologisen hyötyosuuden ihmisellä arvioidaan olevan yli 60 %.

Suun kautta annettuja kerta-annoksia arvioivissa tutkimuksissa netupitantti oli mitattavissa plasmassa 15 minuuttia – 3 tuntia annon jälkeen. Pitoisuudet plasmassa noudattivat ensimmäisen asteen imeytymisprosessia, ja ne saavuttivat  $C_{max}$ -arvon noin 5 tunnissa.  $C_{max}$ - ja AUC-muuttujat suurenevät 10–300 mg:n annoksilla enemmän kuin suhteessa annokseen.

Kun 82 terveelle koehenkilölle annettiin 300 mg:n kerta-annos netupitanttia suun kautta,  $C_{max}$ -arvo oli  $486 \pm 268$  ng/ml (keskiarvo  $\pm$  SD),  $T_{max}$ -arvon mediaani 5,25 tuntia ja AUC-arvo  $15\,032 \pm 6\,858$  h.ng/ml. Yhdistetyssä analyysissä naisten netupitantille altistus oli suurempaa kuin miehillä; naisten  $C_{max}$  oli 1,31 kertaa suurempi, AUC 1,02 kertaa suurempi ja puoliintumisaika 1,36 kertaa pidempi.

Netupitantin AUC<sub>0-∞</sub>- ja  $C_{max}$ -arvot suurenevät 1,1- ja 1,2-kertaisesti runsasrasvaisen aterian jälkeen.

#### *Palonosetroni*

Palonosetroni imeytyy tehokkaasti suun kautta annon jälkeen; absoluuttinen biologinen hyötyosuus on jopa 97 %. Kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksia suun kautta käyttämällä puskuroitua liuosta,  $C_{max}$ - ja AUC<sub>0-∞</sub>-arvot olivat suhteessa annokseen annosvälillä 3,0–80 mcg/kg.

Kun 36 terveelle koehenkilölle annettiin 0,5 mg:n kerta-annos palonosetronia,  $C_{max}$ -arvo oli  $0,81 \pm 1,66$  ng/ml (keskiarvo  $\pm$  SD) ja  $T_{max}$ -arvo  $5,1 \pm 1,7$  tuntia. Naispuolisten koehenkilöiden (n = 18) AUC-keskiarvo oli 35 % suurempi ja  $C_{max}$ -keskiarvo 26 % suurempi kuin miespuolisilla koehenkilöillä (n = 18). Kun 12 syöpäpotilaille annettiin 0,5 mg:n kerta-annos palonosetronia yksi tunti ennen solunsalpaajahoidoa,  $C_{max}$ -arvo oli  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml ja  $T_{max}$ -arvo  $5,1 \pm 5,9$  tuntia. Syöpäpotilaiden AUC oli 30 % suurempi kuin terveillä koehenkilöillä. Runsaasrasvainen ateria ei vaikuttanut suun kautta annetun palonosetronin  $C_{max}$ - ja AUC-arvoihin.

### Jakautuminen

#### *Netupitantti*

Netupitantin dispositiota arvioitiin kaksitilamallilla syöpäpotilaille suun kautta annetun 300 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Systeemisen puhdistuman mediaaniksi arvioitiin 20,5 l/h, ja keskustilan jakautumistilavuuden arvioitiin olevan suuri (486 l). Netupitantti ja kaksi sen päämetaboliiteista, M1 ja M3, sitoutuvat ihmisen plasman proteiineihin > 99-prosenttisesti 10–1 500 ng/ml:n pitoisuuksilla. Kolmas päämetaboliitti, M2, sitoutuu plasman proteiineihin  $\geq$  97-prosenttisesti.

#### *Palonosetroni*

Palonosetronin jakautumistilavuus on noin  $8,3 \pm 2,5$  l/kg. Noin 62 % palonosetronista sitoutuu plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

#### *Netupitantti*

Ihmisen plasmassa on havaittu kolme metaboliittia suun kautta annettujen vähintään 30 mg:n netupitanttiannosten jälkeen ( desmetyyli johdannainen M1, N-oksidi johdannainen M2 ja OH-

metyylijohtannainen M3). Metaboliatutkimuksissa *in vitro* on saatu viitteitä siitä, että CYP3A4, sekä vähäisemmässä määrin CYP2D6 ja CYP2C9, osallistuvat netupitantin metaboliaan. Keskimääräinen netupitantti/plasma-radioaktiivisuussuhde plasmassa vaihteli välillä 0,13–0,49 suun kautta annetun 300 mg:n netupitantti-kerta-annoksen annon jälkeisinä 96 tuntina. Suhde oli riippuvainen ajasta, ja se pieneni vähitellen, kun annosta oli kulunut yli 24 tuntia, mikä osoittaa netupitantin metaboloituvan nopeasti. M1-, M2- ja M3-metaboliittien  $C_{max}$ -arvot olivat 11 %, 47 % ja 16 % kanta-aineen arvosta. M2-metaboliitin AUC-arvo oli pienin suhteessa kanta-aineeseen (14 %); M1- ja M3-metaboliittien AUC-arvot olivat noin 29 % ja 33 % kanta-aineesta. Kaikkien kolmen metaboliitin (M1, M2, M3) osoitettiin farmakodynaamisessa eläinmallissa olevan farmakologisesti aktiivisia; M3 oli aktiivisin ja M2 vähiten aktiivinen.

#### *Palonosetroni*

Palonosetronilla on useita eliminaatioreittejä. Noin 50 % metaboloituu ja muuttuu kahdeksi päämetaboliitiksi: N-oksidi-palonosetroniksi ja 6-S-hydroksi-palonosetroniksi. Kummallakin näistä metaboliiteista on alle 1 % palonosetronin 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonistivaikutuksesta. Metaboliatutkimuksissa *in vitro* on saatu viitteitä siitä, että CYP2D6, sekä vähäisemmässä määrin CYP3A4 ja CYP1A2, osallistuvat palonosetronin metaboliaan. Kliiniset farmakokineettiset parametrit eivät kuitenkaan eroa merkittävästi CYP2D6-substraattien heikkojen ja voimakkaiden metaboloijien välillä.

#### Eliminaatio

##### *Netupitantti*

Akynzeo-kerta-annoksen annon jälkeen netupitantti eliminoituu elimistöstä multi-eksponentiaalisella tavalla. Ilmeinen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on syöpäpotilailla noin 88 tuntia. Munuaispuhdistuma ei ole merkittävä eliminaatioreitti netupitantille tai sen metaboliiteille. Keskimäärin alle 1 % suun kautta annetusta netupitanttiannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Radioaktiivisesta annoksesta 3,95 % erittyi virtsaan ja 70,7 % ulosteeseen. Noin puolet suun kautta [14C]-netupitanttina annetusta radioaktiivisuudesta poistui virtsan ja ulosteen mukana 120 tunnin sisällä annosta. Kumpaakin eliminaatioreittiä käyttämällä täydellinen eliminaatio arvioitiin saavutetun päivänä 29–30 netupitantin annon jälkeen.

##### *Palonosetroni*

Kuudelle terveelle koehenkilölle suun kautta annetun 0,75 mg:n [14C]-palonosetroni-kerta-annoksen radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan 85–93 % ja ulosteeseen 5–8 %. Virtsaan erittyneen muuttumattoman palonosetronin määrä vastasi noin 40 % annetusta annoksesta. Palonosetronin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 0,5 mg:n palonosetronikapseli, oli  $37 \pm 12$  tuntia (keskiarvo  $\pm$  SD). Syöpäpotilailla  $t_{1/2}$  oli  $48 \pm 19$  tuntia. Terveille koehenkilöille annetun noin 0,75 mg:n laskimonsisäisen palonosetroni-kerta-annoksen jälkeen palonosetronin kokonaispuhdistuma elimistöstä oli  $160 \pm 35$  ml/h/kg (keskiarvo  $\pm$  SD) ja munuaispuhdistuma  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

#### Erityisryhmät

##### Maksan vajaatoiminta

##### *Netupitantti*

Netupitantin enimmäispitoisuus ja kokonaisaltistus netupitantille olivat suurempia koehenkilöillä, jotka sairastivat lievää ( $n = 8$ ), keskivaikeaa ( $n = 8$ ) ja vaikeaa ( $n = 2$ ) maksan vajaatoimintaa, kuin terveillä verrokeilla. Joskin yksilöllinen vaihtelu oli suurta sekä maksan vajaatoimintaa sairastavilla että terveillä koehenkilöillä. Netupitantille altistus ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  ja  $AUC_{0-\infty}$ ) oli terveisiin koehenkilöihin verrattuna 11 %, 28 % ja 19 % suurempaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 70 %, 88 % ja 143 % suurempaa keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa ( $\geq 9$  Child-Pugh-pistettä) sairastavia potilaita koskevat tiedot ovat rajallisia.

### *Palonosetroni*

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin kokonaispuhdistumaan elimistöä verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, vaikka palonosetronin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ja keskimääräinen systeeminen altistus onkin suurempi näillä potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

### *Netupitantti*

Erityisiä tutkimuksia netupitantin arvioimiseksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty. ADME-tutkimuksessa alle 5 % kaikesta netupitanttiin liittyvästä aineesta erittyi virtsaan, ja alle 1 % netupitanttiannoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana. Näin ollen netupitantin tai sen metaboliittien mahdollinen kumuloituminen kerta-annoksen jälkeen on merkityksetöntä. Lisäksi populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu vastaavuussuhdetta farmakokineettisten parametrien ja munuaisten toimintahäiriöiden markkerien välillä.

### *Palonosetroni*

Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin farmakokineettisiin parametreihin. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla systeeminen kokonaisaltistus laskimonsisäiselle palonosetronille suureni noin 28 %:lla terveisiin koehenkilöihin nähden. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma ( $CL_{CR}$ ) oli pienentynyt, myös palonosetronin puhdistuma oli pienentynyt, mutta tämä pienentymä ei muuttanut palonosetronille altistusta merkittävästi.

Näin ollen Akynzeo-valmistetta voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ilman, että annosta tarvitsee muuttaa.

Netupitanttia ja palonosetronia ei kumpaakaan ole arvioitu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Palonosetroni

Haittoja on koe-eläimissä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Konventionaalisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että palonosetroni saattaa erittäin suurina pitoisuuksina estää kammiodepolarisaatioon ja -repolarisaatioon osallistuvia ionikanavia ja pidentää aktiopotentiaalin kestoa. Palonosetroniin yhdistettiin siementiehyiden epiteelin rappeutumista rotilla tehdyn yhden kuukauden pituisen toistuvien oraalisten annosten toksisuutta arvioineen tutkimuksen jälkeen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeista saadut istukan läpäisyä koskevat tiedot ovat rajallisia (ks. kohta 4.6). Palonosetroni ei ole mutageeninen. Suuret palonosetroniannokset (kunkin annoksen aiheuttama altistus oli vähintään 15-kertainen ihmisen terapeuttiseen altistukseen verrattuna), joita annettiin päivittäin kahden vuoden ajan, lisäsivät maksakasvaimien, endokriinisten kasvaimien (kilpirauhasessa, aivolisäkkeessä, haimassa, lisämunuaisytimessä) ja ihokasvaimien esiintyvyyttä rotilla, mutta ei hiirillä. Taustalla olevia mekanismeja ei tunneta täysin, mutta koska käytetyt annokset olivat suuria ja koska lääkevalmiste on tarkoitettu annettavaksi ihmiselle kerta-annoksina, näitä löydöksiä ei pidetä kliinisen käytön kannalta oleellisina.

### Netupitantti ja netupitantin ja palonosetronin yhdistelmä

Farmakologista turvallisuutta sekä yksittäisen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa konventionaalisissa tutkimuksissa haittoja on todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Rotilla ja koirilla on havaittu fosfolipidoosia (makrofagien



muuttumista vaahtosoluiksi) toistuvien netupitanttiannosten jälkeen. Vaikutus hävisi kokonaan tai osittain palautumisjakson jälkeen. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Konventionaalisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että netupitantti ja sen metaboliitit sekä netupitantin ja palonosetronin yhdistelmä saattavat erittäin suurina pitoisuuksina estää kammiodepolarisaation ja -repolarisaation osallistuvia ionikanavia ja pidentää aktiopotentiaalin kestoa. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa netupitantilla ei ole havaittu olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Kaneilla, joille annettiin netupitanttia 10 mg/kg/vrk ja tätä suurempia annoksia organogeneesin aikana, havaittiin tavallista enemmän sikiön raajojen ja kypälien asennon poikkeavuuksia, rintalastan luiden yhteen kasvamista ja ylilukuisen keuhkolohkon ageneesia. Kaneilla tehdyssä annosaluetta arvioivassa pilottitutkimuksessa havaittiin suulakihalkioita, mikroftalmiaa ja afakiaa yhden poikueen neljällä sikiöllä 30 mg/kg/vrk-annosryhmässä. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta. Istukan läpäisyä ja imetystä koskevia tietoja netupitantilla tehdyistä eläinkokeista ei ole saatavilla. Netupitantti ei ole mutageeninen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kovan kapselin sisältö

##### *Netupitanttitabletit*

Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Sakkarosilauriinihappoesterit  
Povidoni K-30  
Kroskarmelloosinatrium  
Kolloidinen vesipitoinen piidioksidi  
Natriumstearyyliifumaraatti  
Magnesiumstearaatti

##### *Pehmeät palonosetronikapselit*

#### Pehmeän kapselin sisältö

Glyserolimonokaprylokaproaatti (tyyppi I)  
Glyseroli  
Polyglyseryylioleaatti  
Puhdistettu vesi  
Butyylihydroksianisoli (E320)

#### Pehmeän kapselin kuori

Liivate  
Glyseroli  
Sorbitoli (E420)  
1,4-sorbitaani  
Titaanidioksidi (E171)

#### Kovan kapselin kuori

Liivate  
Titaanidioksidi (E171)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Punainen rautaoksidi (E172)

##### *Painomuste*

Sellakka (pintakäsittelyaine, osittain esterifioitu)  
Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli (E1520)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus.

Pakkauskoko: Yksi kova kapseli tai 4 x 1 kovaa kapselia sisältävä rei'itetty yksittäispakattu läpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlanti.

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. toukokuuta 2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Akynzeo 235 mg/0,25 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 235 mg fosnetupitanttia (kloridihydrokloridina), joka vastaa 197,5 mg netupitanttia, sekä 0,25 mg palonosetronia (hydrokloridina).

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 4,7 mg fosnetupitanttia, joka vastaa 3,95 mg netupitanttia, sekä 0,005 mg palonosetronia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää noin 24,8 mg natriumia.

Jos se saatetaan käyttökuntoon ja laimennetaan 9 mg/ml:n (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektionesteellä, lopullinen liuos sisältää noin 202 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, amorfinen jauhe.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Akynzeo on tarkoitettu aikuisille:

- Runsaasti pahoinvointia aiheuttavan sisplatiini-solunsalpaajahoidon akuutin ja viiveellä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn.
- Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon akuutin ja viiveellä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun annos on 235 mg/0,25 mg (yhden jauhetta sisältävän injektiopullon sisältö, käyttökuntoon saatettuna ja laimennettuna), ja se annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona noin 30 minuuttia ennen kunkin solunsalpaajahoidon alkamista (ks. kohta 6.6). Infuusion päätyttyä infuusioletku pitää huuhdella samalla kantajaliuoksella, jotta potilas saa varmasti koko lääkevalmisteannoksen.

Suun kautta annettavan deksametasonin suositeltua annosta tulee pienentää noin 50 %:lla yhtäaikaishoitoannostelussa fosnetupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.5 ja kliinisten tutkimusten anto-ohjelma kohdassa 5.1).

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäiden potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa, kun tätä lääkevalmistetta käytetään yli 75-vuotiaille potilaille, valmisteen vaikuttavien aineiden pitkän puoliintumisajan ja tätä ikäryhmää koskevan rajallisen kokemuksen vuoksi.

### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisenä potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Netupitantin munuaisten kautta erittyminen on vähäistä. Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin farmakokineettisiin parametreihin. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla systeeminen kokonaisaltistus laskimonsisäiselle palonosetronille suureni noin 28 %:lla terveisiin koehenkilöihin nähden. Palonosetronin tai netupitantin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus. Fosnetupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla ei ole saatavilla tietoa. Käyttöä näille potilaille on siksi vältettävä.

### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (5–8 Child-Pugh-pistettä). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa ( $\geq 9$  Child-Pugh-pistettä) sairastavia potilaita koskevat tiedot ovat rajallisia. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, sillä tällaiseen käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt netupitantille altistus (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Akynzeo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 1 kuukauden – alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

Tämä lääkevalmiste annetaan laskimoon. Laskimoon antaminen on suositeltavaa tehdä 30 minuutin kestoisena jatkuvana infuusiona (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Ummetus

Koska palonosetroni saattaa pidentää paksusuolen sisällön läpikulku-aikaa, potilaita, jotka ovat aiemmin kärsineet ummuksesta tai joilla havaitaan subakuutin suolentukkeuman merkkejä, tulee tarkkailla annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

### Serotoniinioireyhtymä

Serotoniinioireyhtymää on raportoitu 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien käytön yhteydessä joko yksinään tai yhdistelmäkäytössä muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (mukaan lukien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien [SSRI-lääkkeiden] ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton

estäjien [SNRI-lääkkeiden]) kanssa. Potilaiden asianmukainen tarkkailu serotoniini-oireyhtymän kaltaisten oireiden varalta on suositeltavaa (ks. kohta 4.8).

### QT-ajan pidentyminen

Terveillä mies- ja naiskoehenkilöillä suoritettiin EKG-tutkimus, jossa koehenkilöt saivat suun kautta joko 200 mg netupitanttia ja 0,5 mg palonosetronia tai 600 mg netupitanttia ja 1,5 mg palonosetronia. Tutkimuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia EKG-parametreihin: Suurin lumelääkkeen ja lähtötilanteen mukaan korjattu QTc-ajan piste-estimaatti oli 7,0 ms (yksitahoinen ylempi 95 %:n luottamusvälin päätepiste 8,8 ms), joka havaittiin 16 tuntia supratherapeuttisten annosten (600 mg netupitanttia ja 1,5 mg palonosetronia) antamisen jälkeen. Lumelääkkeen ja lähtötilanteen mukaan korjatun QTc-ajan ylempi 95 %:n luottamusvälin päätepiste oli jatkuvasti 10 ms:n sisällä tutkimuslääkevalmisteen annon jälkeisten 2 vuorokauden aikana.

Koska netupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmä sisältää 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonistin, varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa tai potilaille, joilla on tai joille voi suurella todennäköisyydellä kehittyä QT-ajan pidentyminen. Jälkimmäisiin potilaisiin kuuluvat ne, joilla on aiemmin ollut tai joiden perheessä on esiintynyt QT-ajan pidentymistä, elektrolyyttihäiriöitä, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, bradyarytmiaa tai johtumishäiriöitä, sekä potilaat, jotka ottavat rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkevalmisteita, jotka voivat johtaa QT-ajan pidentymiseen tai elektrolyyttihäiriöihin. Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen valmisteen antoa.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn solunsalpaajahoidon jälkeisinä päivinä, ellei pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy liity toisen solunsalpaajahoidon antoon.

Valmistetta ei myöskään pidä käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon solunsalpaajahoidon jälkeen.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, sillä tätä potilasryhmää koskevat tiedot ovat rajallisia.

Tätä lääkevalmistetta tulee myös käyttää varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti suun kautta annettavia vaikuttavia aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja joiden hoitoalue+ on kapea (ks. kohta 4.5).

### Solunsalpaajat, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja

Netupitantti on kohtalainen CYP3A4:n estäjä, ja se saattaa lisätä altistusta solunsalpaajille, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja, kuten doetakselille (ks. kohta 4.5). Tämän vuoksi potilaita tulee tarkkailla lisääntyneen CYP3A4:n substraatteina toimivien solunsalpaajien, kuten irinotekaanin, aiheuttaman toksisuuden varalta. Netupitantti saattaa myös vaikuttaa sellaisten solunsalpaajien tehoon, jotka aktivoituvat CYP3A4-välitteisen metabolian avulla.

### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 24,8 mg natriumia per injektio-pullo, mikä vastaa 1,24 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Jos se saatetaan käyttökuntoon ja laimennetaan 9 mg/ml:n (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektionesteellä, lopullinen liuos sisältää noin 202 mg natriumia per annos, mikä vastaa 10,1 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Laskimoon annettaessa fosnetupitantti muuntuu nopeasti netupitantiksi. Fosnetupitantin laskimoon annon jälkeisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa esiintyy todennäköisesti niiden vaikuttavien aineiden kanssa, joilla on yhteisvaikutuksia suun kautta annettavan netupitantin kanssa. Seuraavat tiedot perustuvat suun kautta annettavalla netupitantilla tehtyihin ja laskimoon annettavalla fosnetupitantilla tehtyihin tutkimuksiin.

Netupitantti eliminoituu ihmisellä pääasiassa maksan kautta CYP3A4-välitteisesti sekä vähäisemmässä määrin munuaisten kautta. Ihmiselle 300 mg:n annoksena annettuna netupitantti on CYP3A4:n substraatti ja kohtalainen estäjä. Palonosetroni poistuu elimistöstä sekä munuaisten kautta erittymällä että metaboliareittien kautta usean CYP-entsyymin välityksellä. Palonosetroni metaboloituu pääasiassa CYP2D6-välitteisesti sekä vähäisemmässä määrin CYP3A4- ja CYP1A2-isoentsyymien välityksellä. *In vitro* -tutkimusten perusteella palonosetroni ei kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina estä tai indusoi sytokromi P450 -isoentsyymiä.

### Suun kautta annettavan netupitantin ja suun kautta annettavan palonosetronin yhteisvaikutukset

Suun kautta annettavan netupitantin ja suun kautta annettavan palonosetronin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

### Yhteisvaikutukset CYP3A4:n substraattien kanssa

#### *Deksametasoni*

Netupitantin anto 300 mg:n kerta-annoksena suun kautta tai fosnetupitantin anto 235 mg:n kerta-annoksena laskimoon deksametasonihoito-ohjelman (20 mg vuorokautena 1, minkä jälkeen 8 mg kaksi kertaa päivässä vuorokausina 2–4) aikana lisäsi deksametasonille altistusta merkittävästi aika- ja annosriippuvaisella tavalla. Samanaikainen 300 mg:n netupitanttiannos tai 235 mg:n fosnetupitanttiannos suurensi 2,4-kertaisesti deksametasonin  $AUC_{84-\infty}$ -arvoa (vrk 4). Netupitantin farmakokineettinen profiili ei muuttunut samanaikaisessa annossa deksametasonin kanssa. Suun kautta annettavaa deksametasoniannosta tulee pienentää noin 50 %:lla samanaikaisessa annossa fosnetupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.2).

#### *Solunsalpaajat (dosetakseli, etoposidi, syklofosfamidi)*

Dosetakselille altistus suureni 37 %:lla ja etoposidille altistus 21 %:lla samanaikaisessa annossa netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien kanssa. Syklofosfamidille altistuksessa ei havaittu johdonmukaista vaikutusta samanaikaisen netupitantin annon jälkeen.

#### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet*

Kun netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältäviä kapseleita annettiin samanaikaisesti suun kautta annettujen 60 µg:n etinyyliestradioli-kerta-annoksen ja 300 µg:n levonorgestreeli-kerta-annoksen kanssa, etinyyliestradiolin AUC-arvo ei muuttunut merkittävästi ja levonorgestreelin AUC-arvo suureni 1,4-kertaisesti. Kliinisesti merkittävät vaikutukset hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoon ovat epätodennäköisiä. Netupitantin ja palonosetronin farmakokinetiikassa ei havaittu olennaisia muutoksia.

#### *Erytromysiini ja midatsolaami*

Samanaikaisessa annossa suun kautta annettavan netupitantin kanssa erytromysiinille altistus suureni noin 1,3-kertaisesti ja midatsolaamille altistus noin 2,4-kertaisesti. Näitä vaikutuksia ei pidetty kliinisesti merkittävinä. Samanaikaisesti annettu midatsolaami tai erytromysiini eivät muuttaneet netupitantin farmakokineettistä profiilia. Midatsolaamin tai muiden CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien bentsodiatsepiinien (alpratsolaami, triatsolaami) suurentuneesta pitoisuudesta plasmassa mahdollisesti aiheutuvat vaikutukset tulee ottaa huomioon, kun näitä vaikuttavia aineita annetaan samanaikaisesti netupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän kanssa.

## Serotonergiset lääkevalmisteet (esim. SSRI- ja SNRI-lääkkeet)

Serotoniinireseptoriryhmää on raportoitu 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien ja muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (mukaan lukien SSRI-lääkkeiden, kuten fluoksetiinin, paroksetiinin, sertraliinin, fluvoksamiinin, sitalopraamin tai essitalopraamin, ja SNRI-lääkkeiden, kuten venlafaksiinin tai duloksetiinin) samanaikaisen käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

## Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Akynzeo-valmisteen farmakokinetiikkaan

Netupitantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä; samanaikaisesti annetut lääkevalmisteet, jotka estävät tai indusoivat CYP3A4:n toimintaa, voivat siksi vaikuttaa netupitantin pitoisuuteen plasmassa. Varovaisuutta tulee näin ollen noudattaa samanaikaisessa annossa voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) kanssa, ja samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden (esim. rifampisiinin) kanssa tulee välttää. Lääkevalmistetta tulee myös käyttää varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti suun kautta annettavia vaikuttavia aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja joiden terapeuttinen alue on kapea, kuten siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi, alfentaniili, diergotamiini, ergotamiini, fentanyl ja kinidiini

## Ketokonatsolin ja rifampisiinin vaikutukset

CYP3A4:n estäjä ketokonatsolin anto suun kautta annettavan netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien kanssa suurensi netupitantin AUC-arvoa 1,8-kertaisesti ja C<sub>max</sub>-arvoa 1,3-kertaisesti verrattuna Akynzeo-valmisteen antoon yksinään. Ketokonatsolin samanaikainen anto ei vaikuttanut palonosetronin farmakokinetiikkaan. CYP3A4:n indusoija rifampisiinin anto suun kautta annettavan Akynzeo-valmisteen kanssa pienensi netupitantin AUC-arvoa 5,2-kertaisesti ja C<sub>max</sub>-arvoa 2,6-kertaisesti. Rifampisiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut palonosetronin farmakokinetiikkaan. Varovaisuutta tulee näin ollen noudattaa samanaikaisessa annossa voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) kanssa, ja samanaikaista antoa voimakkaiden indusoiden (esim. rifampisiin) kanssa tulee välttää.

## Muut yhteisvaikutukset

Fosnetupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävän valmisteen (kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos) ja P-gp:n substraatteina toimivien lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. Netupitantti ei ole P-gp:n substraatti. Digoksiinin farmakokinetiikassa ei havaittu muutoksia, kun netupitanttia annettiin 12 vuorokauden pituisen digoksiinihoidon vuorokautena 8.

On epätodennäköistä, että fosnetupitantti, netupitantti ja sen metaboliitit estävät effluksikuljettajaproteiini BCPR:ää; mahdollisen eston kliininen merkitys on myös vähäinen.

*In vitro* -tiedot osoittavat fosnetupitantin estävän UGT2B7:ää/UGT2B15:tä ja netupitantin estävän UGT2B7:ää. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole varmistettu. Varovaisuutta siis suositellaan, kun netupitanttia ja fosnetupitanttia käytetään samanaikaisesti UGT2B7-entsyymien suun kautta annettavan substraatin (esim. tsidovudiinin, valproiinihapon tai morfiinin) kanssa.

*In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että netupitantti estää BCRP-kuljettajaproteiinin effluksia. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole varmistettu.

*In vitro* -tiedot osoittavat netupitantin olevan P-gp:n estäjä. Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa netupitantti ei vaikuttanut P-gp:n substraatti digoksiinille altistukseen, ja se suurensi digoksiinin C<sub>max</sub>-arvoa 1,09-kertaisesti [90 %:n luottamusväli 0,9–1,31]. Ei voida poissulkea, etteikö tämä vaikutus voi olla voimakkaampi ja siten kliinisesti merkittävä syöpäpotilailla, erityisesti niillä, joiden munuaisten toiminta on poikkeava. Siksi on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, kun netupitanttia annetaan samanaikaisesti digoksiinin tai muiden P-gp:n substraattien, kuten dabigatranin tai kolkisiinin, kanssa.

## Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Akynzeo sisältää 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonistia palonosetronia, joka voi lisätä QT-ajan pidentymistä. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien

lääkevalmisteiden, mm. levofloksasiinin, amitriptyliinin, alfutsosiinin, atsitromysiinin ja arseenitrioksidin, kanssa (ks. kohta 4.4).

Lisäksi suositellaan varovaisuutta, jos fosnetupitanttia/palonosetronia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypokalemiaa, esimerkiksi ampisilliini, albuteroli, terbutaliini, furosemidi ja tiatsidit, tai sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa, esimerkiksi beetasalpaajat, verapamiili, diltiatsemi, digitalis ja rytmihäiriölääkkeet.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa olla raskaana tai tulla raskaaksi fosnetupitantin ja palonosetronin yhdistelmän (kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos) käytön aikana. Kaikille premenopausaalisille naisille on tehtävä raskaustesti ennen hoitoa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan tällä lääkevalmisteella annettavan hoidon päättymisen jälkeen.

##### Raskaus

###### *Fosnetupitantti*

Ei ole olemassa tietoja fosnetupitantin tai netupitantin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta mukaan lukien teratogeenisia vaikutuksia kaneilla ilman turvallisuusmarginaalia (ks. kohta 5.3).

###### *Palonosetroni*

Ei ole olemassa tietoja palonosetronin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Akynzeo on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö palonosetroni tai netupitantti ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Akynzeoa ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Rintaruokinta on lopetettava tämän lääkevalmisteiden käytön ajaksi sekä yhdeksi kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

##### Hedelmällisyys

###### *Fosnetupitantti*

Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

###### *Palonosetroni*

Rotilla tehdyssä kokeessa havaittiin siementiehyiden epiteelin rappeutumista (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Akynzeo-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska valmiste saattaa aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta tai väsymystä, potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos tällaisia oireita ilmenee.



## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Akynzeo-hoidon yhteydessä raportoituja yleisiä haittavaikutuksia olivat päänsärky (3,6 %), ummetus (3,0 %) ja väsymys (1,2 %). Mikään näistä haittavaikutuksista ei ollut vakava.

### Haittavaikutusten luettelo

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ),

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>
<i>Infektiot</i>			Virtsarakon tulehdus
<i>Veri ja imukudos</i>		Neutropenia	Leukopenia
		Leukosytoosi	Lymfosytoosi
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Ruokahalun heikentyminen	Hypokalemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Unettomuus	Akuutti psykoosi
			Mielialan muutokset
			Unihäiriöt
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Huimaus	Hypoestesia
			Uneliaisuus
<i>Silmät</i>			Sidekalvon tulehdus
			Näön hämärtyminen
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Pyörrytys	Tinnitus
<i>Sydän</i>		Eteis-kammiokatkos, 1. asteen	Arytmia
		Kardiomyopatia	2. asteen eteis-kammiokatkos
		Johtumishäiriö	Haarakatkos, vasen
		Takykardia	Haarakatkos, oikea
			Mitraaliläpän vajaatoiminta
			Sydänlihaksen iskemia
			Kammiolisälyöntisyys
<i>Verisuonisto</i>		Hypertensio	Punoitus
			Hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Hikka	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus	Vatsan turvotus	Suun kuivuminen
		Vatsakipu	Nielemishäiriö
		Ripuli	Röyhtäily
		Ylävatsavaivat	Peräpukamat
		Ilmavaivat	Kielen kätteisyys
		Pahoinvointi	Oksentelu
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Hiustenlähtö	Eryteema
		Nokkosihottuma	Kutina
			Ihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Selkäkipu
			Raajojen kipu

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Väsymys	Voimattomuus	Kuumuuden tunne
			Ei-sydänperäinen rintakipu
			Limaeritteen poikkeava maku
<i>Tutkimukset</i>		Maksan transaminaasi-arvojen kohoaminen	Veren bilirubiiniarvon kohoaminen
		Veren alkalisen fosfataasin arvon kohoaminen	Veren kreatiiniakinaasin arvon kohoaminen
		Veren kreatiniiniarvon kohoaminen	Veren kreatiiniakinaasin MB-arvon kohoaminen
		QT-ajan pidentyminen elektrokardiogrammissa	Veren urea-arvon kohoaminen
			ST-välin vajoama elektrokardiogrammissa
			Poikkeava ST-T-väli elektrokardiogrammissa
			Veren myoglobiiniarvon kohoaminen
			Neutrofiilimäärän kohoaminen
			Troponiiniarvon kohoaminen

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot viittaavat siihen, että haittavaikutusprofiili on yleisesti ottaen samanlainen kuin kliinisissä tutkimuksissa.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Netupitanti:*

Yleisiä haittavaikutuksia ei ole yhdistettävissä netupitantiin, yhdistelmä lääkevalmisteen uuteen komponenttiin.

##### *Palonosetroni:*

Sairaalahoitoa vaativia ummetus- ja ulostekovettumatapauksia on raportoitu 0,75 mg:n palonosetroniannosten yhteydessä.

Suun kautta otettavan palonosetronin käytön yhteydessä on myös raportoitu silmien turvotusta, hengenahdistusta ja myalgiaa; näitä haittavaikutuksia ei ole havaittu netupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän kehityksen aikana. Kaikki nämä vaikutukset olivat melko harvinaisia.

Laskimonsisäisen palonosetronin käytöstä markkinoille tulon jälkeen on raportoitu hyvin harvinaisia anafylaksiatapauksia, anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden tapauksia ja sokkitapauksia. Oireita saattavat olla nokkosihottuma, kutina, angioedeema, matala verenpaine, puristava tunne kurkussa tai rinnassa, hengenahdistus, tajunnan menetys.

Serotoniinioreyhtymää on raportoitu pelkän palonosetronin käytön yhteydessä. Oireita saattavat olla vapina, agitaatio, hikoilu, myokloniset liikkeet, hypertonia ja kuume.

Akynzeo 235 mg/0,25 mg -valmisteeseen (kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos) havaittu turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin Akynzeo 300 mg/0,5 mg kovien kapselien.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Perustuen kokemukseen perustuen terveillä tutkittavilla, jotka saivat suun kautta 600 mg netupitantia ja 1,50 mg palonosetronia yhdistelmänä, mahdollisia akuutteja yliannostuksen oireita ovat päänsärky, huimaus, ummetus, ahdistuneisuus, sydämentykytys, euforinen olo ja alaraajojen kipu.

Yliannostustapauksessa lääkevalmisteen käyttö keskeytetään, potilaalle annetaan yleistä, elintoimintoja tukevaa hoitoa ja potilasta tarkkaillaan. Netupitantin ja palonosetronin pahoinvointia estävän vaikutuksen vuoksi oksentamisen aikaansaaminen lääkevalmisteen avulla ei ehkä onnistu. Dialyysitutkimuksia ei ole tehty. Palonosetronin ja netupitantin suuren jakautumistilavuuden vuoksi dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas hoito yliannostukseen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit (5-HT<sub>3</sub>), ATC-koodi: A04AA55

#### Vaikutusmekanismi

Netupitanti on ihmisen substanssi P / neurokiniini 1 (NK<sub>1</sub>) -reseptorien selektiivinen antagonisti.

Fosnetupitanti on netupitantin esimuoto, joka laskimoon annettaessa muuntuu nopeasti netupitantiksi (ks. kohta 5.2).

Palonosetroni on 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonisti, jolla on voimakas taipumus sitoutua tähän reseptoriin ja vähäinen tai olematon taipumus sitoutua muihin reseptoreihin. Solunsalpaajat aiheuttavat pahoinvointia ja oksentelua stimuloimalla serotoniinin vapautumista ohutsuolen enterokromaffiinisoluista. Serotoniini aktivoi kiertäjähäermon afferenteissa sijaitsevia 5-HT<sub>3</sub>-reseptoreita, mikä käynnistää oksennusrefleksin.

Viiveellä esiintyvä pahoinvointi ja oksentelu on yhdistetty takykiniiniperheen neurokiniini 1 (NK<sub>1</sub>) -reseptorien (sijaitsee suurissa osissa keskus- ja ääreishermostoa) aktivaatioon substanssi P:n avulla. Netupitantin on *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa osoitettu estävän substanssi P -välitteisiä reaktioita.

Netupitantin osoitettiin läpäisevän veri-aivoesteen ja sitoutuvan NK<sub>1</sub>-reseptoreihin 92,5-prosenttisesti 6 tunnin jälkeen, 86,5-prosenttisesti 24 tunnin jälkeen, 85,0-prosenttisesti 48 tunnin jälkeen, 78,0-prosenttisesti 72 tunnin jälkeen ja 76,0-prosenttisesti 96 tunnin jälkeen 300 mg:n netupitanttiannoksen annosta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Akynzeo-valmisteen suun kautta annon yhdessä deksametasonin kanssa on kahdessa erillisessä keskeisessä tutkimuksessa osoitettu ehkäisevän akuuttia ja viiveellä esiintyvää pahoinvointia ja oksentelua, joka liittyy runsaasti ja kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaan solunsalpaajahoitoon.

*Runsaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskeva tutkimus (HEC-tutkimus)*  
 Kliinisessä, monikeskuksisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa, johon osallistui 694 potilasta, suun kautta annettujen netupitanttikerta-annosten ja suun kautta annetun palonosetronin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattiin suun kautta annettuun palonosetronikerta-annokseen syöpäpotilailla, jotka saivat sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa (mediaaniannos = 75 mg/m<sup>2</sup>). Akynzeo-valmisteen tehoa arvioitiin 135 potilaalla, jotka saivat kerta-annoksen suun kautta (300 mg netupitanttia ja 0,5 mg palonosetronia) ja 136 potilaalla, jotka saivat pelkästään 0,5 mg palonosetronia suun kautta.

Akynzeo-haaran ja palonosetroni 0,5 mg -haaran hoito-ohjelmat on esitetty alla olevassa taulukossa 2.

**Taulukko 2: Oraalinen pahoinvointia estävä hoito-ohjelma – HEC-tutkimus**

Hoito-ohjelma	Vuorokausi 1	Vuorokaudet 2–4
Akynzeo	Akynzeo (netupitantti 300 mg + palonosetroni 0,5 mg) Deksametasoni 12 mg	Deksametasoni 8 mg kerran vuorokaudessa
Palonosetroni	Palonosetroni 0,5 mg Deksametasoni 20 mg	Deksametasoni 8 mg kaksi kertaa vuorokaudessa

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli täydellisten vasteiden (ei pahoinvointia eikä apulääkitystä) osuus 120 tunnin (kokonaisjakso) sisällä runsaasti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon -aloittamisesta.

Alla olevassa taulukossa 3 on esitetty yhteenveto tämän tutkimuksen tärkeimmistä tuloksista.

**Taulukko 3: Hoitoryhmän ja ajanjakson mukaiset vasteosuudet sisplatiini-solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla**

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetroni 0,5 mg N = 136 %	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma			
Täydellinen vaste Kokonaisjakso <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat			
Täydellinen vaste Akuuttijakso <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Viivejakso <sup>†</sup>	90,4	80,1	0,018
Ei pahoinvointia			
Akuuttijakso	98,5	89,7	0,007
Viivejakso	91,9	80,1	0,006
Kokonaisjakso	91,1	76,5	0,001
Ei merkittävää pahoinvointia			
Akuuttijakso	98,5	93,4	0,050
Viivejakso	90,4	80,9	0,004
Kokonaisjakso	89,6	79,4	0,021

‡Akuuttijakso: 0–24 tuntia sisplatiinihoidosta.

†Viivejakso: 25–120 tuntia sisplatiinihoidosta.

§Kokonaisjakso: 0–120 tuntia sisplatiinihoidosta.

#### *Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskeva tutkimus (MEC-tutkimus)*

Monikeskuksisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, paremmuutta mittaavassa rinnakkaistutkimuksessa verrattiin suun kautta annettun Akynzeo-kerta-annoksen tehoa ja turvallisuutta suun kautta annettuun 0,5 mg:n palonosetronikerta-annokseen syöpäpotilailla, joiden oli määrä aloittaa ensimmäinen antrasykliini- ja syklofosfamidi-hoitosykli kiinteän, pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon. Tutkimuksen ajankohtana antrasykliiniä ja syklofosfamidia sisältäviä solunsalpaajahoitoja pidettiin kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavana. Tämänhetkisisissä ohjeissa näitä hoitoja pidetään runsaasti pahoinvointia aiheuttavina solunsalpaajina. Kaikki potilaat saivat kerta-annoksen deksametasonia suun kautta.

