

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fosaprepitant Accord 150 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää fosaprepitanttidimeglumiinia, 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

Pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti ja kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan syöpäsairauksien solunsalpaajäläkityksen yhteydessä aikuisille ja vähintään 6 kuukauden ikäisille pediatriksille potilaille.

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

#### Aikuiset

Suosittelu 150 mg:n annos annetaan 20-30 minuuttia kestäväenä infuusiona ensimmäisenä päivänä, ja infuusio aloitetaan noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa (ks. kohta 6.6). Fosaprepitant Accord on annettava yhdessä kortikosteroidin ja 5-HT<sub>3</sub>-antagonistin kanssa alla olevissa taulukoissa kuvatulla tavalla.

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

#### **Taulukko 1: Suositeltu annostus aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä**

	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	<b>8 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa</b>	<b>8 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa</b>
5-HT <sub>3</sub> -antagonistit	Vakioannos 5-HT <sub>3</sub> -antagonisteja Ks. sopiva annos valitun 5-HT <sub>3</sub> -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.

**Taulukko 2: Suositeltu annostus aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä**

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

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

*Pediatriset potilaat*

*Vähintään 6 kuukauden ikäiset ja vähintään 6 kg painavat pediatriset potilaat*

Taulukossa 3 on Fosaprepitant Accordin suositeltu hoito-ohjelma, joka yhdistetään 5-HT<sub>3</sub>-antagonistiin ja mahdollisesti myös kortikosteroidiin pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi, kun potilas saa voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Highly Emetogenic Chemotherapy* (HEC)) tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Moderately Emetogenic Chemotherapy* (MEC)) yhden tai useamman päivän hoito-ohjelmana. Yhden päivän solunsalpaajahoito-ohjelmia ovat hoito-ohjelmat, joissa voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa annetaan vain yhden vuorokauden ajan.

Useamman päivän solunsalpaajahoito-ohjelmia ovat hoito-ohjelmat, joissa voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa annetaan kahden tai useamman vuorokauden ajan.

Taulukossa 4 on vaihtoehtoinen hoito-ohjelma, jota voidaan käyttää yhden päivän solunsalpaajahoito-ohjelmien yhteydessä.

*Annostus yhden tai useamman päivän solunsalpaajahoito-ohjelman yhteydessä*

Pediatrisille potilaille, jotka saavat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa yhden tai useamman päivän hoito-ohjelmassa, Fosaprepitant Accord annetaan infuusiona laskimoon keskuslaskimokatetrin kautta 1., 2. ja 3. päivänä. Aprepitantti-kapseleita tai Aprepitantti-oraalisuspensiota voidaan antaa Fosaprepitant Accordin sijasta 2. tai 3. päivänä taulukossa 3 annettujen ohjeiden mukaisesti. Aprepitantti-kapseleiden ja aprepitantti-oraalisuspension annosteluohjeet on tarkistettava näiden valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

**Taulukko 3: Suositeltu annostus lapsille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavien yhden tai useamman päivän solunsalpaajahoito-ohjelmien yhteydessä**

	Potilaat	1. päivä	2. päivä	3. päivä
FOSAPREPITANT ACCORD*	12 vuotta täyttäneet pediatriset potilaat	115 mg laskimoon	80 mg laskimoon  TAI  80 mg suun kautta (aprepitantti- kapselit)	80 mg laskimoon  TAI  80 mg suun kautta (aprepitantti- kapselit)
	6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäiset ja vähintään 6 kg painavat pediatriset potilaat	3 mg/kg laskimoon  Enimmäisannos 115 mg	2 mg/kg laskimoon TAI 2 mg/kg suun kautta (aprepitantti- oraalisuspensio)  Enimmäisannos 80 mg	2 mg/kg laskimoon TAI 2 mg/kg suun kautta (aprepitantti- oraalisuspensio)  Enimmäisannos 80 mg
Deksametasoni**	Kaikki pediatriset potilaat	Jos annetaan samanaikaisesti kortikosteroidia, kuten deksametasonia, 50 % suositellusta kortikosteroidiannoksesta annetaan 1.-4. päivänä.		
5-HT <sub>3</sub> antagonisti	Kaikki pediatriset potilaat	Suositeltu annostus on tarkistettava valitun 5-HT <sub>3</sub> -antagonistin tuotetiedoista.		

\* 12 vuotta täyttäneille pediatrisille potilaille Fosaprepitant Accord annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa. Alle 12-vuotiaille pediatrisille potilaille Fosaprepitant Accord annetaan 60 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa.

\*\* **Deksametasoni** annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä.

*Vaihtoehtoinen annostus yhden päivän solunsalpaajahoito-ohjelmien yhteydessä*

Pediatrisille potilaille, jotka saavat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa yhden päivän hoito-ohjelmalla, FOSAPREPITANT ACCORD voidaan antaa infuusiona laskimoon keskuslaskimokatetrin kautta ensimmäisenä päivänä.

**Taulukko 4: Vaihtoehtoinen annostus lapsille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavien yhden päivän solunsalpaajahoito-ohjelmien yhteydessä**

	Potilaat	1. päivä
FOSAPREPITANT ACCORD*	12 vuotta täyttäneet pediatriset potilaat	150 mg laskimoon
	2-vuotiaat – alle 12-vuotiaat pediatriset potilaat	4 mg/kg laskimoon  Enimmäisannos 150 mg
	6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäiset ja vähintään 6 kg painavat pediatriset potilaat	5 mg/kg laskimoon  Enimmäisannos 150 mg

Deksametasoni**	Kaikki pediatriiset potilaat	Jos annetaan samanaikaisesti kortikosteroidia, kuten deksametasonia, 50 % suositellusta kortikosteroidiannoksesta annetaan 1. ja 2. päivänä.
5-HT <sub>3</sub> antagonisti	Kaikki pediatriiset potilaat	Suosittelun annostus on tarkistettava valitun 5-HT <sub>3</sub> -antagonistin tuotetiedoista

\* 12 vuotta täyttäneille pediatriisille potilaille Fosaprepitant Accord annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa. Alle 12-vuotiaille pediatriisille potilaille Fosaprepitant Accord annetaan 60 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa.

\*\* **Deksametasoni** annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä.

Fosaprepitant Accordin turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten imeväisten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Yleistä*

Yhteiskäytön tehosta muiden kortikosteroidien ja 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien kanssa on vain vähän tietoja. Lisätietoja yhteiskäytöstä kortikosteroidien kanssa, ks. kohta 4.5.

Tutustu samanaikaisesti käytettävien 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien valmisteyhteenvetoihin.

#### Erityisryhmät

##### *Ikäkkäät (≥ 65-vuotiaat)*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen ikäkkäitä 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).

#### Antotapa

Fosaprepitant Accord 150 mg on annettava laskimoon. Sitä ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle. Se tulisi antaa aikuisille 20-30 minuuttia kestäväenä jatkuvana infuusiona laskimoon. Vähintään 6 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille se tulisi antaa keskuslaskimokatetrin kautta: 30 minuutin infuusiona 12 vuotta täyttäneille potilaille ja 60 minuutin infuusiona alle 12-vuotiaille potilaille (ks. kohta 6.6). Älä anna Fosaprepitant Accordia bolusinjektiona äläkä laimentamattomana liuoksena.

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys 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-entsyymin välityksellä ja joilla on kapea terapeutinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentanilia, ergotamiinijohdoksia, 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 ehkäisymenetelmiä on käytettävä fosaprepitantin käytön aikana ja kahden kuukauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

##### Yliherkkyysoireet

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

##### Lääkkeen anto ja infuusiokohdan reaktiot

Infuusiokohdan reaktioita on raportoitu käytettäessä Fosaprepitant Accordia (ks. kohta 4.8). Vaikeita reaktioita, mukaan lukien tromboflebiittia ja vaskuliittia, raportoitiin useimmiten samanaikaisena vesikkelimuodostusta aiheuttavan (esim. antrasykliinipohjaisen) kemoterapian käytössä, erityisesti laskimonviereisen annostelun yhteydessä. Nekroosia on myös raportoitu joillakin samanaikaista rakkulamuodostusta aiheuttavaa kemoterapiaa saavilla potilailla. Käytettäessä suurempia annoksia ilman samanaikaista rakkuloita aiheuttavaa kemoterapiaa on todettu lievä tromboosi injektio kohdassa. 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). Jos paikallisen ärsytyksen merkkejä tai oireita ilmenee, injektio tai infuusio on keskeytettävä ja annettava toiseen laskimoon.

