

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fosaprepitant Accord 150 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää fosaprepitantidimeglumiinia, määrän, joka vastaa 150 mg fosaprepitanttia, joka vastaa 130,5 mg aprepitanttia. Liuottamisen ja laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 1 mg fosaprepitanttia (1 mg/ml) (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin ja viivästyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn aikuispotilaille voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavan sisplatiinipohjaisen syöpäsairauksien solunsalpaajalääkityksen yhteydessä.

Pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn aikuispotilaille kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan syöpäsairauksien solunsalpaajalääkityksen yhteydessä.

Fosaprepitant Accord annetaan yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun 150 mg:n annos annetaan 20-30 minuuttia kestävässä infuusiona ensimmäisenä päivänä, ja infuusio aloitetaan noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon (ks. kohta 6.6). Fosaprepitant Accord on annettava yhdessä kortikosteroidin ja 5-HT₃-antagonistin kanssa alla olevissa taulukoissa kuvatulla tavalla.

Seuraavia hoito-ohjelmia suositellaan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn pahoinvointia aiheuttavan syöpäsairauksien solunsalpaajalääkityksen yhteydessä:

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoido

	1. päivä	2. päivä	3. päivä	4. päivä
Fosaprepitant Accord	150 mg laskimoon	ei lainkaan	ei lainkaan	ei lainkaan
Deksametasoni	12 mg suun kautta	8 mg suun kautta	8 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa	8 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa

5-HT ₃ -antagonistit	Vakioannos 5-HT ₃ -antagonisteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista	ei lainkaan	ei lainkaan	ei lainkaan
---------------------------------	--	-------------	-------------	-------------

Deksametasoni annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä sekä aamuisin 2.-4. päivänä. Kolmantena ja neljäntenä päivänä deksametasonia annetaan myös iltaisin. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoito

	1. päivä
Fosaprepitant Accord	150 mg laskimoon
Deksametasoni	12 mg suun kautta
5-HT ₃ -antagonistit	Vakioannos 5-HT ₃ -antagonisteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista

Deksametasoni annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

Yhteiskäytön tehosta muiden kortikosteroidien ja 5-HT₃-antagonistien kanssa on vain vähän tietoja. Lisätietoja yhteiskäytöstä kortikosteroidien kanssa, ks. kohta 4.5.

Tutustu samanaikaisesti käytettävien 5-HT₃-antagonistien valmisteyhteenvetoihin.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Sukupuoli

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei lainkaan. Fosaprepitant Accordin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Fosaprepitant Accordin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Fosaprepitant Accord 150 mg on annettava laskimoon. Sitä ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle. Se tulisi antaa 20-30 minuuttia kestäväenä jatkuvana infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6). Älä anna Fosaprepitant Accordia bolusinjektiona äläkä laimentamattomana liuoksena.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, polysorbaatti 80:lle tai kohdassa 6.1 mainituille muille apuaineille.

Fosaprepitant Accordia ei saa antaa samanaikaisesti pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei lainkaan. Fosaprepitant Accordin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä (ks. kohta 5.2).

CYP3A4-yhteisvaikutukset

Fosaprepitant Accordin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymillä välityksellä ja joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, ergotamiini johdoksia, fentanylä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.5). On myös syytä olla erityisen varovainen annettaessa samanaikaisesti irinotekaania, koska yhteiskäyttö voi lisätä sen toksisuutta.

Yhteiskäyttö varfariinin (CYP2C9-substraatin) kanssa

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio) on seurattava tarkoin 14 vuorokauden ajan fosaprepitantin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Yhteiskäyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä fosaprepitantin käytön aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisy menetelmiä on käytettävä fosaprepitantin käytön aikana ja kahden kuukauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Yliherkkyysreaktiot

Fosaprepitantti-infuusion aikana tai pian sen jälkeen on esiintynyt välittömiä yliherkkyysreaktioita mukaan lukien punoitusta, eryteemaa, hengenahdistusta ja anafylaksiaa/anafylaktista sokkia. Nämä yliherkkyysreaktiot ovat yleensä hävinneet, kun infuusio on keskeytetty ja asianmukainen hoito aloitettu. Infuusion aloittamista uudelleen yliherkkyysreaktioita saaville potilaille ei suositella.

Lääkkeen anto ja infuusiokohdan reaktiot

Fosaprepitant Accordia ei saa antaa bolusinjektiona, vaan se on aina laimennettava ja annettava hitaana infuusiona laskimoon (ks. kohta 4.2). Fosaprepitant Accordia ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle (ks. kohta 5.3). Suurempia annoksia käytettäessä on todettu lievä tromboosi injektio kohdassa. Jos paikallisen ärsytyksen merkkejä tai oireita ilmenee, injektio tai infuusio on keskeytettävä ja annettava toiseen laskimoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Laskimoon annettu fosaprepitantti muuttuu nopeasti aprepitantiksi.

Laskimoon annettavan fosaprepitantin mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa liittyvät todennäköisesti samoihin lääkeaineisiin, joilla on yhteisvaikutuksia suun kautta annettavan aprepitantin kanssa. Seuraavat tiedot perustuvat suun kautta annettavalla aprepitantilla tehtyihin tutkimuksiin ja tutkimuksiin, joissa laskimoon annettavaa fosaprepitanttia on annettu yhdessä deksametasonin, midatsolaamin tai diltiatseemin kanssa.