**Taulukko 4: Oraalinen pahoinvointia estävä hoito-ohjelma – MEC-tutkimus**

Hoito-ohjelma	Vuorokausi 1	Vuorokaudet 2–3
Akynzeo	Akynzeo (netupitantti 300 mg + palonosetroni 0,5 mg) Deksametasoni 12 mg	Ei pahoinvointia estävää hoitoa
Palonosetroni	Palonosetroni 0,5 mg Deksametasoni 20 mg	Ei pahoinvointia estävää hoitoa

Ensimmäisen syklin saatuaan potilailla oli mahdollisuus osallistua monisykliseen jatko-osaan, jossa he saivat samaa hoitoa kuin ensimmäisessä syklistä. Toistuvien, peräkkäisten syklien lukumäärälle ei oltu asetettu potilaskohtaisia rajoituksia. Yhteensä 1 450 potilasta sai tutkimuslääkettä (Akynzeo n = 725, palonosetroni n = 725). Näistä potilaista 1 438 (98,8 %) sai ensimmäisen syklin kokonaan ja 1 286 (88,4 %) jatkoi hoitoa monisyklisessä jatko-osassa. Monisyklisessä jatko-osassa yhteensä 907 potilasta (62,3 %) jatkoi kokonaisten syklien saamista enintään kahdeksaan hoitosykliin asti. Yhteensä 724 potilasta (99,9 %) sai hoitoa siklofosfamidilla. Kaikki potilaat saivat lisähoitoa doksorubisiinilla (68,0 %) tai epirubisiinilla (32,0 %).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli täydellisten vasteiden osuus viivejaksona eli tuntien 25–120 aikana solunsalpaajahoidon antamisesta.

Alla olevassa taulukossa 5 on esitetty yhteenveto tämän tutkimuksen tärkeimmistä tuloksista.

**Taulukko 5: Hoitoryhmän ja ajanjakson mukaiset vasteosuudet antrasykliini- ja syklofosfamidi-solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla – 1. sykli**

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroni 0,5 mg N = 725 %	p-arvo*
Ensisijainen päätetapahtuma			
Täydellinen vaste Viivejakso <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat			
Täydellinen vaste Akuuttijakso <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Kokonaisjakso <sup>§</sup>	74,3	66,6	0,001

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroni 0,5 mg N = 725 %	p-arvo*
Ei pahoinvointia -			
Akuuttijakso	90,9	87,3	0,025
Viivejakso	81,8	75,6	0,004
Kokonaisjakso	79,8	72,1	< 0,001
Ei merkittävää pahoinvointia			
Akuuttijakso	87,3	87,9	Ei merkitsevä
Viivejakso	76,9	71,3	0,014
Kokonaisjakso	74,6	69,1	0,020

\* p-arvo perustuu ikäryhmän ja maantieteellisen alueen mukaan ositettuun Cochran-Mantel-Haenszelin testiin.

‡Akuuttijakso: 0–24 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoitosta

†Viivejakso: 25–120 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoitosta

§Kokonaisjakso: 0–120 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoitosta

Potilaat jatkoivat monisyklisessä jatko-osassa enintään 7 ylimääräisen solusalpaajahoitosyklin ajan. Akynzeo-valmisteen pahoinvointia estävä vaikutus säilyi toistuvien syklien aikana niillä potilailla, jotka jatkoivat hoitosykliden saamista.

Pahoinvoinnin ja oksentelun vaikutusta potilaiden jokapäiväiseen elämään arvioitiin FLIE-indeksillä (Functional Living Index–Emesis). Niiden potilaiden osuus, jotka eivät kokeneet minkäänlaista vaikutusta jokapäiväiseen elämään sekä pahoinvoinnin että oksentelun osalta, oli 6,3 % suurempi (p-arvo = 0,005) Akynzeo-ryhmässä (78,5 %) kuin palonosetroniryhmässä (72,1 %).

*Monisyklinen turvallisuustutkimus potilailla, jotka saivat joko runsaasti pahoinvointia aiheuttavaa tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solusalpaajahoitoa*

Erillisessä tutkimuksessa yhteensä 413 potilasta, jotka saivat solusalpaajahoitoa (mukaan lukien karboplatiini-, sisplatiini-, oksaliplatiini- ja doksorubisiinihojelmat) ensimmäisessä tai toistuvissa sykleissä, satunnaistettiin saamaan joko Akynzeo-valmistetta (n = 309) tai aprepitantia ja palonosetronia (n = 104). Turvallisuus ja teho säilyivät kaikkien syklien ajan.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Akynzeo-valmisteen käytöstä solusalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

#### *Netupitantti*

Netupitantin absoluuttista biologista hyötyosuutta koskevia tietoja ei ole saatavilla ihmisellä. Kahden laskimonsisäistä netupitanttia arvioineen tutkimuksen perusteella biologisen hyötyosuuden ihmisellä arvioidaan olevan yli 60 %.

Suun kautta annettuja kerta-annoksia arvioivissa tutkimuksissa netupitantti oli mitattavissa plasmassa 15 minuuttia - 3 tuntia annon jälkeen. Pitoisuudet plasmassa noudattivat ensimmäisen asteen imeytymisprosessia, ja ne saavuttivat C<sub>max</sub>-arvon noin 5 tunnissa. C<sub>max</sub>- ja AUC-muuttujat suurentivat 10–300 mg:n annoksilla enemmän kuin suhteessa annokseen.

Kun 82 terveelle koehenkilölle annettiin 300 mg:n kerta-annos netupitantia suun kautta,  $C_{max}$ -arvo oli  $486 \pm 268$  ng/ml (keskiarvo  $\pm$  SD),  $T_{max}$ -arvon mediaani 5,25 tuntia ja AUC-arvo  $15\,032 \pm 6\,858$  h.ng/ml. Yhdistetyssä analyysissä naisten netupitantille altistus oli suurempaa kuin miehillä; naisten  $C_{max}$  oli 1,31 kertaa suurempi, AUC 1,02 kertaa suurempi ja puoliintumisaika 1,36 kertaa pidempi. Netupitantin AUC<sub>0-∞</sub>- ja  $C_{max}$ -arvot suurenevät 1,1- ja 1,2-kertaisesti runsasrasvaisen aterian jälkeen.

#### Fosnetupitantti

Akynzeo-kerta-annoksen jälkeen, joka annettiin 30 minuutin kestoisena infuusiona terveille koehenkilöille ja syöpäpotilaille, fosnetupitantin  $C_{max}$ -arvo saavutettiin infuusion lopussa. Ilmeinen terminaalinen puoliintumisaika oli alle 1 tunti. Infuusion päätyttyä fosnetupitantin pitoisuus laski 30 minuutin kuluessa alle 1 %:iin  $C_{max}$ -arvosta. Netupitantin ja palonosetronin farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaisia kuin Akynzeo 300 mg/0,5 mg kovilla kapseleilla todetut parametrit.

**Taulukko 6: Farmakokineettiset parametrit (keskiarvo ja variaatiokerroin [%]) terveille koehenkilöille (TK) ja syöpäpotilaille annetun Akynzeo-valmiste (kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos) kerta-annoksen jälkeen**

		Fosnetupitantti	Netupitantti	Palonosetroni <sup>2</sup>
$C_{max}$ (ng/ml)	TK:t	6 431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Potilaat	3 478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
$T_{max}^1$ (h)	TK:t	0,5 (0,25–0,5)	0,5 (0,5–0,4)	0,55
	Potilaat	0,5 (0,5–0,6)	0,6 (0,5–4)	0,6 (0,5–6)
AUC (ng*h/ml)	TK:t	2 938 (12)	13 854 (21)	35 (33)
	Potilaat	1 401 (46)	15 588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	TK:t	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Potilaat	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

<sup>1</sup> mediaani (min.–maks.); <sup>2</sup> terveille koehenkilöille boluksena laskimoon

Fosnetupitantin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot olivat potilailla pienemmät kuin terveillä koehenkilöillä, vaikka systeemiset netupitanttialtistukset olivat samankaltaisia.

Terveillä koehenkilöillä systeeminen fosnetupitanttialtistus lisääntyi suhteessa annokseen, kun fosnetupitanttiannosta suurennettiin 17,6 mg:sta 353 mg:aan.

#### Palonosetroni

Palonosetroni imeytyy tehokkaasti suun kautta annon jälkeen; absoluuttinen biologinen hyötyosuus on jopa 97 %. Kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksia suun kautta käyttämällä puskuroitua liuosta,  $C_{max}$ - ja AUC<sub>0-∞</sub>-arvot olivat suhteessa annokseen annosvälillä 3,0–80 mcg/kg.

Kun 36 terveelle koehenkilölle annettiin 0,5 mg:n kerta-annos palonosetronia,  $C_{max}$ -arvo oli  $0,81 \pm 1,66$  ng/ml (keskiarvo  $\pm$  SD) ja  $T_{max}$ -arvo  $5,1 \pm 1,7$  tuntia. Naispuolisten koehenkilöiden (n = 18) AUC-keskiarvo oli 35 % suurempi ja  $C_{max}$ -keskiarvo 26 % suurempi kuin miespuolisilla koehenkilöillä (n = 18). Kun 12 syöpäpotilaille annettiin 0,5 mg:n kerta-annos palonosetronia yksi tunti ennen solunsalpaajahoitoa,  $C_{max}$ -arvo oli  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml ja  $T_{max}$ -arvo  $5,1 \pm 5,9$  tuntia. Syöpäpotilaiden AUC oli 30 % suurempi kuin terveillä koehenkilöillä. Runsasrasvainen ateria ei vaikuttanut suun kautta annetun palonosetronin  $C_{max}$ - ja AUC-arvoihin.

#### Jakautuminen

##### Netupitantti

Netupitantin dispositiota arvioitiin kaksitilamallilla syöpäpotilaille suun kautta annetun 300 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Systeemisen puhdistuman mediaaniksi arvioitiin 20,5 l/h, ja keskustilan jakautumistilavuuden arvioitiin olevan suuri (486 l). Netupitantti ja kaksi sen päämetaboliiteista, M1 ja M3, sitoutuvat ihmisen plasman proteiineihin > 99-prosenttisesti 10–1 500 ng/ml:n pitoisuuksilla. Kolmas päämetaboliitti, M2, sitoutuu plasman proteiineihin  $\geq$  97-prosenttisesti.

##### Fosnetupitantti



Fosnetupitantin keskimääräinen jakautumistilavuus  $\pm$  SD oli terveillä koehenkilöillä  $124 \pm 76$  l ja potilailla  $296 \pm 535$  l. Fosnetupitantin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin oli 92-prosenttista pitoisuudella 1 mikromoolia/l ja 95-prosenttista pitoisuudella 10 mikromoolia/l. Vapaan fraktion vaihteluväli oli 5–8 %.

#### *Palonosetroni*

Palonosetronin jakautumistilavuus on noin  $8,3 \pm 2,5$  l/kg. Noin 62 % palonosetronista sitoutuu plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio

##### *Netupitantti*

Ihmisen plasmassa on havaittu kolme metaboliittia suun kautta annettujen vähintään 30 mg:n netupitanttiannosten jälkeen ( desmetyyli johdannainen M1, N-oksidi johdannainen M2 ja OH-metyyli johdannainen M3). Metaboliatutkimuksissa *in vitro* on saatu viitteitä siitä, että CYP3A4, sekä vähäisemmässä määrin CYP2D6 ja CYP2C9, osallistuvat netupitantin metaboliaan. Keskimääräinen netupitantti/plasma-radioaktiivisuussuhde plasmassa vaihteli välillä 0,13–0,49 suun kautta annetun 300 mg:n netupitantti-kerta-annoksen annon jälkeisinä 96 tuntina. Suhde oli riippuvainen ajasta, ja se pieneni vähitellen, kun annosta oli kulunut yli 24 tuntia, mikä osoittaa netupitantin metaboloituvan nopeasti. M1-, M2- ja M3-metaboliittien  $C_{max}$ -arvot olivat 11 %, 47 % ja 16 % kanta-aineen arvosta. M2-metaboliitin AUC-arvo oli pienin suhteessa kanta-aineeseen (14 %); M1- ja M3-metaboliittien AUC-arvot olivat noin 29 % ja 33 % kanta-aineesta. Kaikkien kolmen metaboliitin (M1, M2, M3) osoitettiin farmakodynaamisessa eläinmallissa olevan farmakologisesti aktiivisia; M3 oli aktiivisin ja M2 vähiten aktiivinen.

##### *Fosnetupitantti*

*In vivo* fosnetupitantti muuntuu metabolisen hydrolyysin kautta nopeasti netupitantiksi. Potilailla, jotka saivat Akynzeo 235 mg/0,25 mg -valmistetta (kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos) laskimoon, netupitanttialtistus oli 17-kertainen fosnetupitanttialtistukseen nähden AUC-arvojen suhteen perusteella. Netupitantin metaboliitit M1, M2 ja M3 muodostuivat nopeasti vapautuneesta netupitantista. Potilailla M1-, M2- ja M3-metaboliiteille altistus muodosti 32 %, 21 % ja 28 % netupitanttialtistuksesta AUC-arvojen suhteen perusteella. M1-, M2- ja M3-metaboliittien  $T_{max}$ -arvojen mediaanit olivat 12 tuntia, 2 tuntia ja 12 tuntia.

#### *Palonosetroni*

Palonosetronilla on useita eliminaatioreittejä. Noin 50 % metaboloituu ja muuttuu kahdeksi päämetaboliitiksi: N-oksidi-palonosetroniksi ja 6-S-hydroksi-palonosetroniksi. Kummallakin näistä metaboliiteista on alle 1 % palonosetronin 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonistivaikutuksesta. Metaboliatutkimuksissa *in vitro* on saatu viitteitä siitä, että CYP2D6, sekä vähäisemmässä määrin CYP3A4 ja CYP1A2, osallistuvat palonosetronin metaboliaan. Kliiniset farmakokineettiset parametrit eivät kuitenkaan eroa merkittävästi CYP2D6-substraattien heikkojen ja voimakkaiden metaboloijien välillä.

#### Eliminaatio

##### *Netupitantti*

Akynzeo-kerta-annoksen annon jälkeen netupitantti eliminoituu elimistöstä multi-eksponentiaalisella tavalla. Ilmeinen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on syöpäpotilailla noin 88 tuntia. Munuaispuhdistuma ei ole merkittävä eliminaatioreitti netupitantille tai sen metaboliiteille. Keskimäärin alle 1 % suun kautta annetusta netupitanttiannoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan. Radioaktiivisesta annoksesta 3,95 % erittyi virtsaan ja 70,7 % ulosteeseen. Noin puolet suun kautta [14C]-netupitanttina annetusta radioaktiivisuudesta poistui virtsan ja ulosteen mukana 120 tunnin sisällä annosta. Kumpaakin eliminaatioreittiä käyttämällä täydellinen eliminaatio arvioitiin saavutetun päivänä 29–30 netupitantin annon jälkeen.

##### *Fosnetupitantti*

Akynzeo 235 mg/0,25 mg -valmisteen (kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos) laskimoon annon jälkeen fosnetupitantin pitoisuus plasmassa laski biekspotentiaalisesti. Kun infuusion päättymisestä oli kulunut 30 minuuttia, fosnetupitantin keskimääräinen pitoisuus plasmassa oli alle 1 %  $C_{max}$ -arvosta.

#### *Palonosetroni*

Kuudelle terveelle koehenkilölle suun kautta annetun 0,75 mg:n [14C]-palonosetroni-kerta-annoksen radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan 85–93 % ja ulosteeseen 5–8 %. Virtsaan erittyneen muuttumattoman palonosetronin määrä vastasi noin 40 % annetusta annoksesta. Palonosetronin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 0,5 mg:n palonosetronikapseli, oli  $37 \pm 12$  tuntia (keskiarvo  $\pm$  SD). Syöpäpotilaille  $t_{1/2}$  oli  $48 \pm 19$  tuntia. Terveille koehenkilöille annetun noin 0,75 mg:n laskimonsisäisen palonosetroni-kerta-annoksen jälkeen palonosetronin kokonaispuhdistuma elimistöstä oli  $160 \pm 35$  ml/h/kg (keskiarvo  $\pm$  SD) ja munuaispuhdistuma  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

#### Erityisryhmät

##### Maksan vajaatoiminta

###### *Netupitantti*

Netupitantin enimmäispitoisuus ja kokonaisaltistus netupitantille olivat suurempia koehenkilöillä, jotka sairastivat lievää ( $n = 8$ ), keskivaikeaa ( $n = 8$ ) ja vaikeaa ( $n = 2$ ) maksan vajaatoimintaa, kuin terveillä verrokeilla. Joskin yksilöllinen vaihtelu oli suurta sekä maksan vajaatoimintaa sairastavilla että terveillä koehenkilöillä. Netupitantille altistus ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  ja  $AUC_{0-\infty}$ ) oli terveisiin koehenkilöihin verrattuna 11 %, 28 % ja 19 % suurempaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 70 %, 88 % ja 143 % suurempaa keskivaikeaa maksanvajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa ( $\geq 9$  Child-Pugh-pistettä) sairastavia potilaita koskevat tiedot ovat rajallisia.

###### *Palonosetroni*

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin kokonaispuhdistumaan elimistöstä verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, vaikka palonosetronin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ja keskimääräinen systeeminen altistus onkin suurempi näillä potilaille.

##### Munuaisten vajaatoiminta

###### *Netupitantti*

Erityisiä tutkimuksia netupitantin arvioimiseksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty. ADME-tutkimuksessa alle 5 % kaikesta netupitanttiin liittyvästä aineesta erittyi virtsaan, ja alle 1 % netupitanttiannoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana. Näin ollen netupitantin tai sen metaboliittien mahdollinen kumuloituminen kerta-annoksen jälkeen on merkityksetöntä. Lisäksi populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu vastaavuussuhdetta farmakokineettisten parametrien ja munuaisten toimintahäiriöiden markkerien välillä.

###### *Palonosetroni*

Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin farmakokineettisiin parametreihin. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla systeeminen kokonaisaltistus laskimonsisäiselle palonosetronille suureni noin 28 %:lla terveisiin koehenkilöihin nähden. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa potilaille, joiden kreatiniinin puhdistuma ( $CL_{CR}$ ) oli pienentynyt, myös palonosetronin puhdistuma oli pienentynyt, mutta tämä pienentymä ei muuttanut palonosetronille altistusta merkittävästi.

Näin ollen Akynzeo-valmistetta voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ilman, että annosta tarvitsee muuttaa.

Netupitantia ja palonosetronia ei kumpaakaan ole arvioitu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Palonosetroni

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Konventionaalisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että palonosetroni saattaa erittäin suurina pitoisuuksina estää kammiodepolarisaatioon ja -repolarisaatioon osallistuvia ionikanavia ja pidentää aktiopotentiaalin kestoa. Palonosetroniin yhdistettiin siementiehyiden epiteelin rappeutumista rotilla tehdyn yhden kuukauden pituisen toistuvien oraalisten annosten toksisuutta arvioineen tutkimuksen jälkeen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeista saadut istukan läpäisyä koskevat tiedot ovat rajallisia (ks. kohta 4.6). Palonosetroni ei ole mutageeninen. Suuret palonosetroniannokset (kunkin annoksen aiheuttama altistus oli vähintään 15-kertainen ihmisen terapeuttiseen altistukseen verrattuna), joita annettiin päivittäin kahden vuoden ajan, lisäsivät maksakasvaimien, endokriinisten kasvaimien (kilpirauhasessa, aivolisäkkeessä, haimassa, lisämunuaisytimessä) ja ihokasvaimien esiintyvyyttä rotilla, mutta ei hiirillä. Taustalla olevia mekanismeja ei tunneta täysin, mutta koska käytetyt annokset olivat suuria ja koska lääkevalmiste on tarkoitettu annettavaksi ihmiselle kerta-annoksina, näitä löydöksiä ei pidetä kliinisen käytön kannalta oleellisina.