##### Natrium

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

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

Laskimoon annettu fosaprepitantti muuttuu nopeasti aprepitantiksi.

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.

Laskimoon annettavan fosaprepitantin mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa liittyvät todennäköisesti samoihin lääkeaineisiin, joilla on yhteisvaikutuksia suun kautta annettavan aprepitantin kanssa. Yhteisvaikutusten todennäköisyyden ei odoteta olevan suurempi useamman päivän

fosaprepitanttihoito-ohjelmien kuin suun kautta annettavien aprepitanttihoito-ohjelmien yhteydessä. Siksi Fosaprepitant Accordin ja muiden lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä koskevat suositukset pediatrien potilaiden hoidossa perustuvat aikuispotilaille tehtyjen fosaprepitantti- ja aprepitanttitutkimusten tietoihin. Fosaprepitant Accordin ja aprepitantin yhdistelmähoito-ohjelmia käytettäessä on perehdyttävä aprepitanttikapseleiden tai aprepitantti-oraalisuspension valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5.

Seuraavat tiedot perustuvat suun kautta annettavalla aprepitantilla tehtyihin tutkimuksiin ja tutkimuksiin, joissa laskimoon kerta-annoksena annettua fosaprepitanttia annettiin yhdessä deksametasonin, midatsolaamin tai diltiatseemin kanssa.

#### 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-entsyymin 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-entsyymin välityksellä metaboloituvia lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttilinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, dihydroergotamiinia, ergotamiinia, fentanyyliä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.4).

#### Kortikosteroidit

Deksametasoni: Suun kautta annettavan deksametasonin annosta tulisi pienentää noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä fosaprepitantin kanssa (ks. kohta 4.2). 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 annettulla aprepitantilla tehdyt tutkimukset doketakselin ja vinorelbiinin kanssa viittaavat kuitenkin siihen, ettei Fosaprepitant Accord 150 mg -valmisteella ole todennäköisesti kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia laskimoon annetun doketakselin eikä vinorelbiinin kanssa. Yhteisvaikutusta suun kautta annettujen, pääasiassa tai osittain CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvien solunsalpaajien (esim. etoposidin, vinorelbiinin) 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-entsyymin 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-entsyymin 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-entsyymin 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 kestävän 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-entsyymin 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-HT<sub>3</sub>-antagonistit*

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia 5-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-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 proteaasinestäjien) kanssa, on noudatettava varovaisuutta, koska yhteiskäyttö saattaa suurentaa aprepitantin pitoisuuden plasmassa moninkertaiseksi (ks. kohta 4.4). Ketokonatsoli pidensi suun kautta annettun aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan noin kolminkertaiseksi.

Fosaprepitantin samanaikaista antoa yhdessä CYP3A4:n toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin) kanssa on vältettävä, 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 annettun 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.

#### *Pediatriset potilaat*

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuispotilailla.

### **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 terapeutista 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 terapeutista 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 lääkemuotoja on annettu kaikkiaan 2687 aikuiselle, mukaan lukien 371 terveelle tutkittavalle ja 2084 potilaalle, sekä 299 lapselle ja nuorelle, 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 aikuisesta ja 184 lapsesta ja nuorestasaatujen tietojen perusteella.

#### *Aprepitantti suun kautta*

Kun potilaat olivat saaneet voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (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 (MEC), uupumus oli yleisin haittavaikutus, jota raportoitiin olleen aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin (1,4 %) kuin tavanomaista hoitoa saaneilla (0,9 %).

Kun potilaat olivat saaneet pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla pediatriisilla potilailla useammin kuin vertailuhoitoa saaneilla, olivat nikottelu (3,3 %:lla aprepitanttia saaneista, 0,0 %:lla vertailuhoitoa saaneista) ja kasvojen ja kaulan punoitus (1,1 %, 0,0 %).

#### Haittavaikutustaulukko – aprepitantti

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

Taulukossa esitetyt yleisyysluokat perustuvat aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin. Pediatriisissa tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet olivat samalla tasolla tai pienempiä, ellei niitä mainita taulukossa. Joitakin aikuisilla harvemmin esiintyneitä haittavaikutuksia ei havaittu lainkaan pediatriisissa tutkimuksissa. 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).

**Taulukko 5: Haittavaikutustaulukko – aprepitantti**

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
Psyykkiset 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 reflukstitauti, vatsakivut, suun kuivuminen, ilmavaivat	melko harvinainen
	puhjennut pohjukaissuolihaava, suutulehdus, vatsan pingotus, kova uloste, neutropeeninen koliitti	harvinainen

Iho ja ihonalainen kudosis	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 sidekudosis	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 haittavaikutuksina vasta sen jälkeen.

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

HEC- ja MEC-tutkimusten aikuisten jatkohoitotutkimuksessa, jossa annettiin vielä kuusi jaksoa solunsalpaajahoidoa, haittavaikutukset olivat yleisesti samanlaisia kuin ensimmäisen hoitajakson aikana.

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

#### Muut kuin solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua koskevat tutkimukset

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

\*Raportoitu potilailla, jotka käyttivät suurempia annoksia aprepitanttia.

#### Fosaprepitantti

Aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saavia aikuispotilaita, turvallisuutta arvioitiin vertaamalla 150 mg fosaprepitanttia 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 150 mg kerta-annoksen fosaprepitanttia saaneita 504 potilasta 497 potilaaseen, jotka saivat vertailuhoitoa.

Laskimoon annettavan hoidon turvallisuutta yhden päivän hoito-ohjelmassa tuki yhdistetty analyysi kolmesta vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joihin osallistuneet 139 pediatrista potilasta (ikäjakauma 6 kuukautta - 17 vuotta) saivat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa ja kerta-annoksen Fosaprepitant Accordia yhden päivän hoito-ohjelman suositeltuna tai sitä suurempana annoksena.

Laskimoon annettavan hoidon turvallisuutta kolmen päivän hoito-ohjelmassa tukee yhden hoitohaaran kliininen tutkimus, johon osallistuneet 100 pediatria potilasta (ikäjakauma 6 kuukautta – 17 vuotta) saivat joko voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa ja Fosaprepitant Accordia kolmen päivän kolmen päivän hoito-ohjelmassa suositellulla annoksella (ks. kohta 4.2.). Laskimoon annettavan kolmen päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman turvallisuusprofiili on pediatria potilailla samanlainen kuin yhden päivän hoito-ohjelman.

Fosaprepitantin turvallisuusprofiili oli aikuisilla ja pediatria potilailla yleisesti samanlainen kuin aprepitantin turvallisuusprofiili.

#### 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). Taulukossa esitetyt yleisyysluokat perustuvat aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin. Pediatria tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet olivat samalla tasolla tai pienempiä. Joitakin aikuisilla yleisesti havaittuja haittavaikutuksia ei havaittu lainkaan pediatria tutkimuksissa. Infuusiokohdan reaktioita on raportoitu käytettäessä Fosaprepitant Accordia (ks. kohta 4.4).

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).

#### **Taulukko 6: Haittavaikutustaulukko – fosaprepitantti**

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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 (NK<sub>1</sub>)-reseptoreihin. Fosaprepitantin farmakologisen vaikutuksen katsotaan johtuvan aprepitantista.

Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma aikuisilla

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 ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>).

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-HT<sub>3</sub>-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 aprepitanttihoitoohjelman kanssa. Taulukossa 1 on yhteenveto ensisijaisista ja toissijaisista päätetapahtumista.

Taulukko 7

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

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

\*Ensisijainen päätetapahtuma esitetään lihavoituna.