Kerta-annoksena annettu fosaprepitantti 150 mg on CYP3A4:n heikko estäjä. Fosaprepitantilla ei näytä olevan yhteisvaikutuksia kuljetusproteiini P-glykoproteiinin kanssa, mistä on osoituksena se,

ettei suun kautta annettavalla aprepitantilla ole yhteisvaikutuksia digoksiinin kanssa. Fosaprepitantin oletetaan aiheuttavan lievempää tai enintään yhtä voimakasta CYP2C9:n, CYP3A4:n ja glukuronidaation induktiota kuin suun kautta annettavan aprepitantin. Vaikutuksesta CYP2C8- ja CYP2C19-entsyymeihin ei ole tietoa.

Fosaprepitantin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

CYP3A4:n estyminen

Heikkona CYP3A4:n estäjänä fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annos voi suurentaa ohimenevästi muiden samanaikaisesti annettujen CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. CYP3A4:n substraattien aikaansaama kokonaisaltistus voi nousta jopa kaksinkertaiseksi ensimmäisenä ja toisena päivänä sen jälkeen, kun niitä on annettu yhdessä fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annoksen kanssa. Fosaprepitanttia ei saa käyttää samanaikaisesti pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa. Fosaprepitantin aiheuttama CYP3A4:n toiminnan estyminen voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa vakaviin tai hengenvaarallisiin reaktioihin (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti fosaprepitanttia ja ensisijaisesti CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvia lääkkeitä, joilla on kapea terapeutinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentanilia, dihydroergotamiinia, ergotamiinia, fentanyyliä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit

Deksametasoni: Ensimmäisenä ja toisena päivänä suun kautta annettavan deksametasonin annosta tulisi pienentää noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä 150 mg:n fosaprepitanttiannoksen kanssa ensimmäisenä päivänä, jotta saavutetaan sama deksametasonialtistus kuin ilman 150 mg:n fosaprepitanttiannosta annettaessa. Ensimmäisenä päivänä kerta-annoksena laskimoon annettu fosaprepitantti 150 mg suurensi deksametasonin, CYP3A4:n substraatin, AUC_{0-24h} -arvoa 100 % ensimmäisenä päivänä, 86 % toisena päivänä ja 18 % kolmantena päivänä, kun deksametasonia annettiin 8 mg:n kerta-annoksena suun kautta 1.-3. päivänä.

Solunsalpaajat

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia solunsalpaajien kanssa. Suun kautta annetulla aprepitantilla tehdyt tutkimukset doketakselin ja vinorelbiiinin kanssa viittaavat kuitenkin siihen, ettei Fosaprepitant Accord 150 mg -valmisteella ole todennäköisesti kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia laskimoon annetun doketakselin eikä vinorelbiiinin kanssa. Yhteisvaikutusta suun kautta annettujen, pääasiassa tai osittain CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien solunsalpaajien (esim. etoposidin, vinorelbiiinin) kanssa ei voida sulkea pois. Pääasiassa tai osittain CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita saavien potilaiden hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta ja heidän tilaansa tulisi seurata tavanomaista tarkemmin (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu neurotoksisia tapahtumia, jotka ovat mahdollisia ifosfamidin haittavaikutuksia, kun aprepitanttia ja ifosfamidia on annettu samanaikaisesti.

Immunosuppressiiviset aineet

Altistuminen CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituville immunosuppressiivisille lääkkeille (esim. siklosporiinille, takrolimuusille, everolimuusille ja sirolimuusille) saattaa ensin suurentua kohtalaisesti ja ohimenevästi kahden päivän ajan fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja mahdollisesti pienentyä sitten jonkin verran. Koska altistus suurenee vain lyhytaikaisesti, hoitoannosten seurannan (Therapeutic Dose Monitoring) perusteella ei suositella immunosuppressiivisten lääkkeiden annostuksen pienentämistä Fosaprepitant Accordin antopäivänä eikä sitä seuraavana päivänä.

Midatsolaami

Ensimmäisenä päivänä kerta-annoksena laskimoon annettu fosaprepitantti 150 mg suurensi midatsolaamin $AUC_{0-\infty}$ -arvoa 77 % ensimmäisenä päivänä, ja neljäntenä päivänä sillä ei ollut enää vaikutusta, kun midatsolaamia annettiin 2 mg kerta-annoksena suun kautta ensimmäisenä ja neljäntenä

päivänä. Kerta-annoksena ensimmäisenä päivänä annettu fosaprepitantti 150 mg on heikko CYP3A4:n estäjä, ja neljäntenä päivänä ei ole enää havaittavissa CYP3A4:n estymistä eikä induktiota.

Kun midatsolaamia tai muita CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja (alpratsolaamia, triatsolaamia) annetaan yhdessä Fosaprepitant Accordin kanssa, niiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, minkä mahdolliset vaikutukset on syytä ottaa huomioon.

Diltiatseemi

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia diltiatseemin kanssa. Seuraava tutkimus, jossa käytettiin 100 mg:n fosaprepitanttiannoksia, on kuitenkin otettava huomioon, kun Fosaprepitant Accord 150 mg -valmistetta käytetään yhdessä diltiatseemin kanssa. Kun potilaille, joilla oli lievä tai kohtalainen hypertensio, annettiin 100 mg fosaprepitanttia 15 minuutin infuusiona laskimoon ja diltiatseemia 120 mg kolmesti päivässä, diltiatseemin AUC-arvo suureni 1,4-kertaiseksi ja verenpaine laski vähän mutta kliinisesti merkitsevästi; sydämen syke tai PR-väli ei kuitenkaan muuttunut kliinisesti merkitsevästi.