#### Netupitantti ja netupitantin ja palonosetronin yhdistelmä

Farmakologista turvallisuutta sekä yksittäisen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa konventionaalisissa tutkimuksissa haittoja on todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Rotilla ja koirilla on havaittu fosfolipidoosia (makrofagien muuttumista vaahtosoluiksi) toistuvien netupitanttiannosten jälkeen. Vaikutus hävisi kokonaan tai osittain palautumisjakson jälkeen. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Konventionaalisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että netupitantti ja sen metaboliitit sekä netupitantin ja palonosetronin yhdistelmä saattavat erittäin suurina pitoisuuksina estää kammiodepolarisaatioon ja -repolarisaatioon osallistuvia ionikanavia ja pidentää aktiopotentiaalin kestoa. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa netupitantilla ei ole havaittu olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Kaneilla, joille annettiin netupitanttia 10 mg/kg/vrk ja tätä suurempia annoksia organogeneesin aikana, havaittiin tavallista enemmän sikiön raajojen ja kypälien asennon poikkeavuuksia, rintalastan luiden yhteen kasvamista ja ylilukuisen keuhkolohkon ageneesia. Kaneilla tehdyssä annosalueella arvioivassa pilottitutkimuksessa havaittiin suulakihalkioita, mikroftalmiaa ja afakiaa yhden poikueen neljällä sikiöllä 30 mg/kg/vrk-annosryhmässä. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta. Istukan läpäisyä ja imetystä koskevia tietoja netupitantilla tehdyistä eläinkokeista ei ole saatavilla. Netupitantti ei ole mutageeninen.

#### Fosnetupitantti

Rotille päivittäin organogeneesin aikana annettu laskimonsisäinen fosnetupitanttiannos (joka vastasi 3-kertaista ihmisen netupitanttialtistusta AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella) aiheutti häpyluun luutumisen viivästyistä. Rottien alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu päivittäisillä enintään 13 mg/kg:n fosnetupitanttiannoksilla (enintään 2-kertainen ihmisen netupitanttialtistus AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella). Koska tiineiden rottien systeeminen fosnetupitanttialtistus oli vähäistä, rotan ja ihmisen fosnetupitanttialtistuksen vertaaminen AUC-arvon perusteella ei ole mahdollista. Kaneille päivittäin organogeneesin aikana annettujen laskimonsisäisten vähintään 6 mg/kg/vrk:n fosnetupitanttiannosten

(vähintään 9-kertainen ihmisen fosnetupitanttialtistus ja vähintään 0,4-kertainen ihmisen netupitanttialtistus AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella) havaittiin lisäävän resorptioita. Vaikutuksia kaneilla ei havaittu 3 mg/kg/vrk:n annoksella (5,4-kertainen ihmisen fosnetupitanttialtistus ja 0,4-kertainen ihmisen netupitanttialtistus AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella). Rotille päivittäin organogeneesin ja imetyksen aikana annettu laskimonsisäinen 39 mg/kg:n fosnetupitanttiannos (3-kertainen ihmisen netupitanttialtistus AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella) aiheutti poikasten syntymän ja kasvuvaiheen aikaisen painon laskua sekä fyysisen kehityksen (korvanlehtien ja silmien aukeamisen sekä esinahan erottumisen) viivästymistä. Nämä vaikutukset yhdistettiin emoon kohdistuvaan toksisuuteen (vähentyneeseen painonnousuun ja ruoankulutukseen). Vaikutuksia poikasilla tai emoilla ei havaittu 13 mg/kg/vrk:n annoksella (2-kertainen ihmisen netupitanttialtistus AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella).

### Fosnetupitantin ja palonosetronin yhdistelmä

Laskimon- ja valtimonsisäinen anto kaneilla: Kliinisinä merkkeinä havaittiin hyvin lievää tai lievää punoitusta. Mikroskooppitutkimuksessa ei havaittu muutoksia. Laskimonviereinen anto (ei-asianmukainen kliininen antoreitti / virheellinen anto) kaneilla: Kliinisinä merkkeinä havaittiin hyvin lievää tai lievää punoitusta ja hyvin lievää turvotusta. Mikroskooppitutkimuksessa havaittiin verinahan kroonista tulehdusta (lievästä keskivaikeaan) ja epidermaalista hyperplasiaa (minimaalisesta lievään).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
Dinatriumedetaatti (E386)  
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöä varten)  
Suolahappo (E507) (1M pH:n säätöä varten)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Akynzeo kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos ei ole yhteensopiva divalentteja kationeja (esim.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) sisältävien liuosten kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Hartmannin liuos.

Akynzeo-valmistetta (kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos) ei pidä infusoida samanaikaisesti tai sekoittaa muiden laskimoon annettavien aineiden, lisäaineiden tai lääkevalmisteiden kanssa, ellei yhteensopivuutta ole osoitettu. Jos samaa laskimoyhteyttä käytetään usean eri lääkevalmisteen peräkkäiseen infusoimiseen, letku on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektionesteellä ennen Akynzeo-infusiota ja sen jälkeen.

### **6.3 Kesto aika**

5 vuotta.

Säilytä käyttökuntoon saatettu ja laimennettu liuos alle 25 °C:n lämpötilassa.

Valmiste tulee laimentaa heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Käytönaikaisen kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen säilyvyyden käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kerta-annoksen sisältävät 50 ml:n lasiset injektiopullot, joissa on 20 mm:n kumitulppa ja 20 mm:n alumiininen sinettikorkki.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Akynzeo on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen antoa.

### Akynzeo-valmisteen valmistaminen

Vaihe 1	Injisoi aseptisesti 20 ml 5-prosenttista glukoosi-injektionestettä tai 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä injektiopulloon. Injisoi liuotin injektiopullon seinämää pitkin. Älä ruiskuta voimakkaasti, jottei liuos vaahtoa. Pyöritä injektiopulloa varovasti 3 minuutin ajan. Kuiva-aine on liuotettava ennen kuin liuos laimennetaan infuusionestepussissa.
Vaihe 2	Valmistele aseptisesti infuusionestepullo tai -pussi, jossa on 30 ml 5-prosenttista glukoosi-injektionestettä tai 9 mg/ml:n (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä.
Vaihe 3	Laimentaminen on tehtävä heti käyttökuntoon saattamisen (vaiheen 1 mukaisesti) jälkeen. Vedä aseptisesti koko käyttökuntoon saatettu liuosmäärä AKYNZEO-injektiopullosta ja siirrä se infuusionestepulloon tai -pussiin, jossa on 30 ml 5-prosenttista glukoosi-injektionestettä tai 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä. Liuoksen kokonaismääräksi tulee näin 50 ml.
Vaihe 4	Kääntelee infuusionestepulloa tai -pussia varovasti, kunnes liuos on täysin sekoittunut.
Vaihe 5	Ennen antamista tarkasta lopullinen laimennettu liuos hiukkasten ja poikkeavan värin varalta. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai sen väri on poikkeava, hävitä infuusionestepullo tai -pussi.

Akynzeo-valmistetta ei saa saattaa käyttökuntoon tai sekoittaa sellaisten liuosten kanssa, joiden fysikaalista ja kemiallista yhteensopivuutta ei ole varmistettu (ks. kohta 6.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1001/003

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. toukokuuta 2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Akynzeo 235 mg/0,25 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 235 mg fosnetupitanttia (kloridihydrokloridina), joka vastaa 197,5 mg netupitanttia, sekä 0,25 mg palonosetronia (hydrokloridina).

Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 11,75 mg fosnetupitanttia, joka vastaa 9,87 mg netupitanttia, sekä 0,0125 mg palonosetronia

Laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 4,7 mg fosnetupitanttia, joka vastaa 3,95 mg netupitanttia, sekä 0,005 mg palonosetronia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää noin 24,4 mg natriumia.

Jos se laimennetaan 9 mg/ml:n (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektionesteellä, lopullinen liuos sisältää noin 202 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Akynzeo on tarkoitettu aikuisille:

- Runsaasti pahoinvointia aiheuttavan sisplatiini-solunsalpaajahoidon akuutin ja viiveellä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn.
- Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon akuutin ja viiveellä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun annos on 235 mg/0,25 mg (yhden konsentraattia sisältävän injektiopullon sisältö, laimennettuna), ja se annetaan 30 minuutin kestoisena infuusiona noin 30 minuuttia ennen kunkin solunsalpaajahoidon alkamista (ks. kohta 6.6). Infuusion päättyttyä infuusioletku pitää huuhdella samalla kantajaliuoksella, jotta potilas saa varmasti koko lääkevalmisteannoksen.

Suun kautta annettavan deksametasonin suositeltua annosta tulee pienentää noin 50 %:lla yhtäaikaisessa annostelussa fosnetupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.5 ja kliinisten tutkimusten anto-ohjelma kohdassa 5.1).

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäiden potilaiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Varovaisuutta tulee kuitenkin noudattaa, kun tätä lääkevalmistetta käytetään yli 75-vuotiaille potilaille, valmisteen vaikuttavien aineiden pitkän puoliintumisajan ja tätä ikäryhmää koskevan rajallisen kokemuksen vuoksi.

### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisenä potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Netupitantin munuaisten kautta erittyminen on vähäistä. Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin farmakokineettisiin parametreihin. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla systeeminen kokonaisaltistus laskimonsisäiselle palonosetronille suureni noin 28 %:lla terveisiin koehenkilöihin nähden. Palonosetronin tai netupitantin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus. Fosnetupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän tehosta ja turvallisuudesta näillä potilailla ei ole saatavilla tietoja. Käyttöä näille potilaille on siksi vältettävä.

### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (5–8 Child-Pugh-pistettä). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa ( $\geq 9$  Child-Pugh-pistettä) sairastavia potilaita koskevat tiedot ovat rajallisia. Tätä lääkevalmistetta on käytettävä varoen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, sillä tällaiseen käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt netupitantille altistus (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Akynzeo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 1 kuukauden – alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

Tämä lääkevalmiste annetaan laskimoon. Laskimoon antaminen on suositeltavaa tehdä 30 minuutin kestoisena jatkuvana infuusiona (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Raskaus (ks. kohta 4.6).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Ummetus

Koska palonosetroni saattaa pidentää paksusuolen sisällön läpikulku-aikaa, potilaita, jotka ovat aiemmin kärsineet ummetuksesta tai joilla havaitaan subakuutin suolentukkeuman merkkejä, tulee tarkkailla annon jälkeen (ks. kohta 4.8).

### Serotoniinioireyhtymä

Serotoniinioireyhtymää on raportoitu 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien käytön yhteydessä joko yksinään tai yhdistelmäkäytössä muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (mukaan lukien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien [SSRI-lääkkeiden] ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien [SNRI-lääkkeiden]) kanssa. Potilaiden asianmukainen tarkkailu serotoniinioireyhtymän kaltaisten oireiden varalta on suositeltavaa (ks. kohta 4.8).



## QT-ajan pidentyminen

Terveillä mies- ja naiskoehenkilöillä suoritettiin EKG-tutkimus, jossa koehenkilöt saivat suun kautta joko 200 mg netupitanttia ja 0,5 mg palonosetronia tai 600 mg netupitanttia ja 1,5 mg palonosetronia. Tutkimuksessa ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia EKG-parametreihin: Suurin lumelääkkeen ja lähtötilanteen mukaan korjattu QTc-ajan piste-estimaatti oli 7,0 ms (yksitahoinen ylempi 95 %:n luottamusvälin päätepiste 8,8 ms), joka havaittiin 16 tuntia supratherapeutisten annosten (600 mg netupitanttia ja 1,5 mg palonosetronia) antamisen jälkeen. Lumelääkkeen ja lähtötilanteen mukaan korjatun QTc-ajan ylempi 95 %:n luottamusvälin päätepiste oli jatkuvasti 10 ms:n sisällä tutkimuslääkevalmisteen annon jälkeisten 2 vuorokauden aikana.

Koska netupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmä sisältää 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonistin, varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa tai potilaille, joilla on tai joille voi suurella todennäköisyydellä kehittyä QT-ajan pidentyminen. Jälkimmäisiin potilaisiin kuuluvat ne, joilla on aiemmin ollut tai joiden perheessä on esiintynyt QT-ajan pidentymistä, elektrolyyttihäiriöitä, kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, bradyarytmiaa tai johtumishäiriöitä, sekä potilaat, jotka ottavat rytmihäiriölääkkeitä tai muita lääkevalmisteita, jotka voivat johtaa QT-ajan pidentymiseen tai elektrolyyttihäiriöihin. Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen valmisteen antoa.

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn solunsalpaajahoidon jälkeisinä päivinä, ellei pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy liity toisen solunsalpaajahoidon antoon.

Valmistetta ei myöskään pidä käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon solunsalpaajahoidon jälkeen.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta, sillä tätä potilasryhmää koskevat tiedot ovat rajallisia.

Tätä lääkevalmistetta tulee myös käyttää varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti suun kautta annettavia vaikuttavia aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja joiden hoitoalue+ on kapea (ks. kohta 4.5).

## Solunsalpaajat, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja

Netupitantti on kohtalainen CYP3A4:n estäjä, ja se saattaa lisätä altistusta solunsalpaajille, jotka ovat CYP3A4:n substraatteja, kuten dosetakselille (ks. kohta 4.5). Tämän vuoksi potilaita tulee tarkkailla lisääntyneen CYP3A4:n substraatteina toimivien solunsalpaajien, kuten irinotekaanin, aiheuttaman toksisuuden varalta. Netupitantti saattaa myös vaikuttaa sellaisten solunsalpaajien tehoon, jotka aktivoituvat CYP3A4-välitteisen metabolian avulla.

## Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 24,4 mg natriumia per injektioipullo, mikä vastaa 1,22 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Jos se laimennetaan 9 mg/ml:n (0,9-prosentisella) natriumkloridi-injektionesteellä, lopullinen liuos sisältää noin 202 mg natriumia per annos, mikä vastaa 10,1 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Laskimoon annettaessa fosnetupitantti muuntuu nopeasti netupitantiksi. Fosnetupitantin laskimoon annon jälkeisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa esiintyy todennäköisesti niiden vaikuttavien aineiden kanssa, joilla on yhteisvaikutuksia suun kautta annettavan netupitantin kanssa.

Suoraavat tiedot perustuvat suun kautta annettavalla netupitantilla tehtyihin ja laskimoon annettavalla fosnetupitantilla tehtyihin tutkimuksiin.

Netupitanti eliminoituu ihmisellä pääasiassa maksan kautta CYP3A4-välitteisesti sekä vähäisemmässä määrin munuaisten kautta. Ihmiselle 300 mg:n annoksena annettuna netupitanti on CYP3A4:n substraatti ja kohtalainen estäjä. Palonosetroni poistuu elimistöstä sekä munuaisten kautta erittymällä että metaboliareittien kautta usean CYP-entsyymin välityksellä. Palonosetroni metaboloituu pääasiassa CYP2D6-välitteisesti sekä vähäisemmässä määrin CYP3A4- ja CYP1A2-isoentsyymien välityksellä. *In vitro* -tutkimusten perusteella palonosetroni ei kliinisesti merkittävinä pitoisuuksina estä tai induoi sytokromi P450 -isoentsyymiä.

#### Suun kautta annettavan netupitantin ja suun kautta annettavan palonosetronin yhteisvaikutukset

Suun kautta annettavan netupitantin ja suun kautta annettavan palonosetronin välillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

#### Yhteisvaikutukset CYP3A4:n substraattien kanssa

##### *Deksametasoni*

Netupitantin anto 300 mg:n kerta-annoksena suun kautta tai fosnetupitantin anto 235 mg:n kerta-annoksena laskimoon deksametonihoido-ohjelman (20 mg vuorokautena 1, minkä jälkeen 8 mg kaksi kertaa päivässä vuorokausina 2–4) aikana lisäsi deksametonille altistusta merkittävästi aika- ja annosriippuvaisella tavalla. Samanaikainen 300 mg:n netupitantiannos tai 235 mg:n fosnetupitantiannos suurensi 2,4-kertaisesti deksametonin AUC<sub>8+∞</sub>-arvoa (vrk 4). Netupitantin farmakokineettinen profiili ei muuttunut samanaikaisessa annossa deksametonin kanssa. Suun kautta annettava deksametoniannoista tulee pienentää noin 50 %:lla samanaikaisessa annossa fosnetupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän kanssa (ks. kohta 4.2).

##### *Solunsalpaajat (dosetakseli, etoposidi, syklofosfamidi)*

Dosetakselille altistus suureni 37 %:lla ja etoposidille altistus 21 %:lla samanaikaisessa annossa netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien kanssa. Syklofosfamidille altistuksessa ei havaittu johdonmukaista vaikutusta samanaikaisen netupitantin annon jälkeen.

##### *Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet*

Kun netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältäviä kapseleita annettiin samanaikaisesti suun kautta annettujen 60 µg:n etinyyliestradioli-kerta-annoksen ja 300 µg:n levonorgestreeli-kerta-annoksen kanssa, etinyyliestradiolin AUC-arvo ei muuttunut merkittävästi ja levonorgestreelin AUC-arvo suureni 1,4-kertaisesti. Kliinisesti merkittävät vaikutukset hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoon ovat epätodennäköisiä. Netupitantin ja palonosetronin farmakokinetiikassa ei havaittu olennaisia muutoksia.

##### *Erytromysiini ja midatsolaami*

Samanaikaisessa annossa suun kautta annettavan netupitantin kanssa erytromysiinille altistus suureni noin 1,3-kertaisesti ja midatsolaamille altistus noin 2,4-kertaisesti. Näitä vaikutuksia ei pidetty kliinisesti merkittävinä. Samanaikaisesti annettu midatsolaami tai erytromysiini eivät muuttaneet netupitantin farmakokineettistä profiilia. Midatsolaamin tai muiden CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien bentsodiatsepiinien (alpratsolaami, triatsolaami) suurentuneesta pitoisuudesta plasmassa mahdollisesti aiheutuvat vaikutukset tulee ottaa huomioon, kun näitä vaikuttavia aineita annetaan samanaikaisesti netupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän kanssa.

#### Serotonergiset lääkevalmisteet (esim. SSRI- ja SNRI-lääkkeet)

Serotoniinioreyhtymää on raportoitu 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien ja muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (mukaan lukien SSRI-lääkkeiden, kuten fluoksetiinin, paroksetiinin, sertraliinin, fluvoksamiinin, sitalopraamin tai essitalopraamin, ja SNRI-lääkkeiden, kuten venlafaksiinin tai duloksetiinin) samanaikaisen käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

## Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Akynzeo-valmisteen farmakokinetiikkaan

Netupitantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä; samanaikaisesti annetut lääkevalmisteet, jotka estävät tai indusoivat CYP3A4:n toimintaa, voivat siksi vaikuttaa netupitantin pitoisuuteen plasmassa. Varovaisuutta tulee näin ollen noudattaa samanaikaisessa annossa voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) kanssa, ja samanaikaista antoa voimakkaiden CYP3A4:n indusoiden (esim. rifampisiinin) kanssa tulee välttää. Lääkevalmistetta tulee myös käyttää varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti suun kautta annettavia vaikuttavia aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja joiden terapeuttinen alue on kapea, kuten siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi, alfentaniili, diergotamiini, ergotamiini, fentanyyli ja kinidiini

### Ketokonatsolin ja rifampisiinin vaikutukset

CYP3A4:n estäjä ketokonatsolin anto suun kautta annettavan netupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävien kapselien kanssa suurensi netupitantin AUC-arvoa 1,8-kertaisesti ja  $C_{max}$ -arvoa 1,3-kertaisesti verrattuna Akynzeo-valmisteen antoon yksinään. Ketokonatsolin samanaikainen anto ei vaikuttanut palonosetronin farmakokinetiikkaan. CYP3A4:n indusoija rifampisiinin anto suun kautta annettavan Akynzeo-valmisteen kanssa pienensi netupitantin AUC-arvoa 5,2-kertaisesti ja  $C_{max}$ -arvoa 2,6-kertaisesti. Rifampisiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut palonosetronin farmakokinetiikkaan. Varovaisuutta tulee näin ollen noudattaa samanaikaisessa annossa voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ketokonatsolin) kanssa, ja samanaikaista antoa voimakkaiden indusoiden (esim. rifampisiin) kanssa tulee välttää.

### Muut yhteisvaikutukset

Fosnetupitantin ja palonosetronin yhdistelmää sisältävän valmisteen (infuusiokonsentraatti, liuosta varten) ja P-gp:n substraatteina toimivien lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset ovat epätodennäköisiä. Netupitantti ei ole P-gp:n substraatti. Digoksiinin farmakokinetiikassa ei havaittu muutoksia, kun netupitanttia annettiin 12 vuorokauden pituisen digoksiinihoidon vuorokautena 8.

On epätodennäköistä, että fosnetupitantti, netupitantti ja sen metaboliitit estävät effluksikuljettajaproteiini BCPR:ää; mahdollisen eston kliininen merkitys on myös vähäinen.

