

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Akynzeo 300 mg / 0,5 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kapseli sisältää 7 mg sorbitolia ja 20 mg sakkaroosia.

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

Aikuiset

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 yhtäaikaaisessa annostelussa. Akynzeo-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.5 ja kliinisten tutkimusten anto-ohjelma kohdassa 5.1).

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena 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. Akynzeo-valmisteen 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 (≥ 9 Child-Pugh-pistettä) sairastavia potilaita koskevat tiedot ovat rajallisia. Akynzeo-valmistetta on käytettävä varoen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, sillä tällaiseen käyttöön saattaa liittyä lisääntynyt netupitantille altistus (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Kova kapseli niellä kokonaisena.
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 läpikulku-aikaa, potilaita, jotka ovat aiemmin kärsineet ummetuksesta tai joilla havaitaan subakuutin suolentukkeuman merkkejä, tulee tarkkailla annon jälkeen. Sairaalahoittoa vaativia ummetus- ja ulostekovettumatapauksia on raportoitu 0,75 mg:n palonosetroniannosten yhteydessä.

Serotoniinioireyhtymä

Serotoniinioireyhtymää on raportoitu 5-HT₃-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.

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 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 tutkimuslääkkeen annon jälkeisten 2 vuorokauden aikana.

Koska Akynzeo sisältää 5-HT₃-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 valmistetta 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.

Valmistetta tulee myös käyttää varoen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti suun kautta annettavia vaikuttavia aineita, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP3A4-välitteisesti ja joiden hoitoalue+ on kapea, kuten siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi, alfentaniili, diergotamiini, ergotamiini, fentanylili ja kinidiini (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 irinotekaenin, aiheuttaman toksisuuden varalta. Netupitantti saattaa myös vaikuttaa sellaisten solunsalpaajien tehoon, jotka aktivoituvat CYP3A4-välitteisen metabolian avulla.

Apuaineet

Akynzeo sisältää sorbitolia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltaasipuutos, ei pidä ottaa tätä lääkevalmistetta.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Netupitantin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, kun Akynzeo-valmistetta käytetään samanaikaisesti toisen CYP3A4:n estäjän kanssa. Netupitantin pitoisuus plasmassa saattaa pienentyä ja aineen teho saattaa heikentyä, kun Akynzeo-valmistetta käytetään samanaikaisesti CYP3A4:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden kanssa. Tämä valmiste saattaa suurentaa samanaikaisesti annettavien CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa. Netupitantti eliminoiduu 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 merkittävänä 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_{0–24}-arvoa (vrk 1), AUC_{24–36}-arvoa (vrk 2) sekä AUC_{84–108}- ja _{84–∞}-arvoja (vrk 4). Netupitantin farmakokineettinen profiili ei muuttunut samanaikaisessa annossa deksametasonin kanssa.

Suun kautta annettavaa deksametasoniannosta tulee pienentää noin 50 %:lla samanaikaisessa annossa Akynzeo-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.2).

Solunsalpaajat (dosetakseli, etoposidi, syklofosfamidi)

Dosetakselille altistus suureni 37 %:lla ja etoposidille altistus 21 %:lla samanaikaisessa annossa Akynzeo-valmisteen kanssa. Syklofosfamidille altistuksessa ei havaittu johdonmukaista vaikutusta samanaikaisen netupitantin annon jälkeen.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Kun Akynzeo-valmistetta 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 merkittävänä. 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 Akynzeo-valmisteen kanssa.

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

Serotoniinioreyhtymää on raportoitu 5-HT₃-antagonistien ja muiden serotonergisten lääkevalmisteiden (mukaan lukien SSRI- ja SNRI-lääkkeiden) 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 indusoijien (esim. rifampisiinin) kanssa tulee välttää.

Ketokonatsolin ja rifampisiinin vaikutukset

CYP3A4:n estäjä ketokonatsolin anto Akynzeo-valmisteen 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 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 indusoijien (esim. rifampisiin) kanssa tulee välttää.

Muut yhteisvaikutukset

Akynzeo-valmisteen 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-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_{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 Akynzeo-hoidon aikana. Kaikille premenopausaalisisille 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).

Akynzeo on vasta-aiheista raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö palonose-troni tai netupitantti ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Akynzeoa ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Rintaruokinta on lopetettava Akynzeo-hoidon ajaksi sekä yhdeksi kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Netupitantti

Eläinkokeissa ei ole havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen.