Induktio

Yhteisvaikutustutkimuksessa midatsolaamin kanssa 150 mg:n kerta-annoksena annettu fosaprepitantti ei indusoinut CYP3A4-entsyymien toimintaa ensimmäisenä eikä neljäntenä päivänä. Fosaprepitant Accordin aiheuttaman CYP2C9:n, CYP3A4:n ja glukuronidaation induktion odotetaan olevan lievempää tai enintään yhtä voimakasta kuin kolme vuorokautta kestävä suun kautta annettavan aprepitanttihoidon aiheuttama ohimenevä induktio, jonka vaikutuksen on todettu olevan voimakkaimmillaan 6-8 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä aprepitanttiannoksesta. Kolmen vuorokauden hoito suun kautta annettavalla aprepitantilla pienensi CYP2C9:n substraattien AUC-arvoa noin 30-35 % ja etinyliestradiolin minimipitoisuuksia enintään 64 %. Vaikutuksesta CYP2C8- ja CYP2C19-entsyymeihin ei ole tietoa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, mikäli varfariinia, asenokumarolia, tolbutamidia, fenytoiinia tai muita lääkkeitä, joiden tiedetään metaboloituvan CYP2C9-entsyymien välityksellä, annetaan Fosaprepitant Accordin kanssa.

Varfariini

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden tromboplastiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn annetun Fosaprepitant Accord-hoidon aikana ja 14 vuorokauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä fosaprepitantin käytön aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä fosaprepitantin käytön aikana ja kahden kuukauden ajan sen jälkeen.

5-HT₃-antagonistit

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia 5-HT₃-antagonistien kanssa. Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa suun kautta annettulla aprepitanttihoidolla ei ollut kuitenkaan kliinisesti merkitseviä vaikutuksia ondansetronin, granisetronin eikä hydrodolasetronin (dolasetronin aktiivisen metaboliitin) farmakokinetiikkaan. Ei siis ole havaittu viitteitä Fosaprepitant Accord 150 mg -valmisteen ja 5-HT₃-antagonistien yhteisvaikutuksesta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus 150 mg:n fosaprepitanttiannoksesta peräisin olevan aprepitantin farmakokinetiikkaan

Jos fosaprepitanttia annetaan yhdessä CYP3A4:n toimintaa estävien lääkeaineiden (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja proteaasimestäjien) kanssa, on noudatettava varovaisuutta, koska yhteiskäyttö saattaa suurentaa aprepitantin pitoisuuden plasmassa moninkertaiseksi (ks. kohta 4.4). Ketokonatsoli pidensi suun kautta annettujen aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan noin kolminkertaiseksi.

Fosaprepitantin samanaikaista antoa yhdessä CYP3A4:n toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin) kanssa on välttävä, koska yhteiskäyttö saattaa pienentää aprepitantin pitoisuutta plasmassa ja heikentää siten hoidon tehoa. Fosaprepitantin ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden yhteiskäyttöä ei suositella. Rifampisiini pienensi suun kautta annetun aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvoa 68 %.

Diltiatseemi

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia diltiatseemin kanssa. Seuraava tutkimus, jossa käytettiin 100 mg:n fosaprepitanttiannoksia, on kuitenkin otettava huomioon, kun Fosaprepitant Accord 150 mg -valmistetta käytetään yhdessä diltiatseemin kanssa. Kun 100 mg fosaprepitanttia annettiin 15 minuutin infuusiona laskimoon ja diltiatseemia 120 mg kolmesti päivässä, aprepitantin AUC-arvo suureni 1,5-kertaiseksi. Tällä vaikutuksella ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä fosaprepitanttihoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä fosaprepitanttihoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen fosaprepitanttiannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Fosaprepitantin ja aprepitantin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Fosaprepitantin ja aprepitantin mahdollisia toksisia vaikutuksia lisääntymiseen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta kuin saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeuttista annosta. Näissä tutkimuksissa ei saatu viitteitä suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Neurokiniinisäätelyn muutosten mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen ei tunneta. Fosaprepitant Accordia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Aprepitantti erittyy imettävien rottien maitoon sekä laskimoon annetun fosaprepitantin että suun kautta annetun aprepitantin jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö aprepitantti äidinmaitoon. Siksi imettämistä ei suositella Fosaprepitant Accord -hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Fosaprepitantin ja aprepitantin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta kuin saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeuttista annosta. Näissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu viitteitä välittömistä eikä välillisistä haitallisista vaikutuksista paritteluun, hedelmällisyyteen, alkion-/sikiönkehitykseen eikä siittiöiden lukumäärään ja liikkuvuuteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fosaprepitant Accordilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Fosaprepitant Accordin käytön jälkeen voi esiintyä heitehuimausta ja uupumusta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa fosaprepitantin erilaisia lääkemuoja on annettu kaikkiaan 2687 aikuiselle, mukaan lukien 371 terveelle tutkittavalle ja 2084 potilaalle, joilla oli solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua. Koska fosaprepitantti muuttuu aprepitantiksi, aprepitanttiin liittyviä

haittavaikutuksia esiintyy todennäköisesti myös fosaprepitantin käytön yhteydessä. Aprepitantin turvallisuutta on arvioitu noin 6500 henkilöstä saatujen tietojen perusteella.