\*\*n: Täydellisen hoitovasteen primaarisessa analyysissä mukana olleiden aikuispotilaiden 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 8

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat. Vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa

PÄÄTETAPAHTUMAT*	Fosaprepitantti hoito-ohjelma (n = 502)** %	Vertailuhoitoohjelma (n = 498)** %	p-arvo
<b>Täydellinen hoitovaste†</b>			
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.

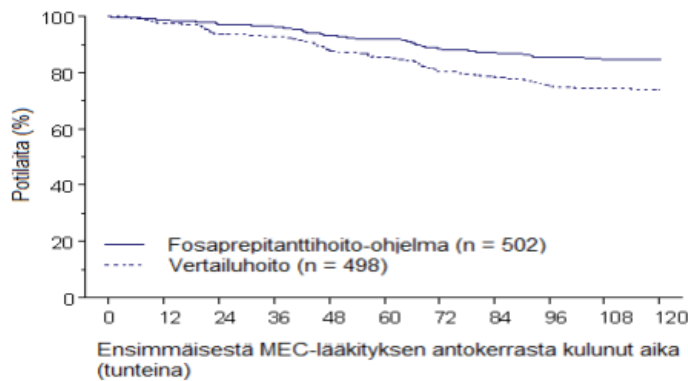
§Yhteensä = 0–120 tuntia solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

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

Ensimmäisen pahoinvointikohtauksen arvioitu ilmaantumisaikajako 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

Kolmessa vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 6 kuukauden – 17 vuoden ikäiset pediatriset potilaat saivat joko voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa ja kerta-annoksen fosaprepitanttia yhden päivän hoitoohjelman suositeltuna tai sitä suurempana annoksena (139 potilasta) tai kolmen päivän hoitoohjelmana (199 potilasta) yhdessä ondansetronin ja mahdollisesti myös deksametasonin kanssa.

#### *Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma pediatrisilla potilailla*

Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman teho pediatristen potilaiden hoidossa perustuu aikuisilla potilailla todettuun yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman tehoon, jota on kuvattu kohdassa Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma aikuisilla.

Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman tehon odotetaan olevan pediatrisilla potilailla samanlainen kuin aikuisilla potilailla.

#### *Kolmen päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma pediatrisilla potilailla*

Kolmen päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman teho pediatristen potilaiden hoidossa perustuu suun kautta annetun kolmen päivän arepitanttihoito-ohjelman todettuun tehoon pediatrisilla potilailla.

Kolmen päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman tehon odotetaan olevan pediatrisilla potilailla samanlainen kuin suun kautta annetun kolmen päivän arepitanttihoito-ohjelman teho. Arepitantti-kapseleiden ja arepitantti-jauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenvedoissa on täydelliset kliiniset tiedot suun kautta annettavalla arepitantilla tehdyistä tutkimuksista.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

### Arepitantti fosaprepitantti-infuusion jälkeen

Kun 150 mg:n kerta-annos fosaprepitanttia annettiin terveille vapaaehtoisille aikuisille 20 minuutin infuusiona laskimoon, arepitantin  $AUC_{0-\infty}$ -arvon keskiarvo oli 35,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ja arepitantin maksimipitoisuuden keskiarvo oli 4.01  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

Fosaprepitantti muuttui nopeasti aprepitantiksi, kun sitä inkuboitiin 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 [<sup>14</sup>C]-merkittyä fosaprepitanttia, aprepitantin ahiolääkettä, 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 morfoliiniin 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-entsyymillä ja mahdollisesti vähäisessä määrin CYP1A2:n ja CYP2C19:n välityksellä.

Kaikkia metaboliitteja, joita tavattiin laskimoon annetun 100 mg:n [<sup>14</sup>C]-merkityn fosaprepitanttiannoksen jälkeen virtsassa, ulosteessa ja plasmassa, esiintyi myös suun kautta annetun [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-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<sub>0-∞</sub> oli 21 % pienempi ja C<sub>max</sub> oli 32 % pienempi kuin terveissä tutkittavissa. Hemodialyysihoitoa saavissa munuaistautia sairastavissa potilaissa aprepitantin kokonaispitoisuuden AUC<sub>0-∞</sub> oli 42 % pienempi ja C<sub>max</sub> 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 – dialyysissä tavattiin alle 0,2 % annoksesta.

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

*Pediatriset potilaat:*

Taulukossa 9 on kuvattu laskimoon annetun kolmen päivän hoito-ohjelman yhteydessä simuloitu aprepitantin  $AUC_{0-24h}$ -arvojen mediaani, huippupitoisuuksien ( $C_{max}$ ) mediaani plasmassa 1. päivänä ja mediaanipitoisuudet 1. päivän, 2. päivän ja 3. päivän päättyessä pediatriosairastalolla (ikäjakauma 6 kuukautta – 17 vuotta).

**Taulukko 9: Aprepitantin farmakokineettiset parametrit laskimoon annetun 3 päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman yhteydessä pediatriosairastalolla**

Potilaat	Kolmena päivänä laskimoon annetut annokset	$AUC_{0-24 h}$ (ng*h/ml)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{24}$ (ng/ml)	$C_{48}$ (ng/ml)	$C_{72}$ (ng/ml)
12 - 17 -vuotiaat	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2 475	454	424	417
6 - < 12 -vuotiaat	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25 901	2 719	518	438	418
2 - < 6 -vuotiaat		20 568	2 335	336	248	232
6 kuukauden –< 2 vuoden ikäiset		16 979	1 916	256	179	167

Taulukossa 10 on kuvattu laskimoon annettuun yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelmaan liittyvä simuloitu aprepitantin  $AUC_{0-24h}$ -arvon mediaani, huippupitoisuuksien ( $C_{max}$ ) mediaani plasmassa 1. päivänä ja mediaanipitoisuudet 1. päivän, 2. päivän ja 3. päivän päättyessä pediatriosairastalolla (ikäjakauma 6 kuukautta – < 12 vuotta) sekä havaittu  $AUC_{0-24h}$ -keskiarvo, huippupitoisuuksien ( $C_{max}$ ) mediaani plasmassa 1. päivänä ja pitoisuuksien keskiarvo 1. päivän, 2. päivän ja 3. päivän päättyessä pediatriosairastalolla (ikäjakauma 12–17 vuotta).

**Taulukko 10: Aprepitantin farmakokineettiset parametrit laskimoon annetun 1 päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman yhteydessä pediatriosairastalolla**



Potilaat	Yhtenä päivänä laskimoon annettu annos	AUC 0-24 h (ng*h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>24</sub> (ng/ml)	C <sub>48</sub> (ng/ml)	C <sub>72</sub> (ng/ml)
12 - 17 -vuotiaat	150 mg	30 400	3 500	735	NR	NR
6 - < 12-vuotiaat	4 mg/kg	35 766	3 637	746	227	69.2
2 - < 6 -vuotiaat		28 655	3 150	494	108	23.5
6 kuukauden – <2 vuoden ikäiset	5 mg/kg	30 484	3 191	522	112	24.4

NR = Ei raportoitu

Aprepitantin populaatiofarmakokineettinen analyysi pediatrisista potilaista (ikäjakauma 6 kuukautta – 17 vuotta) viittaa siihen, ettei sukupuolella tai etnisellä taustalla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aprepitantin farmakokinetiikkaan.

#### Pitoisuuden suhde tehoon

Positroniemissiotomografiatutkimuksissa (PET), joissa käytettiin erittäin spesifistä NK<sub>1</sub>-reseptorin merkkiainetta, annettiin terveille nuorille miehille laskimoon 150 mg:n kerta-annos fosaprepitantia (N=8). Tutkimuksessa osoitettiin, että aivojen NK<sub>1</sub>-reseptorien sitoutumisaste oli  $\geq 100\%$  T<sub>max</sub> -ajankohtana ja 24 tunnin kuluttua,  $\geq 97\%$  48 tunnin kuluttua ja 41-75 % 120 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Aivojen NK<sub>1</sub>-reseptorien sitoutumisaste tässä tutkimuksessa korreloi hyvin plasman aprepitanttipitoisuuksien kanssa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laskimoon annettavaa fosaprepitantia ja suun kautta annettavaa aprepitantia 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<sub>max</sub>-arvo oli enintään kolme kertaa ja aprepitantin AUC-arvo 40 kertaa suurempi kuin kliiniset arvot.