Palonose-troni

Rotilla tehdystä kokeesta havaittiin siementiehyiden epiteelin rappeutumista (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Akynzeo-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. 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

Akynzeo-valmisteen turvallisuusprofiilia arvioitiin 1 169 potilaalla, jotka saivat vähintään yhden hoitosyklin runsaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavilla solunsalpaajilla kolmessa kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa. Haittavaikutukset, joita raportoitiin Akynzeo-valmisteelle useammin kuin pelkälle 0,5 mg:n annoksina suun kautta annetulle palonose-tronille, 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 arviointiin).

Haittavaikutukset elinjärjestelmän mukaan

Elinjärjestelmä	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset	Harvinaiset haittavaikutukset
<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
<i>Silmät</i>			Sidekalvon tulehdus
			Näön hämärtyminen
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>		Pyörrytys	
<i>Sydän</i>		Eteis-kammiokatkos, 1. asteen	Arytmia
		Kardiomyopatia	2. asteen eteis-kammiokatkos
		Johtumishäiriö	Haarakatkos
			Mitraaliläpän vajaatoiminta
			Sydänlihaksen iskemia
			Kammioisälyöntisyys
<i>Verisuonisto</i>		Hypertensio	Hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		Hikka	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ummetus	Vatsakipu	Nielemishäiriö
		Ripuli	Kielen katteisuus
		Ylävatsavaivat	
		Ilmavaivat	
		Pahoinvointi	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>		Hiustenlähtö	
		Nokkosihottuma	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			Selkäkipu

Elinjärjestelmä	Yleiset haittavaikutukset	Melko harvinaiset haittavaikutukset	Harvinaiset haittavaikutukset
<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 kreatiinikinaasi- MB-arvon kohoaminen
		Veren kreatiniini- arvon kohoaminen	ST-välin vajoama elektrokardiogrammissa
		QT-ajan pidentyminen elektrokardiogrammi ssa	Poikkeava ST-T-väli elektrokardiogrammissa
			Troponiiniarvon kohoaminen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yleisiä haittavaikutuksia ei ole yhdistettävissä netupitanttiin, yhdistelmä lääkevalmisteen uuteen komponenttiin, sillä niiden esiintyvyys vastasi esiintyvyyttä pelkällä suun kautta otettavalla palonosetronilla. Suun kautta otettavan palonosetronin käytön yhteydessä on myös raportoitu silmien turvotusta, hengenahdistusta ja myalgiaa; näitä haittavaikutuksia ei ole havaittu Akynzeo-valmisteen 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.

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

Akynzeo-valmisteen yliannostuksen hoitoa koskevia erityisiä tietoja ei ole saatavilla. Netupitanttia on käytetty kliinisissä tutkimuksissa ilman turvallisuusongelmia jopa 600 mg:n annoksina ja palonosetronia jopa 6 mg:n annoksina. Yliannostustapauksessa valmisteen 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-HT₃), ATC-koodi: A04AA55

Vaikutusmekanismi

Netupitantti on ihmisen substanssi P / neurokiniini 1 (NK₁) -reseptorien selektiivinen antagonisti. Palonosetroni on 5-HT₃-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 kiertäjähormon afferenteissa sijaitsevia 5-HT₃-reseptoreita, mikä käynnistää oksennusrefleksin.

Viiveellä esiintyvä pahoinvointi ja oksentelu on yhdistetty takykiniiniperheen neurokiniini 1 (NK₁) -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 NK₁-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-valmisteeseen 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/m²). Akynzeo-valmisteeseen 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.

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 on esitetty yhteenveto tämän tutkimuksen tärkeimmistä tuloksista.

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 [§]	89,6	76,5	0,004
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat			
Täydellinen vaste Akuuttijakso [‡] Viivejakso [†]	98,5 90,4	89,7 80,1	0,007 0,018
Ei pahoinvointia Akuuttijakso Viivejakso Kokonaisjakso	98,5 91,9 91,1	89,7 80,1 76,5	0,007 0,006 0,001
Ei merkittävää pahoinvointia Akuuttijakso Viivejakso Kokonaisjakso	98,5 90,4 89,6	93,4 80,9 79,4	0,050 0,004 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 rinnakkaisstudiosuorituksessa verrattiin suun kautta annetun 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. Tämänhetkisissä ohjeissa näitä hoitoja pidetään runsaasti pahoinvointia aiheuttavina solunsalpaajina. Kaikki potilaat saivat kerta-annoksen deksametasonia suun kautta.