*In vitro* -tiedot osoittavat fosnetupitantin estävän UGT2B7:ää/UGT2B15:tä ja netupitantin estävän UGT2B7:ää. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole varmistettu. Varovaisuutta siis suositellaan, kun netupitanttia ja fosnetupitanttia käytetään samanaikaisesti UGT2B7-entsyymin suun kautta annettavan substraatin (esim. tsidovudiinin, valproiinihapon tai morfiinin) kanssa.

*In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että netupitantti estää BCRP-kuljettajaproteiinin effluksia. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole varmistettu.

*In vitro* -tiedot osoittavat netupitantin olevan P-gp:n estäjä. Terveillä koehenkilöillä tehdyssä tutkimuksessa netupitantti ei vaikuttanut P-gp:n substraatti digoksiinille altistukseen, ja se suurensi digoksiinin  $C_{max}$ -arvoa 1,09-kertaisesti [90 %:n luottamusväli 0,9–1,31]. Ei voida poissulkea, etteikö tämä vaikutus voi olla voimakkaampi ja siten kliinisesti merkittävä syöpäpotilailla, erityisesti niillä, joiden munuaisten toiminta on poikkeava. Siksi on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, kun netupitanttia annetaan samanaikaisesti digoksiinin tai muiden P-gp:n substraattien, kuten dabigatranin tai kolkisiinin, kanssa.

### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Akynzeo sisältää 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonistia palonosetronia, joka voi lisätä QT-ajan pidentymistä. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden, mm. levofloksasiinin, amitriptyliinin, alfutsosiinin, atsitromysiinin ja arseenitrioksidin, kanssa (ks. kohta 4.4).

Lisäksi suositellaan varovaisuutta, jos fosnetupitanttia/palonosetronia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypokalemiata, esimerkiksi ampisilliini, albuteroli, terbutaliini, furosemiidi ja tiatsidit, tai sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan bradykardiaa, esimerkiksi beetasalpaajat, verapamiili, diltiatseemi, digitalis ja rytmihäiriölääkkeet.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy naisilla

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, eivät saa olla raskaana tai tulla raskaaksi fosnetupitantin ja palonosetronin yhdistelmän (infuusiokonsentraatti, liuosta varten) käytön aikana. Kaikille premenopausaalisille naisille on tehtävä raskaustesti ennen hoitoa. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja yhden kuukauden ajan tällä lääkevalmisteella annettavan hoidon päättymisen jälkeen.

### Raskaus

#### *Fosnetupitantti*

Ei ole olemassa tietoja fosnetupitantin tai netupitantin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta mukaan lukien teratogeenisiä vaikutuksia kaneilla ilman turvallisuusmarginaalia (ks. kohta 5.3).

#### *Palonosetroni*

Ei ole olemassa tietoja palonosetronin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Akynzeo on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö palonosetroni tai netupitantti ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Akynzeoa ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Rintaruokinta on lopetettava tämän lääkevalmisteen käytön ajaksi sekä yhdeksi kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

### Hedelmällisyys

#### *Fosnetupitantti*

Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

#### *Palonosetroni*

Rotilla tehdyssä kokeessa havaittiin siementiehyiden epiteelin rappeutumista (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Akynzeo-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska valmiste saattaa aiheuttaa huimausta, uneliaisuutta tai väsymystä, potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos tällaisia oireita ilmenee.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Akynzeo-hoidon yhteydessä raportoituja yleisiä haittavaikutuksia olivat päänsärky (3,6 %), ummetus (3,0 %) ja väsymys (1,2 %). Mikään näistä haittavaikutuksista ei ollut vakava.

### Haittavaikutusten luettelo

Haittavaikutukset on lueteltu alla MedDRA-elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ),

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),

Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ),

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>
<i>Infektiot</i>			Virtsarakon tulehdus
<i>Veri ja imukudos</i>		Neutropenia	Leukopenia
		Leukosytoosi	Lymfosytoosi
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Ruokahalun heikentyminen	Hypokalemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		Unettomuus	Akuutti psykoosi
			Mielialan muutokset
			Unihäiriöt
<i>Hermosto</i>	Päänsärky	Huimaus	Hypoestesia
			Uneliaisuus
<i>Silmät</i>			Sidekalvon tulehdus
			Näön hämärtyminen
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Pyörrytys	Tinnitus
<i>Sydän</i>		Eteis-kammiokatkos, 1. asteen	Arytmia
		Kardiomyopatia	2. asteen eteis-kammiokatkos
		Johtumishäiriö	Haarakatkos, vasen
		Takykardia	Haarakatkos, oikea
			Mitraaliläpän vajaatoiminta
			Sydänlihaksen iskemia
			Kammolisäilyöntisyys
<i>Verisuonisto</i>		Hypertensio	Punoitus
			Hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Hikka	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus	Vatsan turvotus	Suun kuivuminen
		Vatsakipu	Nielemishäiriö
		Ripuli	Röyhtäily
		Ylävatsavaivat	Peräpukamat
		Ilmavaivat	Kielen katteisuus
		Pahoinvointi	Oksentelu
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Hiustenlähtö	Eryteema
		Nokkosihottuma	Kutina
			Ihottuma
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Selkikipu
			Raajojen kipu

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset</b>	<b>Melko harvinaiset</b>	<b>Harvinaiset</b>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Väsymys	Voimattomuus	Kuumuuden tunne
			Ei-sydänperäinen rintakipu
			Limaeritteen poikkeava maku
<i>Tutkimukset</i>		Maksan transaminaasi-arvojen kohoaminen	Veren bilirubiiniarvon kohoaminen
		Veren alkalisen fosfataasin arvon kohoaminen	Veren kreatiinikinaasin arvon kohoaminen
		Veren kreatiniiniarvon kohoaminen	Veren kreatiinikinaasin MB-arvon kohoaminen
		QT-ajan pidentyminen elektrokardiogrammissa	Veren urea-arvon kohoaminen
			ST-välin vajoama elektrokardiogrammissa
			Poikkeava ST-T-väli elektrokardiogrammissa
			Veren myoglobiiniarvon kohoaminen
			Neutrofiilimäärän kohoaminen
			Troponiiniarvon kohoaminen

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot viittaavat siihen, että haittavaikutusprofiili on yleisesti ottaen samanlainen kuin kliinisissä tutkimuksissa.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Netupitanti:*

Yleisiä haittavaikutuksia ei ole yhdistettävissä netupitantiin, yhdistelmä lääkevalmisteen uuteen komponenttiin.

##### *Palonosetroni:*

Sairaalahoitoa vaativia ummetus- ja ulostekovettumatapauksia on raportoitu 0,75 mg:n palonosetroniannosten yhteydessä.

Suun kautta otettavan palonosetronin käytön yhteydessä on myös raportoitu silmien turvotusta, hengenahdistusta ja myalgiaa; näitä haittavaikutuksia ei ole havaittu netupitantin ja palonosetronihydrokloridin yhdistelmän kehityksen aikana. Kaikki nämä vaikutukset olivat melko harvinaisia.

Laskimonsisäisen palonosetronin käytöstä markkinoille tulon jälkeen on raportoitu hyvin harvinaisia anafylaksiatapauksia, anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden tapauksia ja sokkitapauksia. Oireita saattavat olla nokkosihottuma, kutina, angioedeema, matala verenpaine, puristava tunne kurkussa tai rinnassa, hengenahdistus, tajunnan menetys.

Serotoniinioreyhtymää on raportoitu pelkän palonosetronin käytön yhteydessä. Oireita saattavat olla vapina, agitaatio, hikoilu, myokloniset liikkeet, hypertonia ja kuume.

Akynzeo 235 mg/0,25 mg -valmisteen (infuusiokonsentraatti, liuosta varten) havaittu turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin Akynzeo 300 mg/0,5 mg koviin kapsleiden.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Perustuen kokemukseen perustuen terveillä tutkittavilla, jotka saivat suun kautta 600 mg netupitantia ja 1,50 mg palonosetronia yhdistelmänä, mahdollisia akuutteja yliannostuksen oireita ovat päänsärky, huimaus, ummetus, ahdistuneisuus, sydämentykytys, euforinen olo ja alaraajojen kipu.

Yliannostustapauksessa lääkevalmisteen käyttö keskeytetään, potilaalle annetaan yleistä, elintoimintoja tukevaa hoitoa ja potilasta tarkkaillaan. Netupitantin ja palonosetronin pahoinvointia estävän vaikutuksen vuoksi oksentamisen aikaansaaminen lääkevalmisteen avulla ei ehkä onnistu. Dialyysitutkimuksia ei ole tehty. Palonosetronin ja netupitantin suuren jakautumistilavuuden vuoksi dialyysi ei todennäköisesti ole tehokas hoito yliannostukseen.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit (5-HT<sub>3</sub>), ATC-koodi: A04AA55

#### Vaikutusmekanismi

Netupitanti on ihmisen substanssi P / neurokiniini 1 (NK<sub>1</sub>) -reseptorien selektiivinen antagonisti.

Fosnetupitanti on netupitantin esimuoto, joka laskimoon annettaessa muuntuu nopeasti netupitantiksi (ks. kohta 5.2).

Palonosetroni on 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonisti, jolla on voimakas taipumus sitoutua tähän reseptoriin ja vähäinen tai olematon taipumus sitoutua muihin reseptoreihin. Solunsalpaajat aiheuttavat pahoinvointia ja oksentelua stimuloimalla serotoniinin vapautumista ohutsuolen enterokromaffiinisoluista. Serotoniini aktivoi kiertäjähormonin afferenteissa sijaitsevia 5-HT<sub>3</sub>-reseptoreita, mikä käynnistää oksennusrefleksin.

Viiveellä esiintyvä pahoinvointi ja oksentelu on yhdistetty takykiniiniperheen neurokiniini 1 (NK<sub>1</sub>) -reseptorien (sijaitsee suurissa osissa keskus- ja ääreishermostoa) aktivaatioon substanssi P:n avulla. Netupitantin on *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa osoitettu estävän substanssi P -välitteisiä reaktioita.

Netupitantin osoitettiin läpäisevän veri-aivoesteen ja sitoutuvan NK<sub>1</sub>-reseptoreihin 92,5-prosenttisesti 6 tunnin jälkeen, 86,5-prosenttisesti 24 tunnin jälkeen, 85,0-prosenttisesti 48 tunnin jälkeen, 78,0-prosenttisesti 72 tunnin jälkeen ja 76,0-prosenttisesti 96 tunnin jälkeen 300 mg:n netupitanttiannoksen annosta.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Akynzeo-valmisteen suun kautta annon yhdessä deksametasonin kanssa on kahdessa erillisessä keskeisessä tutkimuksessa osoitettu ehkäisevän akuuttia ja viiveellä esiintyvää pahoinvointia ja oksentelua, joka liittyy runsaasti ja kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaan solunsalpaajahoitoon.

*Runsaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskeva tutkimus (HEC-tutkimus)*  
 Kliinisessä, monikeskuksisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa rinnakkaistutkimuksessa, johon osallistui 694 potilasta, suun kautta annettujen netupitanttikerta-annosten ja suun kautta annetun palonosetronin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta verrattiin suun kautta annettuun palonosetronikerta-annokseen syöpäpotilailla, jotka saivat sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa (mediaaniannos = 75 mg/m<sup>2</sup>). Akynzeo-valmisteen tehoa arvioitiin 135 potilaalla, jotka saivat kerta-annoksen suun kautta (300 mg netupitanttia ja 0,5 mg palonosetronia) ja 136 potilaalla, jotka saivat pelkästään 0,5 mg palonosetronia suun kautta.

Akynzeo-haaran ja palonosetroni 0,5 mg -haaran hoito-ohjelmat on esitetty alla olevassa taulukossa 2.

**Taulukko 2: Oraalinen pahoinvointia estävä hoito-ohjelma – HEC-tutkimus**

Hoito-ohjelma	Vuorokausi 1	Vuorokaudet 2–4
Akynzeo	Akynzeo (netupitantti 300 mg + palonosetroni 0,5 mg) Deksametasoni 12 mg	Deksametasoni 8 mg kerran vuorokaudessa
Palonosetroni	Palonosetroni 0,5 mg Deksametasoni 20 mg	Deksametasoni 8 mg kaksi kertaa vuorokaudessa

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli täydellisten vasteiden (ei pahoinvointia eikä apulääkitystä) osuus 120 tunnin (kokonaisjakso) sisällä runsaasti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon -aloittamisesta.

Alla olevassa taulukossa 3 on esitetty yhteenveto tämän tutkimuksen tärkeimmistä tuloksista.

**Taulukko 3: Hoitoryhmän ja ajanjakson mukaiset vasteosuudet sisplatiini-solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla**

	Akynzeo N = 135 %	Palonosetroni 0,5 mg N = 136 %	p-arvo
Ensisijainen päätetapahtuma			
Täydellinen vaste Kokonaisjakso <sup>§</sup>	89,6	76,5	0,004
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat			
Täydellinen vaste Akuuttijakso <sup>‡</sup>	98,5	89,7	0,007
Viivejakso <sup>†</sup>	90,4	80,1	0,018
Ei pahoinvointia			
Akuuttijakso	98,5	89,7	0,007
Viivejakso	91,9	80,1	0,006
Kokonaisjakso	91,1	76,5	0,001
Ei merkittävää pahoinvointia			
Akuuttijakso	98,5	93,4	0,050
Viivejakso	90,4	80,9	0,004
Kokonaisjakso	89,6	79,4	0,021



‡Akuuttijakso: 0–24 tuntia sisplatiinihoidosta.

†Viivejakso: 25–120 tuntia sisplatiinihoidosta.

§Kokonaisjakso: 0–120 tuntia sisplatiinihoidosta.

#### *Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa koskeva tutkimus (MEC-tutkimus)*

Monikeskuksisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa, paremmuutta mittaavassa rinnakkaistutkimuksessa verrattiin suun kautta annettun Akynzeo-kerta-annoksen tehoa ja turvallisuutta suun kautta annettuun 0,5 mg:n palonosetronikerta-annokseen syöpäpotilailla, joiden oli määrä aloittaa ensimmäinen antrasykliini- ja syklofosfamidi-hoitosykli kiinteän, pahanlaatuisen kasvaimen hoitoon. Tutkimuksen ajankohtana antrasykliiniä ja syklofosfamidia sisältäviä solunsalpaajahoitoja pidettiin kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavana. Tämänhetkisisissä ohjeissa näitä hoitoja pidetään runsaasti pahoinvointia aiheuttavina solunsalpaajina. Kaikki potilaat saivat kerta-annoksen deksametasonia suun kautta.

**Taulukko 4: Oraalinen pahoinvointia estävä hoito-ohjelma – MEC-tutkimus**

Hoito-ohjelma	Vuorokausi 1	Vuorokaudet 2–3
Akynzeo	Akynzeo (netupitantti 300 mg + palonosetroni 0,5 mg) Deksametasoni 12 mg	Ei pahoinvointia estävää hoitoa
Palonosetroni	Palonosetroni 0,5 mg Deksametasoni 20 mg	Ei pahoinvointia estävää hoitoa

Ensimmäisen syklin saatuaan potilailla oli mahdollisuus osallistua monisykliseen jatko-osaan, jossa he saivat samaa hoitoa kuin ensimmäisessä syklissä. Toistuvien, peräkkäisten syklien lukumäärälle ei oltu asetettu potilaskohtaisia rajoituksia. Yhteensä 1 450 potilasta sai tutkimuslääkettä (Akynzeo n = 725, palonosetroni n = 725). Näistä potilaista 1 438 (98,8 %) sai ensimmäisen syklin kokonaan ja 1 286 (88,4 %) jatkoi hoitoa monisyklisessä jatko-osassa. Monisyklisessä jatko-osassa yhteensä 907 potilasta (62,3 %) jatkoi kokonaisten syklien saamista enintään kahdeksaan hoitosykliin asti. Yhteensä 724 potilasta (99,9 %) sai hoitoa siklofosfamidilla. Kaikki potilaat saivat lisähoitoa doksorubisiinilla (68,0 %) tai epirubisiinilla (32,0 %).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli täydellisten vasteiden osuus viivejaksona eli tuntien 25–120 aikana solunsalpaajahoidon antamisesta.

Alla olevassa taulukossa 5 on esitetty yhteenveto tämän tutkimuksen tärkeimmistä tuloksista.

**Taulukko 5: Hoitoryhmän ja ajanjakson mukaiset vasteosuudet antrasykliini- ja syklofosfamidi-solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla – 1. sykli**

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroni 0,5 mg N = 725 %	p-arvo*
Ensisijainen päätetapahtuma			
Täydellinen vaste Viivejakso <sup>†</sup>	76,9	69,5	0,001
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat			
Täydellinen vaste Akuuttijakso <sup>‡</sup>	88,4	85,0	0,047
Kokonaisjakso <sup>§</sup>	74,3	66,6	0,001

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroni 0,5 mg N = 725 %	p-arvo*
Ei pahoinvointia -			
Akuuttijakso	90,9	87,3	0,025
Viivejakso	81,8	75,6	0,004
Kokonaisjakso	79,8	72,1	< 0,001
Ei merkittävää pahoinvointia			
Akuuttijakso	87,3	87,9	Ei merkitsevä
Viivejakso	76,9	71,3	0,014
Kokonaisjakso	74,6	69,1	0,020

\* p-arvo perustuu ikäryhmän ja maantieteellisen alueen mukaan ositettuun Cochran-Mantel-Haenszelin testiin.

‡Akuuttijakso: 0–24 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoitosta

†Viivejakso: 25–120 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoitosta

§Kokonaisjakso: 0–120 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoitosta

Potilaat jatkoivat monisyklisessä jatko-osassa enintään 7 ylimääräisen solusalpaajahoitosyklin ajan. Akynzeo-valmisteen pahoinvointia estävä vaikutus säilyi toistuvien syklien aikana niillä potilailla, jotka jatkoivat hoitosykliden saamista.

Pahoinvoinnin ja oksentelun vaikutusta potilaiden jokapäiväiseen elämään arvioitiin FLIE-indeksillä (Functional Living Index–Emesis). Niiden potilaiden osuus, jotka eivät kokeneet minkäänlaista vaikutusta jokapäiväiseen elämään sekä pahoinvoinnin että oksentelun osalta, oli 6,3 % suurempi (p-arvo = 0,005) Akynzeo-ryhmässä (78,5 %) kuin palonosetroniryhmässä (72,1 %).

*Monisyklinen turvallisuustutkimus potilailla, jotka saivat joko runsaasti pahoinvointia aiheuttavaa tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solusalpaajahoitoa*

Erillisessä tutkimuksessa yhteensä 413 potilasta, jotka saivat solusalpaajahoitoa (mukaan lukien karboplatiini-, sisplatiini-, oksaliplatiini- ja doksorubisiinihojelmat) ensimmäisessä tai toistuvissa sykleissä, satunnaistettiin saamaan joko Akynzeo-valmistetta (n = 309) tai aprepitantia ja palonosetronia (n = 104). Turvallisuus ja teho säilyivät kaikkien syklien ajan.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Akynzeo-valmisteen käytöstä solusalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

#### *Netupitantti*

Netupitantin absoluuttista biologista hyötyosuutta koskevia tietoja ei ole saatavilla ihmisellä. Kahden laskimonsisäistä netupitanttia arvioineen tutkimuksen perusteella biologisen hyötyosuuden ihmisellä arvioidaan olevan yli 60 %.

Suun kautta annettuja kerta-annoksia arvioivissa tutkimuksissa netupitantti oli mitattavissa plasmassa 15 minuuttia - 3 tuntia annon jälkeen. Pitoisuudet plasmassa noudattivat ensimmäisen asteen imeytymisprosessia, ja ne saavuttivat  $C_{max}$ -arvon noin 5 tunnissa.  $C_{max}$ - ja AUC-muuttujat suurensivat 10–300 mg:n annoksilla enemmän kuin suhteessa annokseen.

Kun 82 terveelle koehenkilölle annettiin 300 mg:n kerta-annos netupitantia suun kautta,  $C_{max}$ -arvo oli  $486 \pm 268$  ng/ml (keskiarvo  $\pm$  SD),  $T_{max}$ -arvon mediaani 5,25 tuntia ja AUC-arvo  $15\,032 \pm 6\,858$  h.ng/ml. Yhdistetyssä analyysissä naisten netupitantille altistus oli suurempaa kuin miehillä; naisten  $C_{max}$  oli 1,31 kertaa suurempi, AUC 1,02 kertaa suurempi ja puoliintumisaika 1,36 kertaa pidempi. Netupitantin  $AUC_{0-\infty}$ - ja  $C_{max}$ -arvot suurenevät 1,1- ja 1,2-kertaisesti runsasrasvaisen aterian jälkeen.