Nuorilla koirilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa annettiin fosaprepitantia 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 paritteluun, hedelmällisyyteen tai alkuiden/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  
Laimia kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätöön)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Fosaprepitant Accord ei ole yhteensopiva kaksiarvoisia kationeja (esim.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) 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 Kestoaika**

3 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 injektioipullo (tyypin I kirkasta lasia), jossa bromobutyylikumitulppa ja alumiininen oranssi repäisykorkki.

Pakkauskoko: 1 injektioipullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet 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 injektiopulloon. Suuntaa natriumkloridi-injektionesteliuos injektiopullon seinämään, jotta pulloon ei muodostu vaahtoa. Pyörittele pulloa varovasti. Älä ravista äläkä suihkuta natriumkloridiiinjektionesteliuosta voimakkaasti injektiopulloon.
2. Valmista infuusiopussi, jossa on **145 ml** 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiiinjektionesteliuosta (esim. poistamalla 105 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiiinjektionesteliuosta infuusiopussista, jossa on 250 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridiiinjektionesteliuosta).
3. Vedä injektiopullon sisältö kokonaan ruiskuun ja siirrä se infuusiopussiin, jossa on 145 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta, minkä jälkeen **liuoksen kokonais määrä on 150 ml ja lopullinen pitoisuus 1 mg/ml**. Käännä pussi varovasti ylösalaisin 2–3 kertaa.
4. Määritä tästä käyttövalmiiksi saatetusta infuusiopussista potilaalle annettava määrä suositellun annoksen perusteella (ks. kohta 4.2).

### Aikuiset

Käyttövalmiiksi saatetun infuusiopussin koko sisältö (150 ml) annetaan potilaalle.

### Pediatriset potilaat

12 vuotta täyttäneille potilaille annettava tilavuus lasketaan seuraavasti:

- Annettava tilavuus (ml) on sama kuin suositeltu annos (mg)

6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille potilaille annettava tilavuus lasketaan seuraavasti:

- Annettava tilavuus (ml) = suositeltu annos (mg/kg) x paino (kg)
  - Huom: Enimmäisannoksia ei saa ylittää (ks. kohta 4.2).

5. Jos laskettu tilavuus on alle 150 ml, se voidaan tarvittaessa siirtää sopivan kokoiseen pussiin tai ruiskuun ennen kuin se annetaan infuusiona.

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,  
Alankomaat

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

34783

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.02.2018  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.01.2023

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

13.03.2023

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fosaprepitant Accord 150 mg pulver till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller fosaprepitantdimeglumin motsvarande 150 mg fosaprepitant, vilket motsvarar 130,5 mg aprepitant. Efter rekonstituering och spädning innehåller 1 ml lösning 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml) (se avsnitt 6.6).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.  
Vitt till benvitt lyofiliseratpulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot illamående och kräkningar i samband med högemetogen och måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna och pediatrika patienter i åldern 6 månader och äldre.

Fosaprepitant Accord ges som en del av en kombinationsbehandling (se avsnitt 4.2).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### Vuxna

Den rekommenderade dosen 150 mg administreras som infusion under 20–30 minuter på Dag 1 och inleds cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling (se avsnitt 6.6). Fosaprepitant Accord ska administreras tillsammans med en kortikosteroid och en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist, enligt specifikationer i tabellerna nedan.

Följande behandlingsschema rekommenderas för profylax mot illamående och kräkningar orsakad av emetogen cytostatikabehandling vid cancer.

**Tabell 1: Rekommenderad dosering för profylax mot illamående och kräkningar i samband med höge metogen cytotatikabehandling hos vuxna**

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Fosaprepitant Accord	150 mg intravenöst	ingen	ingen	ingen
Dexametason	12 mg oralt	8 mg oralt	<b>8 mg oralt två gånger dagligen</b>	<b>8 mg oralt två gånger dagligen</b>
5-HT <sub>3</sub> -antagonister	Standarddos av 5-HT <sub>3</sub> -antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT <sub>3</sub> -antagonisten	ingen	ingen	ingen

**Dexametason** ska ges 30 minuter före cytotatikabehandling Dag 1 och på morgonen Dag 2 till 4. Dexametason ska även ges på kvällen Dag 3 och 4. Dosen dexametason är vald med hänsyn till interaktioner med aktiva substanser.

**Tabell 2: Rekommenderad dosering för profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytotatikabehandling hos vuxna**

	Dag 1
Fosaprepitant Accord	150 mg intravenöst
Dexametason	12 mg oralt
5-HT <sub>3</sub> -antagonister	Standarddos av 5-HT <sub>3</sub> -antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT <sub>3</sub> -antagonisten

**Dexametason** ska ges 30 minuter före cytotatikabehandling Dag 1. Dosen dexametason är vald med hänsyn till interaktioner med aktiva substanser.

#### Pediatrisk population

*Pediatriska patienter i åldern 6 månader och äldre, kroppsvikt minst 6 kg*

I tabell 3 visas det rekommenderade doseringsschemat för Fosaprepitant Accord, som ska administreras med en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist, med eller utan kortikosteroid, för profylax mot illamående och kräkningar i samband med högemetogen (HEC) eller måttligt emetogen (MEC) cytotatika administrerad enligt ett endags- eller flerdagars behandlingsschema. Behandlingsscheman för endagsbehandling med cytotatika inkluderar scheman i vilka HEC eller MEC endast administreras en dag.

Behandlingsscheman för flera dagar lång behandling med cytotatika inkluderar scheman i vilka HEC eller MEC administreras under två eller flera dagar.

Ett alternativt behandlingsschema som kan användas för endagsbehandlingar med cytotatika visas i tabell 4.

#### *Dosering för cytotatikabehandling, en eller flera dagar lång*

Till pediatriska patienter som får HEC eller MEC administrerat enligt behandlingsschema för endags- eller flerdagarsbehandling, administrera Fosaprepitant Accord som en intravenös infusion via en central venkateter dag 1, 2 och 3. Aprepitant kapslar eller aprepitant oral suspension kan användas på dag 2 och 3 istället för Fosaprepitant Accord, vilket visas i tabell 3. Se produktresumé (SmPC) för aprepitant kapslar eller aprepitant oral suspension för lämpliga doseringsinstruktioner.

**Tabell 3: Rekommenderad dosering för profylax mot illamående och kräkningar i samband med HEC eller MEC administrerat enligt behandlingsschema för endagsbehandling eller flera dagar lång behandling hos pediatrika patienter**

	<b>Population</b>	<b>Dag 1</b>	<b>Dag 2</b>	<b>Dag 3</b>
Fosaprepitant Accord*	Pediatrika patienter 12 år och äldre	115 mg intravenöst	80 mg intravenöst ELLER 80 mg oralt (aprepitant kapslar)	80 mg intravenöst ELLER 80 mg oralt (aprepitant kapslar)
	Pediatrika patienter 6 månader till yngre än 12 år, kroppsvikt minst 6 kg	3 mg/kg intravenöst Maxdos 115 mg	2 mg/kg intravenöst ELLER 2 mg/kg oralt (aprepitant oral suspension) Maxdos 80 mg	2 mg/kg intravenöst ELLER 2 mg/kg oral (aprepitant oral suspension) Maxdos 80 mg
Dexametason**	Alla pediatrika patienter	Om en kortikosteroid såsom dexametason administreras samtidigt, administrera 50 % av den rekommenderade dosen för kortikosteroiden på dag 1 till och med dag 4		
5-HT <sub>3</sub> -antagonist	Alla pediatrika patienter	Se produktresumén för den valda 5-HT <sub>3</sub> -antagonisten för den rekommenderade doseringen		

\* För pediatrika patienter 12 år eller äldre, administrera Fosaprepitant Accord intravenöst under 30 minuter och avsluta infusionen cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling. För pediatrika patienter under 12 år, administrera Fosaprepitant Accord intravenöst under 60 minuter och avsluta infusionen cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling.