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 on esitetty yhteenveto tämän tutkimuksen tärkeimmistä tuloksista.

Hoitoryhmän ja ajanjakson mukaiset vasteosuudet antrasykliini- ja syklofosfamidi-solunsalpaajahoidon saavilla potilailla – 1. sykli

	Akynzeo N = 724 %	Palonosetroni 0,5 mg N = 725 %	p-arvo*
Ensisijainen päätetapahtuma			
Täydellinen vaste			
Viivejakso [†]	76,9	69,5	0,001
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat			
Täydellinen vaste			
Akuuttijakso [‡]	88,4	85,0	0,047
Kokonaisjakso [§]	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.

[‡]Akuuttijakso: 0–24 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoidosta

[†]Viivejakso: 25–120 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoidosta

[§]Kokonaisjakso: 0–120 tuntia antrasykliini- ja syklofosfamidihoidosta

Potilaat jatkoivat monisyklisessä jatko-osassa enintään 7 ylimääräisen solunsalpaajahoidosyklin ajan. Akynzeo-valmisteeseen pahoinvointia estävä vaikutus säilyi toistuvien syklien aikana niillä potilailla, jotka jatkoivat hoitosyklien 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 velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Akynzeo-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa runsaasti pahoinvointia aiheuttavan sisplatiini-solunsalpaajahoidon ja kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon akuutin ja viiveellä esiintyvän pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn (ks. kohta 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 ± 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-∞}- 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_{0-∞}-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 10–1500 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-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.

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-HT₃-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 ± 12 tuntia (keskiarvo \pm SD). Syöpäpotilailla $t_{1/2}$ oli 48 ± 19 tuntia. Terveille koehenkilöille annetun noin 0,75 mg:n laskimonsisäisen palonosetroni-kerta-annoksen jälkeen palonosetronin kokonaispuhdistuma elimistöstä oli 160 ± 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 (≥ 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 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 suoraa tai epäsuoraa 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 vaahtosuoluiksi) 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 annosalueen 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
Natriumstearyyli-fumaraatti
Magnesiumstearaatti

Pehmeä palonosetronikapseli

Kapselin sisältö

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

Kapselin kuori

Liivate
Glyseroli
Sorbitoli

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, joka sisältää yhden tai kaksi kovaa kapselia.
Pakkauskoko: Yksi kapseli tai 4 x 1 kapselia sisältävä yksittäispakattu läpipainopakkaus.

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

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 (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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 määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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 kapseli sisältää 300 mg netupitanttia ja 0,5 mg palonosetronia (hydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös sakkaroosia ja sorbitolia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kova kapseli
4 x 1 kovaa kapselia (yksittäispakattu)

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 (yksittäispakattu)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

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

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. 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 Akynzeoa
3. Miten Akynzeoa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Akynzeon 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 Akynzeoa käytetään

Akynzeoa 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. Akynzeon sisältämät lääkkeet kiinnittyvät niihin hermoston reseptoreihin, joiden välityksellä serotoniini ja substanssi P toimivat. Netupitantti (joka on NK₁-reseptorin estäjä) salpaa substanssi P:n reseptorit, ja palonosetroni (joka on 5-HT₃-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 Akynzeoa

Älä ota Akynzeoa

- 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 Akynzeoa, jos:

- sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja
- 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 Akynzeoa.

Lapset ja nuoret

Lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten ei pidä ottaa Akynzeoa.

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.

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

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
- 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 Akynzeoa.

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 Akynzeoa, jos olet raskaana tai olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, etkä käytä ehkäisyä.

Älä imetä, jos otat Akynzeoa. Ei tiedetä, kulkeutuuko Akynzeo rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Saatat tuntea huimausta tai väsymystä Akynzeon ottamisen jälkeen. Älä tässä tapauksessa aja tai käytä työkaluja tai koneita.

Akynzeo sisältää sakkaroosia ja sorbitolia ja saattaa sisältää pieniä määriä soijaa. Tämä lääke sisältää sakkaroosia ja sorbitolia (sokerityyppejä). Jos lääkäri on kertonut sinulle, että et siedä tiettyjä sokereita, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Tämä lääke saattaa sisältää pieniä määriä lesitiiniä soijasta. Jos olet allerginen maapähkinälle tai soijalle, hakeudu heti lääkäriin, jos havaitset allergisen reaktion oireita. Oireita voivat olla nokkos- tai muu ihottuma, kutina, hengitys- tai nielemisvaikeudet, suun, kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus ja joskus verenpaineen lasku.