#### Fosnetupitantti

Akynzeo-kerta-annoksen jälkeen, joka annettiin 30 minuutin kestoisena infuusiona terveille koehenkilöille ja syöpäpotilaille, fosnetupitantin  $C_{max}$ -arvo saavutettiin infuusion lopussa. Ilmeinen terminaalinen puoliintumisaika oli alle 1 tunti. Infuusion päätyttyä fosnetupitantin pitoisuus laski 30 minuutin kuluessa alle 1 %:iin  $C_{max}$ -arvosta. Netupitantin ja palonosetronin farmakokineettiset parametrit olivat samankaltaisia kuin Akynzeo 300 mg/0,5 mg kovilla kapseleilla todetut parametrit.

**Taulukko 6: Farmakokineettiset parametrit (keskiarvo ja variaatiokerroin [%]) terveille koehenkilöille (TK) ja syöpäpotilaille annetun Akynzeo-valmiste (infuusiokonsentraatti, liuosta varten) kerta-annoksen jälkeen**

		Fosnetupitantti	Netupitantti	Palonosetroni <sup>2</sup>
$C_{max}$ (ng/ml)	TK:t	6 431 (14)	841 (21)	2,1 (61)
	Potilaat	3 478 (45)	590 (28)	0,8 (35)
$T_{max}^1$ (h)	TK:t	0,5 (0,25–0,5)	0,5 (0,5–0,4)	0,55
	Potilaat	0,5 (0,5–0,6)	0,6 (0,5–4)	0,6 (0,5–6)
AUC (ng*h/ml)	TK:t	2 938 (12)	13 854 (21)	35 (33)
	Potilaat	1 401 (46)	15 588 (32)	36 (30)
$t_{1/2}$ (h)	TK:t	0,96 (57)	36,1 (19)	43 (32)
	Potilaat	0,75 (54)	144 (50)	58 (47)

<sup>1</sup> mediaani (min.–maks.); <sup>2</sup> terveille koehenkilöille boluksena laskimoon

Fosnetupitantin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot olivat potilailla pienemmät kuin terveillä koehenkilöillä, vaikka systeemiset netupitanttialtistukset olivat samankaltaisia.

Terveillä koehenkilöillä systeeminen fosnetupitanttialtistus lisääntyi suhteessa annokseen, kun fosnetupitanttiannosta suurennettiin 17,6 mg:sta 353 mg:aan.

#### Palonosetroni

Palonosetroni imeytyy tehokkaasti suun kautta annon jälkeen; absoluuttinen biologinen hyötyosuus on jopa 97 %. Kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksia suun kautta käyttämällä puskuroitua liuosta,  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-\infty}$ -arvot olivat suhteessa annokseen annosvälillä 3,0–80 mcg/kg.

Kun 36 terveelle koehenkilölle annettiin 0,5 mg:n kerta-annos palonosetronia,  $C_{max}$ -arvo oli  $0,81 \pm 1,66$  ng/ml (keskiarvo  $\pm$  SD) ja  $T_{max}$ -arvo  $5,1 \pm 1,7$  tuntia. Naispuolisten koehenkilöiden ( $n = 18$ ) AUC-keskiarvo oli 35 % suurempi ja  $C_{max}$ -keskiarvo 26 % suurempi kuin miespuolisilla koehenkilöillä ( $n = 18$ ). Kun 12 syöpäpotilaalle annettiin 0,5 mg:n kerta-annos palonosetronia yksi tunti ennen solunsalpaajahoitoa,  $C_{max}$ -arvo oli  $0,93 \pm 0,34$  ng/ml ja  $T_{max}$ -arvo  $5,1 \pm 5,9$  tuntia. Syöpäpotilaiden AUC oli 30 % suurempi kuin terveillä koehenkilöillä. Runsasrasvainen ateria ei vaikuttanut suun kautta annetun palonosetronin  $C_{max}$ - ja AUC-arvoihin.

#### Jakautuminen

##### Netupitantti

Netupitantin dispositiota arvioitiin kaksitilamallilla syöpäpotilaille suun kautta annetun 300 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Systeemisen puhdistuman mediaaniksi arvioitiin 20,5 l/h, ja keskustilan jakautumistilavuuden arvioitiin olevan suuri (486 l). Netupitantti ja kaksi sen päämetaboliiteista, M1 ja M3, sitoutuvat ihmisen plasman proteiineihin > 99-prosenttisesti 10–1 500 ng/ml:n pitoisuuksilla. Kolmas päämetaboliitti, M2, sitoutuu plasman proteiineihin  $\geq$  97-prosenttisesti.

### *Fosnetupitantti*

Fosnetupitantin keskimääräinen jakautumistilavuus  $\pm$  SD oli terveillä koehenkilöillä  $124 \pm 76$  l ja potilailla  $296 \pm 535$  l. Fosnetupitantin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin oli 92-prosenttista pitoisuudella 1 mikromoolia/l ja 95-prosenttista pitoisuudella 10 mikromoolia/l. Vapaan fraktion vaihteluväli oli 5–8 %.

### *Palonosetroni*

Palonosetronin jakautumistilavuus on noin  $8,3 \pm 2,5$  l/kg. Noin 62 % palonosetronista sitoutuu plasman proteiineihin.

## Biotransformaatio

### *Netupitantti*

Ihmisen plasmassa on havaittu kolme metaboliittia suun kautta annettujen vähintään 30 mg:n netupitanttiannosten jälkeen ( desmetyyli johdannainen M1, N-oksidi johdannainen M2 ja OH-metyyli johdannainen M3). Metaboliatutkimuksissa *in vitro* on saatu viitteitä siitä, että CYP3A4, sekä vähäisemmässä määrin CYP2D6 ja CYP2C9, osallistuvat netupitantin metaboliaan. Keskimääräinen netupitantti/plasma-radioaktiivisuussuhde plasmassa vaihteli välillä 0,13–0,49 suun kautta annetun 300 mg:n netupitantti-kerta-annoksen annon jälkeisinä 96 tuntina. Suhde oli riippuvainen ajasta, ja se pieneni vähitellen, kun annosta oli kulunut yli 24 tuntia, mikä osoittaa netupitantin metaboloituvan nopeasti. M1-, M2- ja M3-metaboliittien  $C_{max}$ -arvot olivat 11 %, 47 % ja 16 % kanta-aineen arvosta. M2-metaboliitin AUC-arvo oli pienin suhteessa kanta-aineeseen (14 %); M1- ja M3-metaboliittien AUC-arvot olivat noin 29 % ja 33 % kanta-aineesta. Kaikkien kolmen metaboliitin (M1, M2, M3) osoitettiin farmakodynaamisessa eläinmallissa olevan farmakologisesti aktiivisia; M3 oli aktiivisin ja M2 vähiten aktiivinen.

### *Fosnetupitantti*

*In vivo* fosnetupitantti muuntuu metabolisen hydrolyysin kautta nopeasti netupitantiksi. Potilailla, jotka saivat Akynzeo 235 mg/0,25 mg -valmistetta (infuusiokonsentraatti, liuosta varten) laskimoon, netupitanttialtistus oli 17-kertainen fosnetupitanttialtistukseen nähden AUC-arvojen suhteen perusteella. Netupitantin metaboliitit M1, M2 ja M3 muodostuivat nopeasti vapautuneesta netupitantista. Potilailla M1-, M2- ja M3-metaboliiteille altistus muodosti 32 %, 21 % ja 28 % netupitanttialtistuksesta AUC-arvojen suhteen perusteella. M1-, M2- ja M3-metaboliittien  $T_{max}$ -arvojen mediaanit olivat 12 tuntia, 2 tuntia ja 12 tuntia.

### *Palonosetroni*

Palonosetronilla on useita eliminaatioreittejä. Noin 50 % metaboloituu ja muuttuu kahdeksi päämetaboliitiksi: N-oksidi-palonosetroniksi ja 6-S-hydroksi-palonosetroniksi. Kummallakin näistä metaboliiteista on alle 1 % palonosetronin 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonistivaikutuksesta. Metaboliatutkimuksissa *in vitro* on saatu viitteitä siitä, että CYP2D6, sekä vähäisemmässä määrin CYP3A4 ja CYP1A2, osallistuvat palonosetronin metaboliaan. Kliiniset farmakokineettiset parametrit eivät kuitenkaan eroa merkittävästi CYP2D6-substraattien heikkojen ja voimakkaiden metaboloijien välillä.

## Eliminaatio

### *Netupitantti*

Akynzeo-kerta-annoksen annon jälkeen netupitantti eliminoituu elimistöstä multi-eksponentiaalisella tavalla. Ilmeinen keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on syöpäpotilailla noin 88 tuntia. Munuaispuhdistuma ei ole merkittävä eliminaatioreitti netupitantille tai sen metaboliiteille. Keskimäärin alle 1 % suun kautta annetusta netupitanttiannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Radioaktiivisesta annoksesta 3,95 % erittyi virtsaan ja 70,7 % ulosteeseen. Noin puolet suun kautta [14C]-netupitanttina annetusta radioaktiivisuudesta poistui virtsan ja ulosteen mukana 120 tunnin sisällä annosta. Kumpaakin eliminaatioreittiä käyttämällä täydellinen eliminaatio arvioitiin saavutetun päivänä 29–30 netupitantin annon jälkeen.

### *Fosnetupitantti*

Akynzeo 235 mg/0,25 mg -valmisteen (infuusiokonsentraatti, liuosta varten) laskimoon annon jälkeen fosnetupitantin pitoisuus plasmassa laski biekspotentiaalisesti. Kun infuusion päättymisestä oli kulunut 30 minuuttia, fosnetupitantin keskimääräinen pitoisuus plasmassa oli alle 1 %  $C_{max}$ -arvosta.

### *Palonosetroni*

Kuudelle terveelle koehenkilölle suun kautta annetun 0,75 mg:n [14C]-palonosetroni-kerta-annoksen radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan 85–93 % ja ulosteeseen 5–8 %. Virtsaan erittyneen muuttumattoman palonosetronin määrä vastasi noin 40 % annetusta annoksesta. Palonosetronin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) terveillä koehenkilöillä, joille annettiin 0,5 mg:n palonosetronikapseli, oli  $37 \pm 12$  tuntia (keskiarvo  $\pm$  SD). Syöpäpotilaille  $t_{1/2}$  oli  $48 \pm 19$  tuntia. Terveille koehenkilöille annetun noin 0,75 mg:n laskimonsisäisen palonosetroni-kerta-annoksen jälkeen palonosetronin kokonaispuhdistuma elimistöstä oli  $160 \pm 35$  ml/h/kg (keskiarvo  $\pm$  SD) ja munuaispuhdistuma  $66,5 \pm 18,2$  ml/h/kg.

## Erityisryhmät

### Maksan vajaatoiminta

#### *Netupitantti*

Netupitantin enimmäispitoisuus ja kokonaisaltistus netupitantille olivat suurempia koehenkilöillä, jotka sairastivat lievää ( $n = 8$ ), keskivaikeaa ( $n = 8$ ) ja vaikeaa ( $n = 2$ ) maksan vajaatoimintaa, kuin terveillä verrokeilla. Joskin yksilöllinen vaihtelu oli suurta sekä maksan vajaatoimintaa sairastavilla että terveillä koehenkilöillä. Netupitantille altistus ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  ja  $AUC_{0-\infty}$ ) oli terveisiin koehenkilöihin verrattuna 11 %, 28 % ja 19 % suurempaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja 70 %, 88 % ja 143 % suurempaa keskivaikeaa maksanvajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa ( $\geq 9$  Child-Pugh-pistettä) sairastavia potilaita koskevat tiedot ovat rajallisia.

#### *Palonosetroni*

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin kokonaispuhdistumaan elimistöstä verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Annoksen pienentäminen ei ole tarpeen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, vaikka palonosetronin terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ja keskimääräinen systeeminen altistus onkin suurempi näillä potilailla.

### Munuaisten vajaatoiminta

#### *Netupitantti*

Erityisiä tutkimuksia netupitantin arvioimiseksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty. ADME-tutkimuksessa alle 5 % kaikesta netupitanttiin liittyvästä aineesta erittyi virtsaan, ja alle 1 % netupitanttiannoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana. Näin ollen netupitantin tai sen metaboliittien mahdollinen kumulointuminen kerta-annoksen jälkeen on merkityksetöntä. Lisäksi populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa ei havaittu vastaavuussuhdetta farmakokineettisten parametrien ja munuaisten toimintahäiriöiden markkerien välillä.

#### *Palonosetroni*

Lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi palonosetronin farmakokineettisiin parametreihin. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla systeeminen kokonaisaltistus laskimonsisäiselle palonosetronille suureni noin 28 %:lla terveisiin koehenkilöihin nähden. Populaatiofarmakokineettisessä tutkimuksessa potilailla, joiden kreatiniinin puhdistuma ( $CL_{CR}$ ) oli pienentynyt, myös palonosetronin puhdistuma oli pienentynyt, mutta tämä pienentymä ei muuttanut palonosetronille altistusta merkittävästi.

Näin ollen Akynzeo-valmistetta voidaan antaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ilman, että annosta tarvitsee muuttaa.

Netupitantia ja palonosetronia ei kumpaakaan ole arvioitu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Palonosetroni

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Konventionaalisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että palonosetroni saattaa erittäin suurina pitoisuuksina estää kammiodepolarisaatioon ja -repolarisaatioon osallistuvia ionikanavia ja pidentää aktiopotentiaalin kestoa. Palonosetroniin yhdistettiin siementiehyiden epiteelin rappeutumista rotilla tehdyn yhden kuukauden pituisen toistuvien oraalisten annosten toksisuutta arvioineen tutkimuksen jälkeen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Eläinkokeista saadut istukan läpäisyä koskevat tiedot ovat rajallisia (ks. kohta 4.6). Palonosetroni ei ole mutageeninen. Suuret palonosetroniannokset (kunkin annoksen aiheuttama altistus oli vähintään 15-kertainen ihmisen terapeuttiseen altistukseen verrattuna), joita annettiin päivittäin kahden vuoden ajan, lisäsivät maksakasvaimien, endokriinisten kasvaimien (kilpirauhasessa, aivolisäkkeessä, haimassa, lisämunuaisytimessä) ja ihokasvaimien esiintyvyyttä rotilla, mutta ei hiirillä. Taustalla olevia mekanismeja ei tunneta täysin, mutta koska käytetyt annokset olivat suuria ja koska lääkevalmiste on tarkoitettu annettavaksi ihmiselle kerta-annoksina, näitä löydöksiä ei pidetä kliinisen käytön kannalta oleellisina.

#### Netupitantti ja netupitantin ja palonosetronin yhdistelmä

Farmakologista turvallisuutta sekä yksittäisen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa konventionaalisissa tutkimuksissa haittoja on todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Rotilla ja koirilla on havaittu fosfolipidoosia (makrofagien muuttumista vaahtosoluiksi) toistuvien netupitanttiannosten jälkeen. Vaikutus hävisi kokonaan tai osittain palautumisjakson jälkeen. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Konventionaalisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että netupitantti ja sen metaboliitit sekä netupitantin ja palonosetronin yhdistelmä saattavat erittäin suurina pitoisuuksina estää kammiodepolarisaatioon ja -repolarisaatioon osallistuvia ionikanavia ja pidentää aktiopotentiaalin kestoa. Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa netupitantilla ei ole havaittu olevan suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Kaneilla, joille annettiin netupitanttia 10 mg/kg/vrk ja tätä suurempia annoksia organogeneesin aikana, havaittiin tavallista enemmän sikiön raajojen ja kypälien asennon poikkeavuuksia, rintalastan luiden yhteen kasvamista ja ylilukuisen keuhkolohkon ageneesia. Kaneilla tehdyssä annosalueella arvioivassa pilottitutkimuksessa havaittiin suulakihalkioita, mikroftalmiaa ja afakiaa yhden poikueen neljällä sikiöllä 30 mg/kg/vrk-annosryhmässä. Näiden löydösten merkitystä ihmiselle ei tunneta. Istukan läpäisyä ja imetystä koskevia tietoja netupitantilla tehdyistä eläinkokeista ei ole saatavilla. Netupitantti ei ole mutageeninen.

#### Fosnetupitantti

Rotille päivittäin organogeneesin aikana annettu laskimonsisäinen fosnetupitanttiannos (joka vastasi 3-kertaista ihmisen netupitanttialtistusta AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella) aiheutti häpyluun luutumisen viivästyistä. Rottien alkion- ja sikiönkehitykseen kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu päivittäisillä enintään 13 mg/kg:n fosnetupitanttiannoksilla (enintään 2-kertainen ihmisen netupitanttialtistus AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella). Koska tiineiden rottien systeeminen fosnetupitanttialtistus oli vähäistä, rotan ja ihmisen fosnetupitanttialtistuksen vertaaminen AUC-arvon perusteella ei ole mahdollista. Kaneille päivittäin organogeneesin aikana annettujen laskimonsisäisten vähintään 6 mg/kg/vrk:n fosnetupitanttiannosten

(vähintään 9-kertainen ihmisen fosnetupitanttialtistus ja vähintään 0,4-kertainen ihmisen netupitanttialtistus AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella) havaittiin lisäävän resorptioita. Vaikutuksia kaneilla ei havaittu 3 mg/kg/vrk:n annoksella (5,4-kertainen ihmisen fosnetupitanttialtistus ja 0,4-kertainen ihmisen netupitanttialtistus AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella). Rotille päivittäin organogeneesin ja imetyksen aikana annettu laskimonsisäinen 39 mg/kg:n fosnetupitanttiannos (3-kertainen ihmisen netupitanttialtistus AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella) aiheutti poikasten syntymän ja kasvuvaiheen aikaisen painon laskua sekä fyysisen kehityksen (korvanlehtien ja silmien aukeamisen sekä esinahan erottumisen) viivästymistä. Nämä vaikutukset yhdistettiin emoon kohdistuvaan toksisuuteen (vähentyneeseen painonnousuun ja ruoankulutukseen). Vaikutuksia poikasilla tai emoilla ei havaittu 13 mg/kg/vrk:n annoksella (2-kertainen ihmisen netupitanttialtistus AUC-arvon perusteella suositellulla, kunkin solunsalpaajahoitosyklin yhteydessä annettavalla kerta-annoksella).

### Fosnetupitantin ja palonosetronin yhdistelmä

Laskimon- ja valtimonsisäinen anto kaneilla: Kliinisinä merkkeinä havaittiin hyvin lievää tai lievää punoitusta. Mikroskooppitutkimuksessa ei havaittu muutoksia. Laskimonviereinen anto (ei-asianmukainen kliininen antoreitti / virheellinen anto) kaneilla: Kliinisinä merkkeinä havaittiin hyvin lievää tai lievää punoitusta ja hyvin lievää turvotusta. Mikroskooppitutkimuksessa havaittiin verinahan kroonista tulehdusta (lievästä keskivaikeaan) ja epidermaalista hyperplasiaa (minimaalisesta lievään).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
Dinatriumedetaatti (E386)  
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöä varten)  
Suolahappo (E507) (1M pH:n säätöä varten)  
Vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Akynzeo infuusiokonsentraatti, liuosta varten ei ole yhteensopiva divalentteja kationeja (esim.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) sisältävien liuosten kanssa, mukaan lukien Ringerin laktaattiliuos ja Hartmannin liuos.

Akynzeo-valmistetta (infuusiokonsentraatti, liuosta varten) ei pidä infusoida samanaikaisesti tai sekoittaa muiden laskimoon annettavien aineiden, lisäaineiden tai lääkevalmisteiden kanssa, ellei yhteensopivuutta ole osoitettu. Jos samaa laskimoyhteyttä käytetään usean eri lääkevalmisteen peräkkäiseen infusoimiseen, letku on huuhdeltava 9 mg/ml (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektionesteellä ennen Akynzeo-infuusiota ja sen jälkeen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Säilytä laimennettu liuos alle 25 °C:n lämpötilassa.

Käytönaikaisen kemiallisen, fysikaalisen ja mikrobiologisen säilyvyyden laimentamisen jälkeen on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Kerta-annoksen sisältävät 20 ml:n lasiset injektiopullot, joissa on 20 mm:n kumitulppa ja 20 mm:n alumiininen sinetikorkki.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Akynzeo on laimennettava ennen antoa.