Aprepitanti suun kautta

Kun potilaat olivat saaneet voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Highly Emetogenic Chemotherapy* (HEC)), yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin esiintyneen aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla aikuisilla useammin kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, olivat: nikottelu (4,6 %:lla aprepitanttia saaneista, 2,9 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista), alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) kohoaminen (2,8 %, 1,1 %), ruoansulatushäiriöt (2,6 %, 2,0 %), ummetus (2,4 %, 2,0 %), päänsärky (2,0 %, 1,8 %) ja vähentynyt ruokahalu (2,0 %, 0,5 %). Kun potilaat olivat saaneet kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Moderately Emetogenic Chemotherapy* (MEC)), uupumus oli yleisin haittavaikutus, jota raportoitiin olleen aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin (1,4 %) kuin tavanomaista hoitoa saaneilla (0,9 %).

Haittavaikutustaulukko – aprepitantti

Seuraavia haittavaikutuksia todettiin HEC- ja MEC-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä useammin aprepitanttia suun kautta saaneilla aikuisilla kuin tavanomaista hoitoa saaneilla aikuisilla, tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen:

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	kandidiaasi, stafylokokki-infektiot	harvinainen
Veri ja imukudos	kuumeinen neutropenia, anemia	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot	tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	vähentynyt ruokahalu	yleinen
	jatkuva jano	harvinainen
Psykkiset häiriöt	ahdistuneisuus	melko harvinainen
	ajan ja paikan tajun hämärtyminen, euforinen mieliala	harvinainen
Hermosto	päänsärky	yleinen
	heitehuimaus, uneliaisuus	melko harvinainen
	kognitiiviset häiriöt, horros, makuaistin häiriöt	harvinainen
Silmät	sidekalvotulehdus	harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	korvien soiminen	harvinainen
Sydän	sydämentykytys	melko harvinainen
	bradykardia, sydän- ja verisuonihäiriöt	harvinainen
Verisuonisto	punoitus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nikottelu	yleinen
	suunielun kipu, aivastelu, yskä, lima nielussa, kurkun ärsytys	harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ummetus, ruoansulatushäiriöt	yleinen
	röyhtäily, pahoinvointi*, oksentelu*, gastroesofageaalinen refluksaus, vatsakivut, suun kuivuminen, ilmaivaivat	melko harvinainen

	puhjennut pohjukaissuolihaava, suutulehdus, vatsan pingotus, kova uloste, neutropeeninen koliitti	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma, akne	melko harvinainen
	valoherkkyysreaktio, voimakas hikoilu, talivuoto, ihon haavaumat, kutiava ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi	harvinainen
	kutina, nokkosihottuma	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihasheikkous, lihasspasmit	harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	dysuria	melko harvinainen
	tiheä virtsaamistarve	harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus	yleinen
	voimattomuus, yleinen huonovointisuus	melko harvinainen
	edeema, epämukava tunne rinnassa, kävelyhäiriöt	harvinainen
Tutkimukset	ALAT-arvon nousu	yleinen
	ASAT-arvon nousu, alkalisen fosfataasin nousu veressä	melko harvinainen
	punasoluja virtsassa, vähentynyt veren natriumpitoisuus, painon lasku, neutrofiilimäärän pieneneminen, glukoosia virtsassa, lisääntynyt virtsamäärä	harvinainen

* Pahoinvointi ja oksentelu olivat tehon muuttujia ensimmäisten viiden päivän ajan solunsalpaajahoidon jälkeen ja ne ilmoitettiin häirtavaikutuksina vasta sen jälkeen.

Valittujen häirtavaikutusten kuvaus

HEC- ja MEC-tutkimusten aikuisten jatkohoitotutkimuksessa, jossa annettiin vielä kuusi jaksoa solunsalpaajahoitoa, häirtavaikutukset olivat yleisesti samanlaisia kuin ensimmäisen hoitojakson aikana.

Aktiivikontrolloidussa kliinisessä lisätutkimuksessa, johon osallistui 1169 aprepitanttia ja voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saavaa aikuispotilasta, häirtavaikutusprofiili oli yleisesti samanlainen kuin muissa aprepitantilla tehdyissä HEC-tutkimuksissa.

Aikuispotilailla, jotka saivat aprepitanttia leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, todettiin lisäksi seuraavia häirtavaikutuksia, joita esiintyi yleisemmin kuin ondansetronia saaneilla potilailla: ylävatsakipu, epänormaali äänet suolistosta, ummetus*, dysartria, hengenahdistus, hypestesia, unettomuus, mioosi, pahoinvointi, tuntohäiriöt, vatsavaivat, subileus*, heikentynyt näöntarkkuus, hengityksen vinkuminen.

*Raportoitu potilailla, jotka käyttivät suurempia annoksia aprepitanttia.

Fosaprepitanti

Aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saavia aikuispotilaita, turvallisuutta arvioitiin vertaamalla Fosaprepitant Accord 150 mg -valmistetta yhden päivän hoito-ohjelmassa saavia potilaita (1143) aprepitanttia kolmen päivän hoito-ohjelmassa saaviin potilaisiin (1169). Turvallisuutta arvioitiin myös MEC-lääkitystä saaneilla aikuispotilailla tehdyssä plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa,

jossa verrattiin kerta-annoksen Fosaprepitant Accord 150 mg -valmistetta saaneita 504 potilasta 497 potilaaseen, jotka saivat vertailuhoitoa.