3. Miten Akynzeoa 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.

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

Jos otat enemmän Akynzeoa kuin sinun pitäisi

Tavallinen annos on yksi kapseli. Jos epäilet ottaneesi enemmän kuin sinun pitäisi, kerro heti lääkärille.

Jos unohtat ottaa Akynzeoa

Jos epäilet unohtaneesi annoksen, kerro heti lääkärille.

Jos lopetat Akynzeon oton

Akynzeoa otetaan solunsalpaajahoidon aikaisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn. Jos et halua ottaa Akynzeoa, keskustele siitä lääkärin kanssa. Jos päätät olla ottamatta Akynzeoa (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 Akynzeon ottaminen 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
- voimattomuus
- ruokahalun heikentyminen
- korkea verenpaine
- ihosta koholla oleva, kutiava ihottuma (nokkosihottuma)
- sydänlihasongelmat (kardiomyopatia)
- pyörryttämisen tunne (kiertohuimaus), huimaus tai univaikeudet (unettomuus)
- vatsavaivat, mukaan lukien pahoinvointi, vatsakipu, ruoansulatusvaivat, hikka, ilmavaivat tai ripuli
- tiettyjen veri- ja maksaentsyymien kohonneet arvot (näkyä verikokeissa)
- kohonnut kreatiniiniarvo, mikä viittaa munuaisten toiminnan häiriöön (näkyä verikokeissa)
- Poikkeavat löydökset EKG- eli sydänsähkökäyrätutkimuksessa (QT- ja PR-aikojen pidentymä ja johtumishäiriö)
- neutrofiileiksi kutsuttujen veren valkosolujen vähyys (näkyä verikokeissa)
- veren valkosolujen lisääntynyt määrä (näkyä verikokeissa)

Harvinaiset: Saattaa esiintyä korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta

- selkäkipu
- kuumuuden tunne
- unihäiriöt
- matala verenpaine
- rintakipu (ei sydänperäinen)
- puutuminen, näön hämärtyminen
- äkillinen psyykinen romahdus, muutokset mielialassa
- virtsarakon tulehdus (kystiitti)
- silmän sidekalvon tulehdus (konjunktiviitti)
- alhainen kaliumpitoisuus (näkyä verikokeissa)
- sydämensykkeen muutokset (tai häiriöt)
- sydänlähän toiminnan häiriö (mitraalilähän vajaatoiminta)
- kielen katteisuus, nielemisvaikeudet, poikkeava maku suussa lääkkeen oton jälkeen

- heikentynyt sydänlihaksen verenkierto (sydänlihaksen hapenpuute)
- kohonnut kreatiniinifosfokinaasi-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)
- lymfosyyteiksi kutsuttujen immuunipuolustukseen osallistuvien veren valkosolujen lisääntynyt määrä (näkyvät verikokeissa)
- valkosolujen vähäisyys (näkyvät verikokeissa).

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. Akynzeon 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 tule 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 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, natriumstearyyli-fumaraatti, magnesiumstearaatti, glyserolimonokaprylokaproaatti (tyyppi I), glyseroli, polyglyseryylioleaatti, puhdistettu vesi, butyylihydroksianisoli (E320), liivate, sorbitoli, 1,4-sorbitaani, titaanidioksidi (E171), sellakka (pintakäsittelyaine, osittain esterifioitu), keltainen, punainen ja musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520).

Tämä lääke sisältää sakkaroosia ja sorbitolia 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 kapselin yksittäispakattu läpipainopakkaus (2 kahden kapselin alumiiniläpipainolevyä).

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

RIEMSER Pharma GmbH
Tel: + 49 30 338427-0

Nederland

Vifor Pharma
Tel: +31(0)88 8484300

Eesti

PharmaSwiss
Tel: +372 6827 400

Norge

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

Ελλάδα

Galenica A.E.
Τηλ: +30 210 52 81 700

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

OM Pharma
Tel: +351 21 470 85 00

Hrvatska

PharmaSwiss
Tel: +385 1 6311 833

România

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

Ireland

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

Slovenija

PharmaSwiss
Tel: +386 1 2364 700

Ísland

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

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

Chugai
Tel: +44 1748 827 276

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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