### Akynzeo-valmisteen valmistaminen

Vaihe 1	Valmistele aseptisesti infuusionestepullo tai -pussi, jossa on 30 ml 5-prosenttista glukoosi-injektionestettä tai 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä.
Vaihe 2	Vedä aseptisesti koko konsentraattimäärä AKYNZEO-injektiopullosta ja siirrä se infuusionestepulloon tai -pussiin, jossa on 30 ml 5-prosenttista glukoosi-injektionestettä tai 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionestettä. Liuoksen kokonaismääräksi tulee näin 50 ml.
Vaihe 3	Ennen antamista tarkasta lopullinen laimennettu liuos hiukkasten ja poikkeavan värin varalta. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai sen väri on poikkeava, hävitä infuusionestepullo tai -pussi.

Akynzeo-valmistetta ei saa laimentaa tai sekoittaa sellaisten liuosten kanssa, joiden fysikaalista ja kemiallista yhteensopivuutta ei ole varmistettu (ks. kohta 6.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.

Damastown

Mulhuddart

Dublin 15

Irlanti

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1001/004

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. toukokuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. tammikuuta 2020



## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown,  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlanti

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**RASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kapseli, kova  
netupitantti/palonosetroni

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 300 mg netupitanttia ja 0,5 mg palonosetronia (hydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää sakkaroosia ja sorbitolia (E420). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kapseli, kova

1 kova kapseli

4 x 1 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1001/001, 1 kova kapseli  
EU/1/15/1001/002, 4 x 1 kovaa kapselia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

akynzeo

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Akynzeo 300 mg/0,5 mg kapseli, kova  
netupitantti/palonosetroni

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Helsinn

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**RASIA**

### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
fosnetupitantti/palonosetroni

### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 235 mg fosnetupitanttia (kloridihydrokloridina), joka vastaa 197,5 mg netupitanttia, sekä 0,25 mg palonosetronia (hydrokloridina).

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 4,7 mg fosnetupitanttia, joka vastaa 3,95 mg netupitanttia, sekä 0,005 mg palonosetronia.

### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös mannitolia, dinatriumedetaattia, natriumhydroksidia ja suolahappoa.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo

### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.  
Vain kertakäyttöön.

### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen: 24 tuntia alle 25 °C:ssa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1001/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## **SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **INJEKTIOPULLO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
fosnetupitantti/palonosetroni

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 235 mg fosnetupitanttia (kloridihydrokloridina), joka vastaa 197,5 mg netupitanttia, sekä 0,25 mg palonosetronia (hydrokloridina).

Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 4,7 mg fosnetupitanttia, joka vastaa 3,95 mg netupitanttia, sekä 0,005 mg palonosetronia.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös mannitolia, dinatriumedetaattia, natriumhydroksidia ja suolahappoa.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1 injektiopullo

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.  
Vain kertakäyttöön.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen: 24 tuntia alle 25 °C:ssa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1001/003

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

### RASIA

#### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Akynzeo 235 mg/0,25 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
fosnetupitantti/palonosetroni

#### 2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 235 mg fosnetupitanttia (kloridihydrokloridina), joka vastaa 197,5 mg netupitanttia, sekä 0,25 mg palonosetronia (hydrokloridina).  
Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 11,75 mg fosnetupitanttia, joka vastaa 9,87 mg netupitanttia, sekä 0,0125 mg palonosetronia

Laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 4,7 mg fosnetupitanttia, joka vastaa 3,95 mg netupitanttia, sekä 0,005 mg palonosetronia.

#### 3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös mannitolia, dinatriumedetaattia, natriumhydroksidia, suolahappoa ja vettä.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

#### 4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo

#### 5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon laimentamisen jälkeen.  
Vain kertakäyttöön.

#### 6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### 7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Laimentamisen jälkeen: 24 tuntia alle 25 °C:ssa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlanti

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1001/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

## **SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **INJEKTIOPULLO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Akynzeo 235 mg/0,25 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
fosnetupitantti/palonosetroni

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 235 mg fosnetupitanttia (kloridihydrokloridina), joka vastaa 197,5 mg netupitanttia, sekä 0,25 mg palonosetronia (hydrokloridina).  
Yksi ml infuusiokonsentraattia sisältää 11,75 mg fosnetupitanttia, joka vastaa 9,87 mg netupitanttia, sekä 0,0125 mg palonosetronia

Laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 4,7 mg fosnetupitanttia, joka vastaa 3,95 mg netupitanttia, sekä 0,005 mg palonosetronia.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös mannitolia, dinatriumedetaattia, natriumhydroksidia, suolahappoa ja vettä.  
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon laimentamisen jälkeen.  
Vain kertakäyttöön.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**



**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Laimentamisen jälkeen: 24 tuntia alle 25 °C:ssa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1001/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Akynzeo 300 mg/0,5 mg kapseli, kova netupitantti/palonosetroni**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Akynzeo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Akynzeo-valmistetta
3. Miten Akynzeo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Akynzeo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Akynzeo on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Akynzeo on**

Akynzeo sisältää kahta lääketta (vaikuttavaa ainetta):

- netupitanttia
- palonosetronia.

##### **Mihin Akynzeo-valmistetta käytetään**

Akynzeo-valmistetta käytetään syöpää sairastaville aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn syöpähoidon aikana (solunsalpaajahoito).

##### **Miten Akynzeo toimii**

Solunsalpaajat voivat saada elimistön vapauttamaan serotoniiniksi ja substanssi P:ksi kutsuttuja aineita. Tämä stimuloi aivojen oksennuskeskusta, mikä aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua. Akynzeo-valmisteen sisältämät lääkkeet kiinnittyvät niihin hermoston reseptoreihin, joiden välityksellä serotoniini ja substanssi P toimivat. Netupitantti (joka on NK<sub>1</sub>-reseptorin estäjä) salpaa substanssi P:n reseptorit, ja palonosetroni (joka on 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin estäjä) salpaa tietyt serotoniinin reseptorit. Estämällä tällä tavoin substanssi P:n ja serotoniinin toimintaa lääkkeet ehkäisevät oksennuskeskuksen stimulointia ja siitä aiheutuvaa pahoinvointia.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Akynzeo-valmistetta**

##### **Älä ota Akynzeo-valmistetta**

- jos olet allerginen netupitantille tai palonosetronille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.
- jos olet raskaana.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Akynzeo-valmistetta, jos:

- sinulla on maksavaivoja
- sinulla on suolitukos tai olet aiemmin kärsinyt ummetuksesta
- itselläsi tai perheenjäsenelläsi on koska tahansa todettu QT-ajan pidentyminen (sydänongelma)
- sinulla on muita sydänvaivoja
- sinulle on kerrottu, että veren elektrolyyteissä (kuten kaliumin ja magnesiumin) on häiriö, jota ei ole korjattu.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Akynzeo-valmistetta.

### **Lapset ja nuoret**

Lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten ei pidä ottaa Akynzeo-valmistetta.

### **Muut lääkevalmisteet ja Akynzeo**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- SSRI-lääkkeiksi (selektiivisiksi serotoniinin takaisinoton estäjiksi) kutsutut masennuslääkkeet, kuten fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini, sitalopraami tai eskitalopraami
- SNRI-lääkkeiksi (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiksi) kutsutut masennuslääkkeet, kuten venlafaksiini tai duloksetiini.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle myös, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä lääkärin on ehkä muutettava niiden annosta:

- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa poikkeavuuksia sydämen rytmissä, kuten amiodaroni, nikardipiini, kinidiini, moksifloksasiini, haloperidoli, klorpromatsiini, ketiapiini, tioridatsiini tai domperidoni
- lääkkeet, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja joiden terapeuttinen alue on kapea, kuten siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi, alfentaniili, diergotamiini, ergotamiini, fentanylili ja kinidiini
- tietyt solunsalpaajat, kuten dosetakseli tai etoposidi
- erytromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- midatsolaami – ahdistuksen hoitoon käytettävä rauhoittava lääke
- deksametasoni – voidaan käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon
- ketokonatsoli – käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon
- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin (TB) ja muiden infektioiden hoitoon.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Akynzeo-valmistetta.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä ota Akynzeo-valmistetta, jos olet raskaana tai olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, etkä käytä ehkäisyä.

Älä imetä, jos otat Akynzeo-valmistetta. Ei tiedetä, kulkeutuuko Akynzeo rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Saatat tuntea huimausta tai väsymystä Akynzeo-valmisteen ottamisen jälkeen. Älä tässä tapauksessa aja tai käytä työkaluja tai koneita.

### **Akynzeo sisältää sakkaroosia, sorbitolia (E420) ja natriumia ja saattaa sisältää pieniä määriä soijaa**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää 7 mg sorbitolia (E420) per kova kapseli. .

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääke saattaa sisältää pieniä määriä lesitiiniä soijasta. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

## **3. Miten Akynzeo-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon lääkettä otetaan**

- Suositeltu annos on yksi kapseli (yksi kapseli sisältää 300 mg netupitanttia ja 0,5 mg palonosetronia).
- Ota kapseli noin 1 tunti ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.
- Voit ottaa Akynzeo-kapselin ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Akynzeo-valmistetta otetaan ennen solunsalpaajahoidoa oksentelun ja pahoinvoinnin ehkäisemiseksi. Älä ota Akynzeo-valmistetta solunsalpaajahoidon jälkeisinä päivinä – paitsi, jos olet saamassa uuden solunsalpaajahoidon

### **Jos otat enemmän Akynzeo-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Tavallinen annos on yksi kapseli. Jos epäilet ottaneesi enemmän kuin sinun pitäisi, kerro heti lääkärille. Yliannostuksen oireita saattavat olla päänsärky, huimaus, ummetus, ahdistuneisuus, sydämentykytys, euforinen olo ja kipu alaraajoissa.

### **Jos unohdat ottaa Akynzeo-valmistetta**

Jos epäilet unohtaneesi annoksen, kerro heti lääkärille.

### **Jos lopetat Akynzeo-valmisteen otton**

Akynzeo-valmistetta otetaan solunsalpaajahoidon aikaisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn. Jos et halua ottaa Akynzeo-valmistetta, keskustele siitä lääkärin kanssa. Jos päätät olla ottamatta Akynzeo-valmistetta (tai muuta vastaavaa lääkettä), on todennäköistä, että solunsalpaajahoido aiheuttaa sinulle pahoinvointia ja oksentelua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Vakavat haittavaikutukset**

Lopeta Akynzeo-valmisteen ottaminen ja kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia vakavia haittavaikutuksia – saatat tarvita kiireellistä lääkärihoitoa:

**Hyvin harvinaiset:** Saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10 000:sta

- vakava allerginen reaktio – oireita voivat olla nokkos- tai muu ihottuma, kutina, hengitys- tai nielemisvaikeudet, suun, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus ja joskus verenpaineen lasku.

### **Muut haittavaikutukset**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

**Yleiset:** (Saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- ummetus
- väsymys.

**Melko harvinaiset:** (Saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- hiustenlähtö
- energianpuute (voimattomuus)
- ruokahalun heikentyminen
- korkea verenpaine
- ihosta koholla oleva, kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- sydänlihasongelmat (kardiomyopatia)
- pyörryttämisen tunne (kiertohuimaus), huimaus tai univaikeudet (unettomuus)
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, turvotus, vatsakipu, ruoansulatusvaivat, hikka, ilmavaivat tai ripuli
- tiettyjen entsyymien, kuten veren alkalisen fosfataasin ja maksan transaminaasien, kohonneet arvot (näkyvät verikokeissa)
- kohonnut kreatiniiniarvo, mikä viittaa munuaisten toiminnan häiriöön (näkyvät verikokeissa)
- Poikkeavat löydökset EKG- eli sydänsähkökäyrätutkimuksessa (QT- ja PR-aikojen pidentymä, johtumishäiriö, takykardia ja ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos)
- neutrofiileiksi kutsuttujen veren valkosolujen vähyys (näkyvät verikokeissa)
- veren valkosolujen lisääntynyt määrä (näkyvät verikokeissa)

**Harvinaiset:** (Saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

- selkäkipu, nivelkipu
- kuumuuden tunne, kasvojen tai muiden ihoalueiden punoitus
- kutiava ihottuma
- uneliaisuus
- unihäiriöt
- korvien soiminen
- oksentelu
- matala verenpaine
- rintakipu (ei sydänperäinen)
- puutumisen, näön hämärtyminen
- äkillinen psyykinen romahdus, muutokset mielialassa
- virtsarakon tulehdus (kystiitti)
- peräpukamat
- silmän sidekalvon tulehdus (konjunktiviitti)
- alhainen kaliumpitoisuus (näkyvät verikokeissa)
- sydämensykkeen muutokset (tai häiriöt)
- sydänlähän toiminnan häiriö (mitraalilähän vajaatoiminta)

- kielen katteisuus, nielemisvaikeudet, suun kuivuminen, röyhtäily, poikkeava maku suussa lääkkeen oton jälkeen
- heikentynyt sydänlihaksen verenkierto (sydänlihaksen hapenpuute)
- kohonnut kreatiiniinifosfokinaasi/kreatiiniinifosfokinaasin MB-arvo, mikä viittaa sydänlihaksen verenkierron äkilliseen heikkenemiseen (näkyvät verikokeissa)
- kohonnut troponiiniarvo, mikä viittaa sydänlihaksen toiminnan häiriöön (näkyvät verikokeissa)
- kohonnut bilirubiiniarvo, mikä viittaa maksan toiminnan häiriöön (näkyvät verikokeissa)
- kohonnut myoglobiiniarvo, mikä viittaa lihasvammaan (näkyvät verikokeissa)
- kohonnut veren urea-arvo, mikä viittaa munuaisten toimintahäiriöön (näkyvät verikokeissa)
- lymfosyyteiksi kutsuttujen immuunipuolustukseen osallistuvien veren valkosolujen lisääntynyt määrä (näkyvät verikokeissa)
- valkosolujen vähäisyys (näkyvät verikokeissa)
- Poikkeavat löydökset EKG- eli sydänsähkökäyrätutkimuksessa (ST-segmentin vajoama, ST-T-segmentin poikkeavuus, oikean/vasemman puolen haarakatkos ja toisen asteen eteis-kammiokatkos)

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän** kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Akynzeo-valmisteen säilyttäminen**

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä rasiassa ja läpipainopakkauksissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Akynzeo sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat palonosetroni ja netupitantti. Yksi kova kapseli sisältää kolme tablettia (300 mg netupitanttia) ja yhden pehmeän kapselin (0,5 mg:aa palonosetronia vastaavan määrän palonosetronihydrokloridia).
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa (E460), sakkaroosilauriinihappoesterit, povidoni K-30, kroskarmelloosinatrium, kolloidinen vesipitoinen piidioksidi, natriumstearyyliifumaraatti, magnesiumstearaatti, glyserolimonokaprylokaproaatti (tyyppi I), glyseroli, polyglyseryylioleaatti, puhdistettu vesi, butyylihydroksianisoli (E320), liivate, sorbitoli (E420), 1,4-sorbitaani, titaanidioksidi (E171), sellakka (pintakäsittelyaine, osittain esterifioitu), keltainen, punainen ja musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520).

Tämä lääke sisältää sakkaroosia, sorbitolia (E420) ja natriumia ja saattaa sisältää pieniä määriä soijaa – ks. lisätietoja kohdasta 2.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Kovat kapselit ovat läpikuultamattomia, ja niissä on valkoinen runko ja tummanruskea hattu. Runkoon on painettu ”HE1”. Pakkauskoko: 1 kapseli alumiinisessa läpipainopakkauksessa tai 4 x 1 kovaa kapselia rei’itetyssä yksittäispakatussa läpipainopakkauksessa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija ja valmistaja**  
Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

**Eesti**

PharmaSwiss  
Tel: +372 6827 400

**Ελλάδα**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Lietuva**

PharmaSwiss  
Tel: +370 5 279 07 62

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Vifor Pharma  
Tel: +31(0)88 8484300

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Vifor Pharma Portugal, S.A.  
Tel: +351 21 145 37 00

**România**

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

**Slovenija**

PharmaSwiss  
Tel: +386 1 2364 700

**Slovenská republika**

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



**Italia**

Italfarmaco  
Tel: + 39 02 64431

**Κύπρος**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**Latvija**

PharmaSwiss  
Tel: +371 6750 2185

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Akynzeo 235 mg/0,25 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**  
fosnetupitanti/palonosetroni

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Akynzeo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta
3. Miten Akynzeo-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Akynzeo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä Akynzeo on ja mihin sitä käytetään**

#### **Mitä Akynzeo on**

Akynzeo sisältää kahta lääkettä (vaikuttavaa ainetta):

- fosnetupitanttia
- palonosetronia.

#### **Mihin Akynzeo-valmistetta käytetään**

Akynzeo-valmistetta käytetään syöpää sairastaville aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn syöpähoidon aikana (solunsalpaajahoito).

#### **Miten Akynzeo toimii**

Solunsalpaajat voivat saada elimistön vapauttamaan serotoniiniksi ja substanssi P:ksi kutsuttuja aineita. Tämä stimuloi aivojen oksennuskeskusta, mikä aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua. Akynzeo-valmisteen sisältämät lääkkeet kiinnittyvät niihin hermoston reseptoreihin, joiden välityksellä serotoniini ja substanssi P toimivat. Fosnetupitanti, joka muuntuu elimistössä netupitantiksi (joka on NK<sub>1</sub>-reseptorin estäjä), salpaa substanssi P:n reseptorit, ja palonosetroni (joka on 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin estäjä) salpaa tietyt serotoniinin reseptorit. Estämällä tällä tavoin substanssi P:n ja serotoniinin toimintaa lääkkeet ehkäisevät oksennuskeskuksen stimulointia ja siitä aiheutuvaa pahoinvointia.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta**

#### **Sinulle ei pidä antaa Akynzeo-valmistetta**

- jos olet allerginen fosnetupitantille tai palonosetronille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.
- jos olet raskaana.

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta, jos:

- sinulla on maksavaivoja

- sinulla on suolitukos tai olet aiemmin kärsinyt ummetuksesta
- itselläsi tai perheenjäsenelläsi on koska tahansa todettu QT-ajan pidentyminen (sydänongelma)
- sinulla on muita sydänvaivoja
- sinulle on kerrottu, että veren elektrolyyteissä (kuten kaliumin ja magnesiumin) on häiriö, jota ei ole korjattu.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta.

### **Lapset ja nuoret**

Akynzeo-valmistetta ei pidä antaa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Akynzeo**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- SSRI-lääkkeiksi (selektiivisiksi serotoniinin takaisinoton estäjiksi) kutsutut masennuslääkkeet, kuten fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini, sitalopraami tai eskitalopraami
- SNRI-lääkkeiksi (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiksi) kutsutut masennuslääkkeet, kuten venlafaksiini tai duloksetiini.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle myös, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä lääkärin on ehkä muutettava niiden annosta:

- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa poikkeavuuksia sydämen rytmissä, kuten amiodaroni, nikardipiini, kinidiini, moksifloksasiini, haloperidoli, klorpromatsiini, ketiapiini, tioridatsiini tai domperidoni
- lääkkeet, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja joiden terapeutinen alue on kapea, kuten siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi, alfentaniili, diergotamiini, ergotamiini, fentanyl ja kinidiini
- tietyt solunsalpaajat, kuten dosetakseli tai etopisidi
- erytromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- midatsolaami – ahdistuksen hoitoon käytettävä rauhoittava lääke
- deksametasoni – voidaan käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon
- ketokonatsoli – käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon
- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin (TB) ja muiden infektioiden hoitoon.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Sinulle ei pidä antaa Akynzeo-valmistetta, jos olet raskaana tai olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, etkä käytä ehkäisyä.

Älä imetä, jos sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta. Ei tiedetä, kulkeutuuko Akynzeo rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Saatat tuntea huimausta tai väsymystä Akynzeo-valmisteen saamisen jälkeen. Älä tässä tapauksessa aja tai käytä työkaluja tai koneita.

### **Akynzeo sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 24,8 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,24 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Jos se saatetaan käyttökuntoon ja laimennetaan 9 mg/ml:n (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektionesteliuksella, lopullinen liuos sisältää noin 202 mg natriumia per annos. Tämä vastaa 10,1 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

### **3. Miten Akynzeo-valmistetta annetaan**

Akynzeo-valmisteen suositeltu annos on yksi injektiopullo (yksi injektiopullo sisältää 235 mg fosnetupitantia ja 0,25 mg palonosetronia) solunsalpaajahoidon 1. päivänä.