Turvallisuusprofiili oli yleisesti samanlainen kuin aprepitantilla yllä olevassa taulukossa esitetty.

Haittavaikutustaulukko – fosaprepitantti

Seuraavassa on esitetty haittavaikutuksia, joita on raportoitu fosaprepitanttia saaneilla aikuispotilailla kliinisissä tutkimuksissa tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ja joita ei ole raportoitu aprepitanttia saaneilla potilailla (ks. yllä olevat tiedot):

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Verisuonisto	punoitus, tromboflebiitti (lähinnä infuusiokohdan tromboflebiitti)	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	eryteema	melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	infuusiokohdan eryteema, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan kutina	melko harvinainen
	infuusiokohdan kovettuminen	harvinainen
	välittömät yliherkkyysoireet mukaan lukien, punoitus, eryteema, hengenahdistus, anafylaktiset reaktiot/anafylaktinen sokki	tuntematon
Tutkimukset	kohonnut verenpaine	melko harvinainen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa fosaprepitanttihoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa. Potilaan tilaa on tarkkailtava. Aprepitantin antiemeettisen vaikutuksen vuoksi oksennuttaminen lääkkeiden avulla ei ehkä tehoa.

Aprepitanttia ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, ATC-koodi: A04AD12.

Fosaprepitantti on aprepitantin aihiolääke, joka laskimoon annettaessa muuttuu nopeasti aprepitantiksi (ks. kohta 5.2). Fosaprepitantin osuutta antiemeettisessä vaikutuksessa ei ole vielä täysin selvitetty, mutta on mahdollista, että se vaikuttaa osaltaan heti lääkkeenannon jälkeen. Aprepitantti on selektiivinen antagonistti, jolla on voimakas affiniteetti ihmisen substanssi P:n neurokiniini 1 (NK₁)-reseptoreihin. Fosaprepitantin farmakologisen vaikutuksen katsotaan johtuvan aprepitantista.

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmissä tehdyssä, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa tutkimuksessa fosaprepitantti 150 mg -valmistetta (n = 1147) verrattiin kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelmaan (n = 1175). Tutkimukseen osallistuneet aikuispotilaat saivat voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, joka sisälsi sisplatiinia ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$).

Fosaprepitanttihoito-ohjelmassa annettiin fosaprepitanttia 150 mg ensimmäisenä päivänä ja ondansetronia 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä, 8 mg toisena päivänä ja 8 mg kaksi kertaa päivässä kolmantena ja neljäntenä päivänä. Aprepitanttihoito-ohjelmassa annettiin aprepitanttia 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg/vrk toisena ja kolmantena päivänä ja ondansetronia 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä ja 8 mg/vrk 2.-4. päivänä. Fosaprepitantin kaltaista plaseboa, aprepitantin kaltaista plaseboa ja deksametasonin kaltaista plaseboa (kolmannen ja neljännen päivän iltana) käytettiin sokkoutuksen säilyttämiseksi (ks. kohta 4.2). Vaikka ondansetronin 32 mg:n annosta laskimoon käytettiin kliinisissä tutkimuksissa, ei tätä annosta enää suositella käytettäväksi. Katso valitun 5-HT₃-antagonistin tuotetiedoista sopiva annostus.

Tehon arviointi perustui seuraaviin yhdistettyihin kriteereihin: täydellinen hoitovaste sekä koko arviointijakson että viivästyneen vaiheen aikana ja ei oksentelua koko arviointijakson aikana. Fosaprepitantti 150 mg osoitettiin yhdenvertaiseksi (non-inferior) kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelman kanssa. Taulukossa 1 on yhteenveto ensisijaisista ja toissijaisista päätetapahtumista.

Taulukko 1

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat. Vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa — Ensimmäinen solunsalpaajahoitajakso

PAÄTETAPAHTUMAT*	Fosaprepitanttihoito - ohjelma (n = 1106)** %	Aprepitanttihoito- ohjelma (n = 1134)** %	Ero† (95 % CI)
Täydellinen hoitovaste ‡			
Yhteensä§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Viivästynyt vaihe§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Ei oksentelua			
Yhteensä§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Ensisijainen päätetapahtuma esitetään lihavoituna.

**n: Täydellisen hoitovasteen primaarisessa analyysissä mukana olleiden potilaiden lukumäärä.

† Ero ja luottamusväli (CI) laskettiin Miittisen ja Nurminen ehdottamaa menetelmää käyttäen ja korjattiin sukupuolen suhteen.

‡Täydellinen hoitovaste = ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä.

§Yhteensä = 0-120 tuntia sisplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

§§Viivästynyt vaihe = 25-120 tuntia sisplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin ondansetroniin ja deksametasoniin yhdistettyä Fosaprepitant 150 mg -valmistetta (n = 502) yksinään annettuun ondansetroniin ja deksametasoniin (vertailuhoito) (n = 498)

kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneilla aikuispotilailla. Fosaprepitanttihoito-ohjelmassa annettiin ensimmäisenä päivänä fosaprepitanttia 150 mg ja ondansetronia 8 mg suun kautta kahden annoksen ajan ja deksametasonia 12 mg suun kautta. Toisena ja kolmantena päivänä fosaprepitanttiryhmän potilaat saivat ondansetronin kaltaista plaseboa 12 tunnin välein. Vertailuhoito-ohjelmassa annettiin fosaprepitantin kaltaista plaseboa 150 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä ja ondansetronia 8 mg suun kautta kahden annoksen ajan ja deksametasonia 20 mg suun kautta. Toisena ja kolmantena päivänä vertailuryhmän potilaat saivat 8 mg ondansetronia suun kautta 12 tunnin välein. Fosaprepitantin kaltaista plaseboa ja deksametasonin kaltaista plaseboa (ensimmäisenä päivänä) käytettiin sokkoutuksen säilyttämiseksi.