\*\* **Dexametason** ska administreras 30 minuter före cytostatikabehandling dag 1.

*Alternativt behandlingsschema för endagsbehandling med cytostatika*

För pediatrika patienter som får daglig HEC eller MEC, kan Fosaprepitant Accord administreras som en intravenös infusion via en central venkateter dag 1.

**Tabell 4: Alternativ dosering för profylax mot illamående och kräkningar i samband med behandlingsscheman för endagsbehandling med HEC eller MEC hos pediatrika patienter**

	<b>Population</b>	<b>Dag 1</b>
Fosaprepitant Accord*	Pediatrika patienter 12 år och äldre	150 mg intravenöst
	Pediatrika patienter 2 till yngre än 12 år	4 mg/kg intravenöst Maxdos 150 mg
	Pediatrika patienter 6 månader till yngre än 2 år, kroppsvikt minst 6 kg	5 mg/kg intravenöst Maxdos 150 mg
Dexametason**	Alla pediatrika patienter	Om en kortikosteroid såsom dexametason administreras samtidigt, administrera 50 % av den rekommenderade dosen för kortikosteroiden på dag 1 och 2

5-HT <sub>3</sub> -antagonist	Alla pediatrika patienter	Se produktresumé för den valda 5-HT <sub>3</sub> -antagonisten för den rekommenderade doseringen
-------------------------------	---------------------------	--

\* För pediatrika patienter 12 år eller äldre, administrera Fosaprepitant Accord intravenöst under 30 minuter och avsluta infusionen cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling. För pediatrika patienter under 12 år, administrera Fosaprepitant Accord intravenöst under 60 minuter och avsluta infusionen cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling.

\*\* **Dexametason** ska administreras 30 minuter före cytostatikabehandling dag 1.

Säkerhet och effekt av Fosaprepitant Accord hos spädbarn under 6 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Allmänt

Effektdata för kombination med andra kortikosteroider och 5-HT<sub>3</sub>-antagonister är begränsade. För ytterligare information om samtidig administrering med kortikosteroider, se avsnitt 4.5.

För 5-HT<sub>3</sub>-antagonister som administreras samtidigt hänvisas till produktresuméerna för dessa läkemedel.

#### Särskilda patientgrupper

##### Äldre (≥65 år)

Dosjustering är inte nödvändig för äldre (se avsnitt 5.2).

##### Kön

Dosjustering med avseende på kön är inte nödvändig (se avsnitt 5.2).

##### Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter med njursjukdom i slutskedet och som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2).

##### Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med mild leverfunktionsnedsättning. Kliniska data för patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning är begränsade och data för patienter med svår leverfunktionsnedsättning saknas. Fosaprepitant Accord ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Administreringssätt

Fosaprepitant Accord 150 mg ska administreras intravenöst och ska inte ges intramuskulärt eller subkutant. Intravenös administrering hos vuxna sker genom intravenös infusion som helst pågår i 20–30 minuter. Intravenös administrering till pediatrika patienter i åldern 6 månader och äldre rekommenderas via central venkateter och ska administreras under 30 minuter hos patienter 12 år och äldre eller under 60 minuter hos patienter under 12 års ålder (se avsnitt 6.6). Administrera inte Fosaprepitant Accord som en bolusinjektion eller som ospädd lösning.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot polysorbit 80 eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**



#### Patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning

Data för patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning är begränsade och data för patienter med svår leverfunktionsnedsättning saknas. Fosaprepitant Accord ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

#### CYP3A4-interaktioner

Fosaprepitant Accord ska användas med försiktighet till patienter som samtidigt använder aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloidderivat, fentanyl och kinidin (se avsnitt 4.5). Dessutom bör samtidig administrering av irinotekan inledas med särskild försiktighet då kombinationen kan resultera i en ökad toxicitet.

#### Samtidig administrering med warfarin (ett CYP2C9-substrat)

Hos patienter med kronisk warfarinbehandling bör International Normalised Ratio (INR) följas noggrant i 14 dagar efter behandling med fosaprepitant (se avsnitt 4.5).

#### Samtidig administrering av hormonella antikonceptionsmedel

Effekten av hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och i 28 dagar efter administrering av fosaprepitant. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas under behandling med fosaprepitant och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av fosaprepitant (se avsnitt 4.5).

#### Överkänslighetsreaktioner

Omedelbara överkänslighetsreaktioner, inkluderande rodnad (blodvallning), erytem, dyspné, och anafylaxi/anafylaktisk chock har förekommit vid eller strax efter infusion av fosaprepitant. Dessa överkänslighetsreaktioner har i allmänhet reagerat på avbrytande av infusionen och administrering av lämplig behandling. Infusion hos patienter som har fått överkänslighetsreaktioner rekommenderas inte.

#### Administrering och reaktioner vid infusionsstället

Reaktioner vid infusionsstället (infusion site reactions, ISR) har rapporterats vid användning av Fosaprepitant Accord (se avsnitt 4.8). Majoriteten av allvarliga ISR, inklusive tromboflebit och vaskulit, rapporterades vid samtidig administrering av vesikanta (t.ex. antracyklinbaserad) cytostatika, särskilt när den var associerad med extravasering. Nekros rapporterades också hos vissa patienter vid samtidig administrering av vesikanta cytostatika. Lindrig trombos vid injektionsstället har observerats vid högre doser i frånvaro av samtidig administrering av vesikanta cytostatika. Fosaprepitant Accord bör inte ges som en bolusinjektion, utan bör alltid spädas och ges som en långsam intravenös infusion (se avsnitt 4.2). Fosaprepitant Accord bör inte ges intramuskulärt eller subkutant (se avsnitt 5.3). Om tecken eller symtom av lokal irritation uppträder bör injektion eller infusion avslutas och påbörjas i en annan ven.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Vid intravenös administrering omvandlas fosaprepitant snabbt till aprepitant.

Fosaprepitant 150 mg, givet som en enkeldos, är en svag hämmare av CYP3A4. Fosaprepitant verkar inte interagera med transportproteinet P-glykoprotein, vilket visats genom att oralt aprepitant inte interagerar med digoxin. Fosaprepitant förväntas ge lättare eller ingen starkare induktion av CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering än vad som ses med oralt administrerat aprepitant. Data avseende effekter på CYP2C8 och CYP2C19 saknas.

Interaktioner med andra läkemedel vid administrering av intravenöst fosaprepitant uppträder sannolikt med aktiva substanser som interagerar med oralt aprepitant. Sannolikheten för interaktioner efter flera dagar långa behandlingsscheman med fosaprepitant förväntas inte vara större än för behandlingsscheman med oralt aprepitant. Därför baseras doseringsrekommendationerna för användning av Fosaprepitant Accord med andra läkemedel till pediatrika patienter på data från studier med fosaprepitant och aprepitant hos vuxna. När ett behandlingsschema används som innebär att Fosaprepitant Accord och aprepitant kombineras, ta stöd av avsnitt 4.5 i produktresumén (SmPC) för aprepitant kapslar eller aprepitant oral suspension.

Följande information är härledd från studier som utförts med oralt aprepitant och studier som utförts med intravenös enkeldos av fosaprepitant tillsammans med dexametason, midazolam eller diltiazem.

#### Effekt av fosaprepitant på farmakokinetiken hos andra aktiva substanser

##### CYP3A4-hämning

Som en svag CYP3A4-hämmare kan fosaprepitant 150 mg, enkeldos, ge en övergående ökning i plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade aktiva substanser som metaboliseras via CYP3A4. Den totala exponeringen för CYP3A4-substrat kan öka upp till 2-faldigt Dag 1 och 2 efter samtidigt administrerad enkeldos 150 mg av fosaprepitant. Fosaprepitant ska inte användas samtidigt som pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Fosaprepitants hämning av CYP3A4 kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa aktiva substanser, vilket kan orsaka allvarliga eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.3). Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av fosaprepitant och aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl och kinidin (se avsnitt 4.4).