- Kuiva-aine saatetaan käyttökuntoon ja laimennetaan ennen käyttöä.
- Akynzeo-valmisteen antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja.
- Akynzeo annetaan ”tiputuksena” (infusiona) laskimoon noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon alkamista.

Lääkäri pyytää myös sinua ottamaan muita lääkkeitä pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, mukaan lukien kortikosteroidia (kuten deksametasonia). Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

#### **Jos Akynzeo-valmisteen antaminen sinulle lopetetaan**

Akynzeo-valmistetta annetaan solunsalpaajahoidon aikaisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn. Jos et halua, että sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta, keskustele siitä lääkärin kanssa. Jos päätät olla saamatta Akynzeo-valmistetta (tai muuta vastaavaa lääkettä), on todennäköistä, että solunsalpaajahoido aiheuttaa sinulle pahoinvointia ja oksentelua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Vakavat haittavaikutukset**

Lopeta Akynzeo-valmisteen saaminen ja kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia vakavia haittavaikutuksia – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

**Hyvin harvinaiset** (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

- vakava allerginen reaktio – oireita voivat olla nokkos- tai muu ihottuma, kutina, hengitys- tai nielemisvaikeudet, suun, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus ja joskus verenpaineen lasku.

#### **Muut haittavaikutukset**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

**Yleiset** (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- ummetus
- väsymys.

**Melko harvinaiset** (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- hiustenlähtö
- energianpuute (voimattomuus)
- ruokahalun heikentyminen

- korkea verenpaine
- ihosta koholla oleva, kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- sydänlihasongelmat (kardiomyopatia)
- pyörryttämisen tunne (kiertohuimaus), huimaus tai univaikeudet (unettomuus)
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, turvotus, vatsakipu, ruoansulatusvaivat, hikka, ilmavaivat tai ripuli
- tiettyjen entsyymien, kuten veren alkalisen fosfataasin ja maksan transaminaasien, kohonneet arvot (näkyvät verikokeissa)
- kohonnut kreatiniiniarvo, mikä viittaa munuaisten toiminnan häiriöön (näkyvät verikokeissa)
- Poikkeavat löydökset EKG- eli sydänsähkökäyrätutkimuksessa (QT- ja PR-aikojen pidentymä, johtumishäiriö, takykardia ja ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos)
- neutrofiileiksi kutsuttujen veren valkosolujen vähyys (näkyvät verikokeissa)
- veren valkosolujen lisääntynyt määrä (näkyvät verikokeissa).

**Harvinaiset** (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

- selkäkipu, nivelkipu
- kuumuuden tunne, kasvojen tai muiden ihoalueiden punoitus
- kutiava ihottuma
- uneliaisuus
- unihäiriöt
- korvien soiminen
- oksentelu
- matala verenpaine
- rintakipu (ei sydänperäinen)
- puutumisen, näön hämärtyminen
- äkillinen psyykkinen romahdus, muutokset mielialassa
- virtsarakon tulehdus (kystiitti)
- peräpukamat
- silmän sidekalvon tulehdus (konjunktiviitti)
- alhainen kaliumpitoisuus (näkyvät verikokeissa)
- sydämensykkeen muutokset (tai häiriöt)
- sydänlähän toiminnan häiriö (mitraalilähän vajaatoiminta)
- kielen katteisuus, nielemisvaikeudet, suun kuivuminen, röyhtäily, poikkeava maku suussa lääkkeen oton jälkeen
- heikentynyt sydänlihaksen verenkierto (sydänlihaksen hapenpuute)
- kohonnut kreatiniinifosfokinaasi/kreatiniinifosfokinaasin MB-arvo, mikä viittaa sydänlihaksen verenkierron äkilliseen heikkenemiseen (näkyvät verikokeissa)
- kohonnut troponiiniarvo, mikä viittaa sydänlihaksen toiminnan häiriöön (näkyvät verikokeissa)
- kohonnut bilirubiiniarvo, mikä viittaa maksan toiminnan häiriöön (näkyvät verikokeissa)
- kohonnut myoglobiiniarvo, mikä viittaa lihasvammaan (näkyvät verikokeissa)
- kohonnut veren urea-arvo, mikä viittaa munuaisten toimintahäiriöön (näkyvät verikokeissa)
- lymfosyyteiksi kutsuttujen immuunipuolustukseen osallistuvien veren valkosolujen lisääntynyt määrä (näkyvät verikokeissa)
- valkosolujen vähäisyys (näkyvät verikokeissa)
- poikkeavat löydökset EKG- eli sydänsähkökäyrätutkimuksessa (ST-segmentin vajoama, ST-T-segmentin poikkeavuus, oikean/vasemman puolen haarakatkos ja toisen asteen eteis-kammiokatkos).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Akynzeo-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä rasiassa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C)
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Aika käyttökuntoon saattamisesta infuusion alkamiseen ei saa ylittää 24 tuntia. Käyttökuntoon saatettu liuos ja lopullinen laimennettu liuos tulee säilyttää alle 25°C:n lämpötilassa.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Akynzeo sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat fosnetupitanti ja palonosetroni. Yksi injektiopullo sisältää 235 mg fosnetupitanttia ja 0,25 mg palonosetronia.
- Muut aineet ovat mannitoli, dinatriumedetaatti (E386), natriumhydroksidi (E524) ja laimennettu suolahappo (E507) (pH:n säätöä varten).

Tämä lääke sisältää natriumia, ks. lisätietoja kohdasta 2.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Akynzeo kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos on steriili, valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe, joka toimitetaan pakkauksissa, joissa on yksi tyyppi I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on kumitulppa ja alumiinikorkki. Yksi injektiopullo sisältää yhden annoksen.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

PharmaSwiss  
Tel: +370 5 279 07 62

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

**Eesti**

PharmaSwiss  
Tel: +372 6827 400

**Ελλάδα**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland**

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

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
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

**Nederland**

Vifor Pharma  
Tel: +31(0)88 8484300

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Vifor Pharma Portugal, S.A.  
Tel: +351 21 145 37 00

**România**

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

**Slovenija**

PharmaSwiss  
Tel: +386 1 2364 700

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ohjeet AKYNZEO 235 mg/0,25 mg -valmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta.

### Akynzeo-valmisteen valmistaminen

Vaihe 1	Injisoi aseptisesti 20 ml 5-prosenttista glukoosi-injektionestettä tai 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionesteliuosta injektiopulloon. Injisoi liuotin injektiopullon seinämää pitkin. Älä ruiskuta voimakkaasti, jottei liuos vaahtoa. Pyöritä injektiopulloa varovasti 3 minuutin ajan. Kuiva-aine on liuotettava ennen kuin liuos laimennetaan infuusionestepussissa.
Vaihe 2	Valmistelet aseptisesti infuusionestepullo tai -pussi, jossa on 30 ml 5-prosenttista glukoosi-injektionestettä tai 9 mg/ml:n (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionesteliuosta.
Vaihe 3	Laimentaminen on tehtävä heti käyttökuntoon saattamisen (vaiheen 1 mukaisesti) jälkeen. Vedä aseptisesti koko käyttökuntoon saatettu liuosmäärä AKYNZEO-injektiopullostani ja siirrä se infuusionestepulloon tai -pussiin, jossa on 30 ml 5-prosenttista glukoosi-injektionestettä tai 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionesteliuosta. Liuoksen kokonaismääräksi tulee näin 50 ml.
Vaihe 4	Kääntelet infuusionestepulloa tai -pussia varovasti, kunnes liuos on täysin sekoittunut.
Vaihe 5	Ennen antamista tarkasta lopullinen laimennettu liuos hiukkasten ja poikkeavan värin varalta. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai sen väri on poikkeava, hävitä infuusionestepullo tai -pussi.

Käyttökuntoon saatettu ja laimennettu liuos on vakaa 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

Parenteraaliset lääkkeet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, jos liuos ja pakkaus mahdollistavat tämän.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen ulkonäkö on sama kuin laimenteen.

Hävitä ylimääräinen liuos ja jäte. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmistetta ei saa saattaa käyttökuntoon tai sekoittaa sellaisten liuosten kanssa, joiden fysikaalista ja kemiallista yhteensopivuutta ei ole varmistettu (ks. valmisteyhteenvedon kohta 6.2).



## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Akynzeo 235 mg/0,25 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten fosnetupitanti/palonosetroni

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Akynzeo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta
3. Miten Akynzeo-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Akynzeo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Akynzeo on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Akynzeo on**

Akynzeo sisältää kahta lääkettä (vaikuttavaa ainetta):

- fosnetupitanttia
- palonosetronia.

##### **Mihin Akynzeo-valmistetta käytetään**

Akynzeo-valmistetta käytetään syöpää sairastaville aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn syöpähoidon aikana (solunsalpaajahoito).

##### **Miten Akynzeo toimii**

Solunsalpaajat voivat saada elimistön vapauttamaan serotoniiniksi ja substanssi P:ksi kutsuttuja aineita. Tämä stimuloi aivojen oksennuskeskusta, mikä aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua. Akynzeo-valmisteen sisältämät lääkkeet kiinnittyvät niihin hermoston reseptoreihin, joiden välityksellä serotoniini ja substanssi P toimivat. Fosnetupitanti, joka muuntuu elimistössä netupitantiksi (joka on NK<sub>1</sub>-reseptorin estäjä), salpaa substanssi P:n reseptorit, ja palonosetroni (joka on 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin estäjä) salpaa tietyt serotoniinin reseptorit. Estämällä tällä tavoin substanssi P:n ja serotoniinin toimintaa lääkkeet ehkäisevät oksennuskeskuksen stimulointia ja siitä aiheutuvaa pahoinvointia.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta**

##### **Sinulle ei pidä antaa Akynzeo-valmistetta**

- jos olet allerginen fosnetupitantilille tai palonosetronille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos olet epävarma, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.
- jos olet raskaana.

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta, jos:

- sinulla on maksavaivoja

- sinulla on suolitukos tai olet aiemmin kärsinyt ummetuksesta
- itselläsi tai perheenjäsenelläsi on koska tahansa todettu QT-ajan pidentyminen (sydänongelma)
- sinulla on muita sydänvaivoja
- sinulle on kerrottu, että veren elektrolyyteissä (kuten kaliumin ja magnesiumin) on häiriö, jota ei ole korjattu.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta.

### **Lapset ja nuoret**

Akynzeo-valmistetta ei pidä antaa lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Akynzeo**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- SSRI-lääkkeiksi (selektiivisiksi serotoniinin takaisinoton estäjiksi) kutsutut masennuslääkkeet, kuten fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini, sitalopraami tai eskitalopraami
- SNRI-lääkkeiksi (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiksi) kutsutut masennuslääkkeet, kuten venlafaksiini tai duloksetiini.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle myös, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä lääkärin on ehkä muutettava niiden annosta:

- lääkkeet, jotka saattavat aiheuttaa poikkeavuuksia sydämen rytmissä, kuten amiodaroni, nikardipiini, kinidiini, moksifloksasiini, haloperidoli, klorpromatsiini, ketiapiini, tioridatsiini tai domperidoni
- lääkkeet, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja joiden terapeuttinen alue on kapea, kuten siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi, alfentaniili, diergotamiini, ergotamiini, fentanyl ja kinidiini
- tietyt solunsalpaajat, kuten dosetakseli tai etoposidi
- erytromysiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- midatsolaami – ahdistuksen hoitoon käytettävä rauhoittava lääke
- deksametasoni – voidaan käyttää pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon
- ketokonatsoli – käytetään Cushingin oireyhtymän hoitoon
- rifampisiini – käytetään tuberkuloosin (TB) ja muiden infektioiden hoitoon.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä.

Sinulle ei pidä antaa Akynzeo-valmistetta, jos olet raskaana tai olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, etkä käytä ehkäisyä.

Älä imetä, jos sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta. Ei tiedetä, kulkeutuuko Akynzeo rintamaitoon.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Saatat tuntea huimausta tai väsymystä Akynzeo-valmisteen saamisen jälkeen. Älä tässä tapauksessa aja tai käytä työkaluja tai koneita.

### **Akynzeo sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 24,4 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,22 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Jos se laimennetaan 9 mg/ml:n (0,9-prosenttisella) natriumkloridi-injektionesteliuoksella, lopullinen liuos sisältää noin 202 mg natriumia per annos. Tämä vastaa 10,1 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

### **3. Miten Akynzeo-valmistetta annetaan**

Akynzeo-valmisteen suositeltu annos on yksi injektiopullo (yksi injektiopullo sisältää 235 mg fosnetupitanttia ja 0,25 mg palonosetronia) solunsalpaajahoitojakson 1. päivänä.

- Konsentraatti laimennetaan ennen käyttöä.
- Akynzeo-valmisteen antaa sinulle lääkäri tai sairaanhoitaja.
- Akynzeo annetaan ”tiputuksena” (infusiona) laskimoon noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon alkamista.

Lääkäri pyytää myös sinua ottamaan muita lääkkeitä pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, mukaan lukien kortikosteroidia (kuten deksametasonia). Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

### **Jos Akynzeo-valmisteen antaminen sinulle lopetetaan**

Akynzeo-valmistetta annetaan solunsalpaajahoidon aikaisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn. Jos et halua, että sinulle annetaan Akynzeo-valmistetta, keskustele siitä lääkärin kanssa. Jos päätät olla saamatta Akynzeo-valmistetta (tai muuta vastaavaa lääkettä), on todennäköistä, että solunsalpaajahoito aiheuttaa sinulle pahoinvointia ja oksentelua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

### **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Vakavat haittavaikutukset**

Lopeta Akynzeo-valmisteen saaminen ja kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia vakavia haittavaikutuksia – saatat tarvita kiireellistä lääkärinhoitoa:

**Hyvin harvinaiset** (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10 000:sta)

- vakava allerginen reaktio – oireita voivat olla nokkos- tai muu ihottuma, kutina, hengitys- tai nielemisvaikeudet, suun, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus ja joskus verenpaineen lasku.

#### **Muut haittavaikutukset**

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos havaitset seuraavia haittavaikutuksia:

**Yleiset** (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- ummetus
- väsymys.

**Melko harvinaiset** (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta)

- hiustenlähtö
- energianpuute (voimattomuus)

- ruokahalun heikentyminen
- korkea verenpaine
- ihosta koholla oleva, kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- sydänlihasongelmat (kardiomyopatia)
- pyörryttämisen tunne (kiertohuimaus), huimaus tai univaikeudet (unettomuus)
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, turvotus, vatsakipu, ruoansulatusvaivat, hikka, ilmavaivat tai ripuli
- tiettyjen entsyymien, kuten veren alkalisen fosfataasin ja maksan transaminaasien, kohonneet arvot (näkyä verikokeissa)
- kohonnut kreatiniiniarvo, mikä viittaa munuaisten toiminnan häiriöön (näkyä verikokeissa)
- Poikkeavat löydökset EKG- eli sydänsähkökäyrätutkimuksessa (QT- ja PR-aikojen pidentymä, johtumishäiriö, takykardia ja ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos)
- neutrofiileiksi kutsuttujen veren valkosolujen vähyys (näkyä verikokeissa)
- veren valkosolujen lisääntynyt määrä (näkyä verikokeissa).

**Harvinaiset** (saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta)

- selkäkipu, nivelkipu
- kuumuuden tunne, kasvojen tai muiden ihoalueiden punoitus
- kutiava ihottuma
- uneliaisuus
- unihäiriöt
- korvien soiminen
- oksentelu
- matala verenpaine
- rintakipu (ei sydänperäinen)
- puutumisen, näön hämärtyminen
- äkillinen psyykinen romahdus, muutokset mielialassa
- virtsarakon tulehdus (kystiitti)
- peräpukamat
- silmän sidekalvon tulehdus (konjunktiviitti)
- alhainen kaliumpitoisuus (näkyä verikokeissa)
- sydämensykkeen muutokset (tai häiriöt)
- sydänlähän toiminnan häiriö (mitraalilähän vajaatoiminta)
- kielen katteisuus, nielemisvaikeudet, suun kuivuminen, röyhtäily, poikkeava maku suussa lääkkeen oton jälkeen
- heikentynyt sydänlihaksen verenkierto (sydänlihaksen hapenpuute)
- kohonnut kreatiniinifosfokinaasi/kreatiinifosfokinaasin MB-arvo, mikä viittaa sydänlihaksen verenkierron äkilliseen heikkenemiseen (näkyä verikokeissa)
- kohonnut troponiiniarvo, mikä viittaa sydänlihaksen toiminnan häiriöön (näkyä verikokeissa)
- kohonnut bilirubiiniarvo, mikä viittaa maksan toiminnan häiriöön (näkyä verikokeissa)
- kohonnut myoglobiiniarvo, mikä viittaa lihasvammaan (näkyä verikokeissa)
- kohonnut veren urea-arvo, mikä viittaa munuaisten toimintahäiriöön (näkyä verikokeissa)
- lymfosyyteiksi kutsuttujen immuunipuolustukseen osallistuvien veren valkosolujen lisääntynyt määrä (näkyä verikokeissa)
- valkosolujen vähäisyys (näkyä verikokeissa)
- poikkeavat löydökset EKG- eli sydänsähkökäyrätutkimuksessa (ST-segmentin vajoama, ST-T-segmentin poikkeavuus, oikean/vasemman puolen haarakatkos ja toisen asteen eteis-kammiokatkos).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Akynzeo-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä rasiassa ja injektioapullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alle 25 °C.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Aika laimentamisesta infuusion alkamiseen ei saa ylittää 24 tuntia. Laimennettu liuos tulee säilyttää alle 25°C:n lämpötilassa.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Akynzeo sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat fosnetupitanti ja palonosetroni. Yksi injektiopullo sisältää 235 mg fosnetupitanttia ja 0,25 mg palonosetronia.
- Muut aineet ovat mannitoli, dinatriumedetaatti (E386), natriumhydroksidi (E524), laimennettu suolahappo (E507) (pH:n säätöä varten) ja vesi.

Tämä lääke sisältää natriumia, ks. lisätietoja kohdasta 2.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Akynzeo infuusiokonsentraatti, liuosta varten on steriili, kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos, joka toimitetaan 20 ml:n kerta-annoksen pakkauksissa, joissa on yksi tyyppi I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on kumitulppa ja alumiinikorkki. Yksi injektiopullo sisältää yhden annoksen.

Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd.  
Damastown  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

PharmaSwiss  
Tel: +370 5 279 07 62

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

Esteve Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 49 30 338427-0

**Eesti**

PharmaSwiss  
Tel: +372 6827 400

**Ελλάδα**

Galenica A.E.  
Τηλ: +30 210 52 81 700

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

PharmaSwiss  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland**

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

**Ísland**

Swedish Orphan Biovitrum A/S  
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

**Nederland**

Vifor Pharma  
Tel: +31(0)88 8484300

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Vifor Pharma Portugal, S.A.  
Tel: +351 21 145 37 00

**România**

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

**Slovenija**

PharmaSwiss  
Tel: +386 1 2364 700

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ohjeet AKYNZEO 235 mg/0,25 mg -valmisteen laimentamisesta.

### Akynzeo-valmisteen valmistaminen

Vaihe 1	Valmistelet aseptisesti infuusionestepullo tai -pussi, jossa on 30 ml 5-prosenttista glukoosi-injektionestettä tai 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionesteliuosta.
Vaihe 2	Vedä aseptisesti koko konsentraattimäärä AKYNZEO-injektiopullosta ja siirrä se infuusionestepulloon tai -pussiin, jossa on 30 ml 5-prosenttista glukoosi-injektionestettä tai 9 mg/ml (0,9-prosenttista) natriumkloridi-injektionesteliuosta. Liuoksen kokonaismääräksi tulee näin 50 ml.
Vaihe 3	Ennen antamista tarkasta lopullinen laimennettu liuos hiukkasten ja poikkeavan värin varalta. Jos liuoksessa näkyy hiukkasia tai sen väri on poikkeava, hävitä infuusionestepullo tai -pussi.

Laimennettu liuos on vakaa 24 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

Parenteraaliset lääkkeet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, jos liuos ja pakkaus mahdollistavat tämän.

Laimennetun liuoksen ulkonäkö on sama kuin laimenteen.

Hävitä ylimääräinen liuos ja jäte. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmistetta ei saa laimentaa tai sekoittaa sellaisten liuosten kanssa, joiden fysikaalista ja kemiallista yhteensopivuutta ei ole varmistettu (ks. valmisteyhteenvedon kohta 6.2).