Fosaprepitantin tehoa arvioitiin taulukossa 2 lueteltujen ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien perusteella ja sen osoitettiin olevan vertailuhoidon tehoa parempi, kun tarkasteltiin täydellistä hoitovastetta viivästyneessä vaiheessa ja koko arviointijakson aikana.

Taulukko 2

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat. Vasteprocentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa

PAÄTETAPAHTUMAT*	Fosaprepitantti hoito-ohjelma (n = 502)** %	Vertailuhoitoohjelma (n = 498)** %	p-arvo
Täydellinen hoitovaste†			
Viivästynyt vaihe‡	78,9	68,5	< 0,001
Täydellinen hoitovaste†			
Yhteensä§	77,1	66,9	< 0,001
Akuutti vaihe§§	93,2	91	0,184

*Ensisijainen päätetapahtuma esitetään lihavoituna.

**n: Hoitoaiepopulaatiossa mukana olleiden aikuispotilaiden lukumäärä.

†Täydellinen hoitovaste = ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä.

‡Viivästynyt vaihe = 25–120 tuntia solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

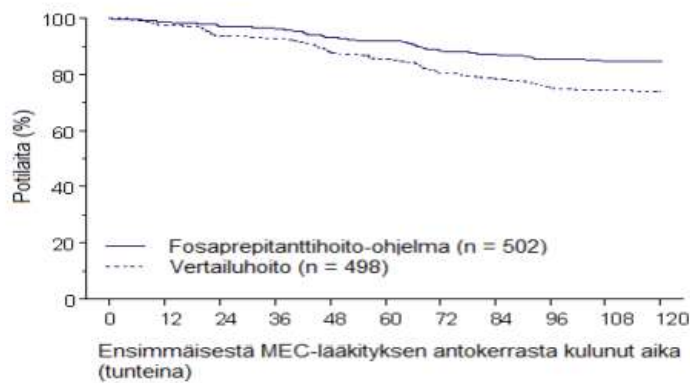
§Yhteensä = 0–120 tuntia solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

§§Akuutti = 0–24 tuntia solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

Ensimmäisen pahoinvointikohtauksen arvioitu ilmaantumisaikakohta on kuvattuna Kaplan-Meierin käyrällä kuvassa 1.

Kuva 1

Niiden kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneiden aikuispotilaiden prosentuaalinen osuus ajan funktiona, joilla ei ollut pahoinvointia.



Pediatriset potilaat

Laskimoon annetun fosaprepitantin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä sekä eksploratiivista tehoa – annettuna samanaikaisesti ondansetronin kanssa joko deksametasoniin yhdistettynä tai ilman sitä – arvioitiin faasin I kliinisessä tutkimuksessa (n = 34), johon osallistui kohtalaisesti tai voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saavia pediatria syöpäpotilaita. Tästä suppeasta tutkimuksesta saadut tehoa ja turvallisuutta koskevat tulokset eivät kuitenkaan tue johtopäätöstä optimaalisesta annostusohjelmasta. Lisätutkimukset, joissa arvioidaan fosaprepitantin käyttöä lapsipotilaiden hoidossa, ovat vielä kesken.

5.2 Farmakokinetiikka

Fosaprepitantti on aprepitantin aihiolääke, ja laskimoon annettuna se muuttuu nopeasti aprepitantiksi. Fosaprepitantin pitoisuus plasmassa laskee määritysrajan alapuolelle 30 minuutin kuluessa infuusion päättymisestä.

Aprepitantti fosaprepitantti-infuusion jälkeen

Kun 150 mg:n kerta-annos fosaprepitanttia annettiin terveille vapaaehtoisille aikuisille 20 minuutin infuusiona laskimoon, aprepitantin $AUC_{0-\infty}$ -arvon keskiarvo oli 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja aprepitantin maksimipitoisuuden keskiarvo oli 4,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Jakautuminen

Aprepitantti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Sitoutumisaste on keskimäärin 97 %. Fosaprepitantin 150 mg:n laskimoon annetun kerta-annoksen perusteella arvioitu aprepitantin jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo vakaan tilan aikana ($V_{d_{ss}}$) on ihmisessä noin 82 l.

Biotransformaatio

Fosaprepitantti muuttui nopeasti aprepitantiksi, kun sitä inkuboitin ihmisen maksakudospreparaateissa *in vitro*. Lisäksi fosaprepitantti muuttui aprepitantiksi nopeasti ja lähes täydellisesti muissa ihmiskudosten, kuten munuaisten, keuhkojen ja ileumin, S9-preparaateissa. Näyttää siis siltä, että fosaprepitantti voi muuttua aprepitantiksi monissa kudoksissa. Ihmisen laskimoon annettu fosaprepitantti muuttui aprepitantiksi nopeasti, 30 minuutin kuluessa infuusion päättymisen jälkeen.