##### Kortikosteroider

Dexametason: Vid samtidig administrering med fosaprepitant bör den orala dosen dexametason minskas med ungefär 50 % (se avsnitt 4.2). Fosaprepitant 150 mg givet som en intravenös enkeldos på Dag 1 ökade  $AUC_{0-24h}$  för dexametason, ett CYP3A4-substrat, med 100 % på Dag 1, 86 % på Dag 2 och 18 % på Dag 3 vid samtidig administrering av 8 mg oral enkeldos dexametason på Dag 1, 2 och 3.

##### Cytostatika

Interaktionsstudier av fosaprepitant 150 mg och cytostatika har inte utförts men baserat på studier med oralt aprepitant och docetaxel och vinorelbin förväntas inte några kliniskt relevanta interaktioner mellan Fosaprepitant Accord 150 mg och intravenöst administrerat docetaxel och vinorelbin förekomma. En interaktion med oralt administrerade cytostatika som huvudsakligen eller delvis metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. etoposid, vinorelbin) kan inte uteslutas. Försiktighet bör iaktas och ytterligare övervakning kan vara lämpligt för patienter som får läkemedel vilka huvudsakligen eller delvis metaboliseras av CYP3A4 (se avsnitt 4.4). Efter marknadsföring har fall av neurotoxicitet, en möjlig biverkning av ifosfamid, rapporterats efter samtidig administrering av aprepitant och ifosfamid.

##### Immunsuppressiva läkemedel

Efter en enkeldos 150 mg fosaprepitant förväntas en övergående måttlig ökning under två dagar, möjligen följt av en mild minskning av exponering av immunsuppressiva läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. ciklosporin, takrolimus, everolimus och sirolimus). Med anledning av den ökade exponeringens korta varaktighet är dosreduktion av immunsuppressiva läkemedel baserat på monitorering av terapeutisk dos inte rekommenderad på dagen för eller dagen efter administrering av Fosaprepitant Accord.

##### Midazolam

Fosaprepitant 150 mg givet som en intravenös enkeldos Dag 1 ökade  $AUC_{0-\infty}$  för midazolam med 77 % Dag 1 och hade ingen verkan Dag 4 vid samtidig administrering av 2 mg oral enkeldos av midazolam Dag 1 och 4. Fosaprepitant 150 mg är en svag CYP3A4-hämmare givet som enkeldos Dag 1 och uppvisar ingen hämning eller induktion av CYP3A4 på Dag 4.

Den potentiella effekten av ökade plasmakoncentrationer av midazolam eller andra bensodiazepiner metaboliserade via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) bör övervägas vid samtidig administrering av dessa aktiva substanser och Fosaprepitant Accord.

#### *Diltiazem*

Interaktionsstudier av fosaprepitant 150 mg och diltiazem har inte utförts. Följande studie med 100 mg fosaprepitant bör dock övervägas vid användning av Fosaprepitant Accord 150 mg tillsammans med diltiazem. Patienter med mild till måttlig hypertension gavs en infusion av 100 mg fosaprepitant under 15 minuter tillsammans med 120 mg diltiazem 3 gånger dagligen. Detta resulterade i en ökning av AUC för diltiazem 1,4 gånger samt en liten men kliniskt betydelsefull sänkning av blodtrycket, men resulterade inte i en kliniskt betydelsefull ändring av puls eller PR-intervall.

#### *Induktion*

I interaktionsstudien med midazolam inducerade fosaprepitant 150 mg enkeldos inte CYP3A4 Dag 1 och 4. Fosaprepitant Accord förväntas ge lättare eller ingen starkare induktion av CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering än vad som ses i 3-dagarsbehandling med oralt aprepitant, för vilket en övergående induktion med maximal effekt 6–8 dagar efter den första aprepitant dosen har observerats. 3 dagarsbehandlingen gav en cirka 30–35 % minskning i AUC för CYP2C9-substrat och upp till 64 % minskning i dalvärdeskoncentrationerna av etinylestradiol. Data saknas avseende effekt på CYP2C8 och CYP2C19. Försiktighet bör iaktas när warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin och andra aktiva substanser som man vet metaboliseras av CYP2C9 vid samtidig administrering med Fosaprepitant Accord.

#### *Warfarin*

För patienter som står på kronisk warfarinbehandling bör protrombintiden (INR) övervakas noggrant under behandling med och i 14 dagar efter behandling med Fosaprepitant Accord för profylax mot cytostatika inducerat illamående och kräkning (se avsnitt 4.4).

#### *Hormonella antikonceptionsmedel*

Effekten hos hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och i 28 dagar efter administrering av fosaprepitant. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med fosaprepitant och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av fosaprepitant.

#### *5HT<sub>3</sub>-antagonister*

Interaktionsstudier med fosaprepitant 150 mg och 5HT<sub>3</sub>-antagonister har inte genomförts. I kliniska interaktionsstudier hade oral behandling med aprepitant dock ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för ondansetron, granisetron eller hydrodolasteron (den aktiva metaboliten av dolasetron). Därför saknas belägg för interaktion mellan Fosaprepitant Accord och 5HT<sub>3</sub>-antagonister.

#### Andra läkemedels effekt på farmakokinetiken för aprepitant efter administrering av fosaprepitant 150 mg

Samtidig administrering av fosaprepitant och aktiva substanser som hämmar CYP3A4-aktivitet (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och proteashämmare) bör inledas försiktigt då kombinationen förväntas resultera i flerfaldigt ökade plasmakoncentrationer av aprepitant (se avsnitt 4.4). Ketokonazol ökade den terminala halveringstiden för aprepitant cirka 3-faldigt.

Samtidig administrering av fosaprepitant med aktiva substanser som kraftigt inducerar CYP3A4-aktivitet (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital), bör undvikas då kombinationen resulterar i minskade plasmakoncentrationer av aprepitant, vilket kan resultera i en minskad effekt. Samtidig administrering av fosaprepitant och naturmedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) rekommenderas inte. Rifampicin minskade den genomsnittliga terminala halveringstiden för oralt aprepitant med 68 %.

#### *Diltiazem*

Interaktionsstudier med fosaprepitant 150 mg och diltiazem har inte genomförts. Följande studie med 100 mg fosaprepitant bör dock beaktas vid användning av Fosaprepitant Accord 150 mg tillsammans med diltiazem. Infusion av 100 mg fosaprepitant under 15 minuter tillsammans med diltiazem 120 mg 3 gånger dagligen resulterade i ökning av AUC för aprepitant 1,5 gånger. Denna effekt bedömdes inte vara kliniskt betydelsefull.

#### *Pediatrik population*

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Preventivmetoder för män och kvinnor

Effekten hos hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av fosaprepitant. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med fosaprepitant och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av fosaprepitant (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### Graviditet

Inga data från exponering under graviditet finns tillgängliga för fosaprepitant och aprepitant. Risken för reproduktionstoxikologiska effekter av fosaprepitant och aprepitant har inte fullt karaktäriserats då exponeringsnivåer över de terapeutiska nivåerna hos människa inte kunde uppnås i djurstudier. Dessa studier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okända. Fosaprepitant Accord ska inte användas under graviditet annat än då det är absolut nödvändigt.

#### Amning

Aprepitant utsöndras i mjölken hos diande råttor efter intravenös administrering av fosaprepitant liksom efter oral administrering av aprepitant. Det är inte känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med Fosaprepitant Accord.

#### Fertilitet

Risken för effekter av fosaprepitant och aprepitant på fertilitet har inte fullt karaktäriserats då exponeringsnivåer över de terapeutiska nivåerna hos människa inte kunde uppnås i djurstudier. Dessa studier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller parningsförmåga, fertilitet, embryonal-/fosterutveckling, eller spermieantal och spermierörlighet (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Fosaprepitant Accord kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och trötthet kan förekomma efter administrering av Fosaprepitant Accord (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Olika formuleringar av fosaprepitant har i kliniska studier administrerats till totalt 2687 vuxna, inklusive 371 friska försökspersoner och 2084 patienter samt till 299 barn och ungdomar med illamående och kräkningar inducerade av cytotatika (CINV). Eftersom fosaprepitant omvandlas till aprepitant förväntas de biverkningar som associeras med aprepitant även uppträda med fosaprepitant. Säkerhetsprofilen för aprepitant utvärderades hos cirka 6500 vuxna och 184 barn och ungdomar.