Aprepitantti metaboloituu tehokkaasti. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin [^{14}C]-merkittyä fosaprepitanttia, aprepitantin aihiolääkettä, 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, aprepitantin osuus oli noin 19 % plasmassa tavatusta radioaktiivisuudesta 72 tunnin kuluessa lääkkeenannosta. Tämä osoittaa, että plasmassa oli huomattava määrä metaboliitteja. Ihmisen plasmasta on tunnistettu 12 aprepitantin metaboliittia. Aprepitantti metaboloituu suurelta osin morfoliinirenkään ja sen sivuketjujen oksidaation kautta. Nämä metaboliitit ovat vain heikosti aktiivisia. Ihmisen maksan

mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että aprepitantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien välityksellä ja mahdollisesti vähäisessä määrin CYP1A2:n ja CYP2C19:n välityksellä.

Kaikkia metaboliitteja, joita tavattiin laskimoon annetun 100 mg:n [¹⁴C]-merkityn fosaprepitanttiannoksen jälkeen virtsassa, ulosteessa ja plasmassa, esiintyi myös suun kautta annetun [¹⁴C]-merkityn aprepitanttiannoksen jälkeen. Kun 245,3 mg fosaprepitanttidimeglumiinia (vastaa 150 mg fosaprepitanttia) muuttuu aprepitantiksi, vapautuu 23,9 mg fosforihappoa ja 95,3 mg meglumiinia.

Eliminaatio

Aprepitantti ei erity muuttumattomana virtsaan. Metaboliitit erittyvät virtsaan ja sapen kautta ulosteeseen. Kun terveille koehenkilöille annettiin [¹⁴C]-merkittyä fosaprepitanttia 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, 57 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 45 % ulosteessa.

Aprepitantin farmakokinetiikka on epälineaarinen koko kliinisellä annosalueella. Aprepitantin terminaalinen puoliintumisaika oli laskimoon annetun fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen noin 11 tuntia. Aprepitantin plasmapuhdistuman geometrinen keskiarvo oli laskimoon annetun 150 mg:n fosaprepitanttiannoksen jälkeen noin 73 ml/min.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Maksan vajaatoiminta: Fosaprepitantti metaboloituu useissa maksan ulkopuolisissa kudoksissa, joten maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan fosaprepitantin muuttumiseen aprepitantiksi. Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ei vaikuta aprepitantin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa. Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) vaikutuksista aprepitantin farmakokinetiikkaan. Käytettävissä ei ole kliinisiä eikä farmakokineettisiä tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidosta.

Munuaisten vajaatoiminta: Aprepitanttia annettiin suun kautta 240 mg kerta-annoksena potilaille, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min), ja potilaille, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa aprepitantin kokonaispitoisuuden (sitoutumattoman ja proteiiniin sitoutuneen) AUC_{0-∞} oli 21 % pienempi ja C_{max} oli 32 % pienempi kuin terveissä tutkittavissa. Hemodialyysihoitoa saavissa munuaistautia sairastavissa potilaissa aprepitantin kokonaispitoisuuden AUC_{0-∞} oli 42 % pienempi ja C_{max} oli 32 % pienempi. Koska aprepitantin sitoutuminen proteiiniin heikkenee vain vähän munuaisten vajaatoiminnan aikana, munuaisten vajaatoimintaa sairastaneista potilaista mitatun farmakologisesti aktiivisen sitoutumattoman lääkeaineen AUC ei poikennut merkittävästi terveistä tutkittavista mitatuista vastaavista arvoista. Hemodialyysihoito, jota annettiin 4 tai 48 tuntia annoksen jälkeen, ei vaikuttanut merkittävästi aprepitantin farmakokinetiikkaan – dialysaatissa tavattiin alle 0,2 % annoksesta.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus.

Pediatriset potilaat: Kun 150 mg:n kerta-annos fosaprepitanttia annettiin laskimoon nuorille (12-17-vuotiaille) potilaille, aprepitantin C_{max}-arvon keskiarvo oli noin 5,9 µg/ml ja AUC_{0-∞}-arvon keskiarvo noin 43,6 µg·h/ml. Kun lapsipotilaille, jotka olivat vähintään 6 kuukauden ja alle 12 vuoden ikäisiä, annettiin kerta-annos fosaprepitanttia laskimoon annoksella 3 mg/kg, aprepitantin C_{max}-arvon keskiarvo oli noin 2,4 µg/ml ja AUC_{0-∞}-arvon keskiarvo noin 20,8 µg·h/ml.

Pitoisuuden suhde tehoon

Positroniemissiotomografiatutkimuksissa (PET), joissa käytettiin erittäin spesifistä NK₁-reseptorin merkkiainetta, annettiin terveille nuorille miehille laskimoon 150 mg:n kerta-annos fosaprepitanttia (N=8). Tutkimuksessa osoitettiin, että aivojen NK₁-reseptorien sitoutumisaste oli $\geq 100\%$ T_{max} -ajankohtana ja 24 tunnin kuluttua, $\geq 97\%$ 48 tunnin kuluttua ja 41-75 % 120 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Aivojen NK₁-reseptorien sitoutumisaste tässä tutkimuksessa korreloi hyvin plasman aprepitanttipitoisuuksien kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laskimoon annettavaa fosaprepitanttia ja suun kautta annettavaa aprepitanttia koskevat prekliiniset tiedot, jotka perustuvat kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta (myös *in vitro* -testit) sekä reproduktio- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuutta jyrssiöillä tutkittiin vain suun kautta annetulla aprepitantilla. On kuitenkin syytä ottaa huomioon, että jyrssiöillä, kaniineilla ja apinoilla tehtyjen toksisuustutkimusten, myös reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten, arvo on vähäinen, koska näissä tutkimuksissa systeeminen fosaprepitantti- ja aprepitanttialtistus oli sama tai jopa pienempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus ihmisellä. Turvallisuusfarmakologiaa ja toistetun altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittämissä tutkimuksissa koirilla fosaprepitantin C_{max}-arvo oli enintään kolme kertaa ja aprepitantin AUC-arvo 40 kertaa suurempi kuin kliiniset arvot.

Nuorilla koirilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa annettiin fosaprepitanttia syntymän jälkeen päivästä 14 päivään 42 saakka, havaittiin uroksilla kivesten painon ja Leydigin solujen pienenemistä annoksella 6 mg/kg/vrk ja naarailla kohdun painon suurenemistä, kohdun ja kohdunkaulan hypertrofiaa ja emätinkudosten turvotusta annoksesta 4 mg/kg/vrk lähtien. Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa aprepitantin anto syntymän jälkeen päivästä 10 päivään 63 saakka aiheutti varhaisempaa emättimen avautumista naarailla annoksesta 250 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen ja viivästynyttä esinahan separaatiota uroksilla annoksesta 10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen. Hoitoon liittyviä vaikutuksia parittelun, hedelmällisyyteen tai alkioiden/sikiöiden selviytymiseen ei ollut eikä lisääntymiselimissä todettu patologisia muutoksia. Kliinisesti merkitykselliselle aprepitanttialtistukselle ei ollut asetettu marginaaleja. Lyhytkestoisen hoidon yhteydessä katsotaan, että nämä löydökset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä.

Ei-kaupallisina formulaatioina annettu fosaprepitantti aiheutti koe-eläimille verisuoniin kohdistuvia toksisia vaikutuksia ja hemolyyysiä pitoisuuden ollessa alle 1 mg/ml tai suurempi, formulaatiosta riippuen. Ei-kaupalliset formulaatiot aiheuttivat myös ihmisen pestyissä verisoluissa hemolyyysiin viittaavia merkkejä, kun fosaprepitanttipitoisuus oli 2,3 mg/ml tai suurempi, vaikka ihmisen kokoverellä tehdyissä testeissä tulos oli negatiivinen. Kaupallista formulaatiota käytettäessä hemolyyysiä ei havaittu ihmisen kokoveressä eikä pestyissä ihmisen punasoluissa, kun fosaprepitanttipitoisuus oli enintään 1 mg/ml.

Fosaprepitantti aiheutti alkuvaiheessa ohimenevän paikallisen akuutin tulehduksen, kun sitä annettiin kaniineille laskimon viereen, ihon alle ja lihakseen. Seurantajakson päättyessä (kahdeksantena päivänä annoksen jälkeen) laskimon viereen ja lihakseen annetun annoksen jälkeen havaittiin enintään vähäistä paikallista subakuuttia tulehdusta ja lihakseen annetun annoksen jälkeen lisäksi enintään kohtalaista fokaalista lihasten degeneraatiota/nekroosia ja lihasten regeneraatiota.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti (E386)

Polysorbaatti 80 (E433)

Vedetön laktoosi
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön) ja/tai
Laimea kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Fosaprepitant Accord ei ole yhteensopiva kaksiarvoisia kationeja (esim. Ca^{2+} , Mg^{2+}) sisältävien liuosten kanssa, jollaisia ovat esimerkiksi Hartmanin liuos ja laktaattia sisältävä Ringerin liuos. Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Kun infuusiokuiva-aine on liuotettu ja laimennettu, kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 20-25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste tulee käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti ne saavat olla enintään 36 tuntia 2-8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Liuotetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

10 ml:n lasinen injektio-pullo (tyypin I kirkasta lasia), jossa bromobutyylimikmitulppa ja alumiininen oranssi repäisykorkki.

Pakkauskoko: 1 injektio-pullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Fosaprepitant Accord on liuotettava ja laimennettava ennen annostelua. Fosaprepitant Accord 150 mg -vahvuuden valmistaminen laskimoon antoa varten:

1. Lisää 5 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta injektio-pulloon. Suuntaa natriumkloridi-injektionesteliuos injektio-pullon seinämään, jotta pulloon ei muodostu vaahtoa. Pyörittele pulloa varovasti. Älä ravista äläkä suihkuta natriumkloridiinjektionesteliuosta voimakkaasti injektio-pulloon.
2. Valmista infuusiopussi, jossa on **145 ml** 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiinjektionesteliuosta (esim. poistamalla 105 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiinjektionesteliuosta infuusiopussista, jossa on 250 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiinjektionesteliuosta).
3. Vedä injektio-pullon sisältö kokonaan ruiskuun ja siirrä se infuusiopussiin, jossa on 145 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta, minkä jälkeen **liuoksen kokonaismäärä on 150 ml**. Käännä pussi varovasti ylösalaisin 2–3 kertaa.

Valmistetta ei saa liuottaa eikä sekoittaa sellaisiin liuoksiin, joiden fysikaalista ja kemiallista yhteensopivuutta ei ole varmistettu (ks. kohta 6.2).

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on ulkonäöltään samanlaista kuin liuotin.

Liuotettu ja laimennettu lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Hollanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34783

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.02.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.09.2018