#### Oralt aprepitant

De vanligaste biverkningarna som rapporterades med en högre frekvens hos vuxna behandlade med aprepitant jämfört med standardterapi, hos patienter som fick HEC, var: hicka (4,6 % mot 2,9 %),

förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (2,8 % mot 1,1 %), dyspepsi (2,6 % mot 2,0 %), förstoppning (2,4 % mot 2,0 %), huvudvärk (2,0 % mot 1,8 %) och nedsatt aptit (2,0 % mot 0,5 %). Den vanligaste biverkningen som rapporterades med en högre frekvens hos patienter som behandlades med aprepitant jämfört med standardterapi, hos patienter som fick MEC var trötthet (1,4 % mot 0,9 %).

De vanligaste biverkningarna som rapporterades vid en högre incidens hos pediatrika patienter som behandlats med aprepitant jämfört med kontrollbehandling var hicka (3,3 % mot 0,0 %) och rodnad (1,1 % mot 0,0 %) under behandling med cytostatika.

#### Biverkningstabell -aprepitant

Följande biverkningar observerades i en poolad analys av HEC-och MEC-studier och med en högre incidens vid användning av oralt aprepitant än med standardbehandling hos vuxna eller pediatrika patienter eller vid användning efter godkännandet av läkemedlet:

Frekvenskategorierna som anges i tabellen är baserade på studier hos vuxna; de observerade frekvenserna i de pediatrika studierna var likvärdiga eller lägre, om de inte visas i tabellen. Vissa mindre vanliga biverkningar som observerades i den vuxna populationen observerades inte i de pediatrika studierna.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 5: Tabell över biverkningar – aprepitant**

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	candidiasis, stafylokockinfektion	sällsynta
Blodet och lymfsystemet	febril neutropeni, anemi	mindre vanliga
Immunsystemet	överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaktiska reaktioner	ingen känd
Metabolism och nutrition	nedsatt aptit	vanliga
	polydipsi	sällsynta
Psykiska störningar	ångest	mindre vanliga
	desorientering, euforisk känsla	sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	vanliga
	yrsel, sömnhet	mindre vanliga
	kognitiv störning, letargi, dysguesi	sällsynta
Ögon	konjunktivit	sällsynta
Öron och balansorgan	tinnitus	sällsynta
Hjärtat	palpitationer	mindre vanliga
	bradykardi, hjärt-kärlsjukdom	sällsynta
Blodkärl	rodnad (blodvallningar)	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	hicka	vanliga
	orofaryngeal smärta, nysning, hosta, baksnuva, svalgirritation	sällsynta
Mag-tarmkanalen	förstoppning, dyspepsi	vanliga
	rapning, illamående*, kräkning*, gastroesofagal refluxsjukdom, buksmärta, muntorrhet, flatulens	mindre vanliga
	perforerande sår i tolvfingertarmen, stomatit, bukspänning, hård avföring,	sällsynta

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
	neutropen kolit	
Hud och subkutan vävnad	utslag, acne	mindre vanliga
	fotosensitivitet, hyperhidros, seborré, hudförändring, kliande utslag, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys	sällsynta
	klåda, urtikaria	ingen känd
Muskuloskeletal systemet och bindväv	muskelsvaghet, muskelpasmer	sällsynta
Njurar och urinvägar	dysuri	mindre vanliga
	pollakisuri	sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet	vanliga
	asteni, sjukdomskänsla	mindre vanliga
	ödem, obehagskänsla i bröstet, gångstörning	sällsynta
Undersökningar	förhöjt ALAT	vanliga
	förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet	mindre vanliga
	positivt test för röda blodkroppar i urin, minskat natrium i blodet, viktnedgång, minskat neutrofilantal, glukos i urinen, ökad urinproduktion	sällsynta

\*Illamående och kräkningar var effektparametrar under de 5 första dagarna efter cytostatikabehandling och rapporterades bara som biverkningar därefter.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningsprofilen under upprepade behandlingscykler i HEC-och MEC-studier på vuxna i upp till 6 ytterligare behandlingsomgångar med cytostatikabehandling motsvarade i allmänhet de som observerades i första behandlingscykeln.

I ytterligare en aktivt kontrollerad klinisk studie innefattande 1169 vuxna patienter som fick aprepitant och HEC, var biverkningsprofilen generellt liknande den som setts i andra HEC-studier med aprepitant.

#### Icke-CINV studier

Ytterligare biverkningar har observerats hos vuxna patienter som behandlats med aprepitant mot postoperativt illamående och kräkningar (PONV) och med incidenser högre än för ondansetron: övre buksmärta, onormala tarmljud, förstoppning\*, dysartri, dyspné, hypoestesi, insomni, mios, illamående, sensorisk störning, magbesvär, subileus\*, minskad synskärpa, väsande andning.

\*Rapporterat hos patienter som tagit en högre dos aprepitant.

#### Fosaprepitant

I en aktivt kontrollerad klinisk studie innefattande vuxna patienter som fick HEC utvärderades säkerheten hos 1143 patienter som fick endagsbehandling med fosaprepitant 150 mg jämfört med 1169 patienter som fick 3-dagarsbehandling med aprepitant. Säkerheten för vuxna patienter som fått MEC utvärderades dessutom i en placebokontrollerad klinisk studie, i vilken 504 patienter fick en enkeldos av fosaprepitant 150 mg jämfört med 497 patienter som fick kontrollbehandlingen.

Säkerheten för intravenös endagsbehandling fick stöd av en poolad analys av 3 aktivt kontrollerade kliniska studier hos 139 pediatrika patienter (i åldern 6 månader till 17 år) som antingen fått HEC eller MEC samt en enkeldos av Fosaprepitant Accord vid eller över den rekommenderade dosen för en endagsbehandling.

Säkerheten för intravenös 3-dagarsbehandling stöds av en enarmad klinisk studie av 100 pediatrika patienter (i åldern 6 månader till 17 år) som antingen fått HEC eller MEC samt en 3-dagarsbehandling med rekommenderad dos av Fosaprepitant Accord (se avsnitt 4.2). Säkerhetsprofilen för 3-dagarsbehandling med intravenöst fosaprepitant hos pediatrika patienter är likvärdig med den för endagsbehandling med fosaprepitant.

Säkerhetsprofilen för fosaprepitant hos vuxna och pediatrika patienter var generellt sett likvärdiga med de som observerades med aprepitant.

#### Biverkningstabell - fosaprepitant

Följande biverkningar rapporterades hos vuxna patienter som fick fosaprepitant i kliniska studier eller efter godkännande, och har inte tidigare rapporterats med aprepitant såsom beskrivits ovan.

Frekvenskategorierna som anges i tabellen är baserade på studier hos vuxna; de observerade frekvenserna i de pediatrika studierna var likvärdiga eller lägre, om de inte visas i tabellen. Vissa mindre vanliga biverkningar som observerades i den vuxna populationen observerades inte i de pediatrika studierna. Reaktionen vid infusionsstället (infusion site reactions, ISR) har rapporterats vid användning av Fosaprepitant Accord (se avsnitt 4.4).

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 6: Tabell över biverkningar –fosaprepitant**

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
Blodkärl	rodnad (blodvallningar), tromboflebit (övervägande tromboflebit vid infusionsstället)	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Erytem	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Erytem vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället, klåda vid infusionsstället	Mindre vanliga
	induration vid infusionsstället	Sällsynta
	omedelbar överkänslighetsreaktion inkluderande rodnad (blodvallningar), erytem, dyspné, anafylaktiska reaktioner/anafylaktisk chock	Ingen känd
Undersökningar	förhöjt blodtryck	Mindre vanliga

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Vid överdosering ska fosaprepitant sättas ut och symptomatisk terapi ges samt övervakning ske.

Framkallning av kräkning med hjälp av läkemedel kan vara verkningslöst pga. aprepitant antiemetiska effekt.

Aprepitant är inte dialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, ATC-kod: A04A D12.

Fosaprepitant är en prodrug av aprepitant, som vid intravenös administrering snabbt omvandlas till aprepitant (se avsnitt 5.2). Fosaprepitants bidragande effekt på den totala antiemetiska effekten har inte fullt ut karaktäriserats, men en kortvarig effekt under den initiala fasen kan inte uteslutas.

Aprepitant är en selektiv antagonist med hög affinitet till humana substans P neurokinin-1-(NK<sub>1</sub>) -receptorer. Den farmakologiska effekten hos fosaprepitant hänförs till aprepitant.

Behandlingsschema för endagsbehandling med fosaprepitant hos vuxna

#### Högemetogen cytotostatikabehandling (HEC)

I en randomiserad, parallell, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie jämfördes

Fosaprepitant Accord 150 mg (N=1147) med en 3-dagarsbehandling med aprepitant (N=1175) hos vuxna patienter som fick HEC inkluderande cisplatin ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). Fosaprepitantbehandling bestod av fosaprepitant 150 mg Dag 1 i kombination med ondansetron 32 mg i.v. Dag 1 och dexametason 12 mg Dag 1, 8 mg Dag 2, och 8 mg två gånger dagligen Dag 3 och 4. Aprepitantregimen bestod av aprepitant 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3 i kombination med ondansetron 32 mg i.v. Dag 1 och dexametason 12 mg Dag 1 och 8 mg dagligen Dag 2 t.o.m. 4. Fosaprepitantplacebo, aprepitantplacebo, och dexametasonplacebo (på kvällen Dag 3 och 4) användes för att upprätthålla blindning (se avsnitt 4.2). Trots att dosen ondansetron 32 mg intravenöst användes i kliniska studier, är detta inte längre den rekommenderade dosen. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för vald 5-HT<sub>3</sub>-antagonist.

Effekten baserades på utvärderingen av följande sammansatta mått: fullständigt svar i både totala och fördröjda faser och ingen emesis i den totala fasen. Fosaprepitant Accord 150 mg visades vara icke överlägsen 3-dagarsbehandlingen med aprepitant. En sammanfattning av de primära och sekundära effektmåtten visas i tabell 1.

Tabell 7

Procent av vuxna patienter som fick högemetogen cytotostatikabehandling, med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas – Behandlingscykel 1

EFFEKTMAÅTT*	Fosaprepitantbehandling (N = 1106) ** %	Aprepitantbehandling (N = 1134)** %	Skillnad† (95 % KI)
<b>Fullständigt svar<sup>‡</sup></b>			
<b>Total<sup>§</sup></b>	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Fördröjd fas <sup>§§</sup>	74,3	74,2	0,1(-3,5; 3,7)
<b>Ingen emesis</b>			
<b>Total<sup>§</sup></b>	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

\*Primärt effektmått anges i fet stil.

\*\*N: Antal vuxna patienter som ingick i den primära analysen av fullständigt svar.

†Skillnad och konfidensintervall (KI) beräknades med metod föreslagen av Miettinen and Nurminen och med



justering för kön.

‡Fullständigt svar= ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling.

§Totalt = 0 till 120 timmar efter insättande av cytotostatikabehandling med cisplatin.

§§Fördröjd fas = 25 till 120 timmar efter insättning av cytotostatikabehandling med cisplatin.

### Måttligt emetogen cytotostatikabehandling (MEC)

I en randomiserad, parallell, dubbelblind placebokontrollerad studie jämfördes Fosaprepitant Accord 150 mg (N=502) i kombination med ondansetron och dexametason med enbart ondansetron och dexametason (kontrollbehandling) (N=498) hos vuxna patienter som fick en måttligt emetogen cytotostatikabehandling. Fosaprepitantbehandlingen bestod av fosaprepitant 150 mg Dag 1 i kombination med oralt ondansetron 8 mg i 2 doser och oralt dexametason 12 mg. Dag 2 och 3 fick patienter i fosaprepitantgruppen placebo för ondansetron var 12:e timme. Kontrollbehandlingen bestod av fosaprepitantplacebo 150 mg i.v. Dag 1 i kombination med oralt ondansetron 8 mg i 2 doser och oralt dexametason 20 mg. Dag 2 och 3 fick patienter i kontrollgruppen 8 mg oralt ondansetron var 12:e timme. Fosaprepitantplacebo och dexametasonplacebo (Dag 1) användes för att upprätthålla blindning. Effekten av fosaprepitant utvärderades på basis av de primära och sekundära effektmåten som anges i tabell 2 och visades vara överlägsen kontrollbehandlingen vad avser fullständigt svar i de fördröjda och totala faserna.

Tabell 8

Procent av vuxna patienter som fick måttligt emetogen cytotostatikabehandling, med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas

EFFEKTMÅTT*	Fosaprepitantbehandling (N = 502) ** %	Kontrollbehandling (N =498)** %	P-värde
<b>Fullständigt svar‡</b>			
Fördröjd fas§§	78,9	68,5	<0,001
Fullständigt svar†			
Totalt§	77,1	66,9	<0,001
Akut fas§§	93,2	91	0,184

\*Primärt effektmått anges i fet stil.

\*\*N: Antal vuxna patienter inkluderade i intention-to-treat-populationen.

† Fullständigt svar = ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling.

‡ Fördröjd fas = 25 till 120 timmar efter insättning av cytotostatikabehandling.

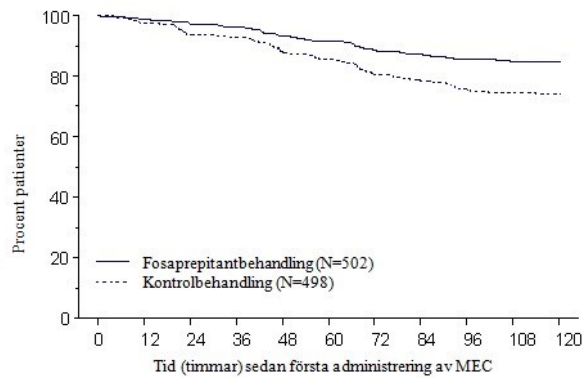
§Totalt = 0 till 120 timmar efter insättning av cytotostatikabehandling.

§§Akut= 0 till 24 timmar efter insättning av cytotostatikabehandling.

Den uppskattade tiden till första emesis skildras av Kaplan-Meier-plotten i Figur 1.

Figur 1

Procent av vuxna patienter som fick måttligt emetogen cytotostatikabehandling som var fria från emesis över tid



### Pediatrik population

I 3 aktivt kontrollerade öppna kliniska studier fick pediatrika patienter i åldern 6 månader till 17 år antingen högemetogen eller måttligt emetogen cytotostatikabehandling samt en enkel dos av fosaprepitant vid eller över den rekommenderade dosen för ett endagsbehandlingsschema (139 patienter) eller för ett 3 dagar långt behandlingsschema (199 patienter), i kombination med ondansetron, med eller utan dexametason.

### Pediatrika patienter som fått endagsbehandling med fosaprepitant

Effekten av fosaprepitant hos pediatrika patienter som följt behandlingsschemat för endagsbehandling, extrapolerades från det som visats hos vuxna som följt behandlingsschemat för endagsbehandling med fosaprepitant (detta beskrivs i underavsnittet gällande behandlingsscheman för endagsbehandling med fosaprepitant hos vuxna).

Effekten av endagsbehandlingen med fosaprepitant hos pediatrika patienter förväntas vara likvärdig med den för endagsbehandlingen med fosaprepitant hos vuxna.

### Pediatrika patienter som fått 3 dagar lång behandling med fosaprepitant

Effekten av fosaprepitant hos pediatrika patienter som följt det 3 dagar långa behandlingsschemat baserades på det som visats för pediatrika patienter som följt det 3 dagar långa behandlingsschemat med oralt aprepitant.

Effekten av 3-dagarsbehandlingen med fosaprepitant hos pediatrika patienter förväntas vara likvärdig med den för 3-dagarsbehandlingen med oralt aprepitant. Se produktresumé för aprepitant kapslar och aprepitant pulver till oral suspension för fullständig klinisk information om studier utförda med oralt aprepitant.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Fosaprepitant, en prodrug av aprepitant, omvandlas vid intravenös administrering snabbt till aprepitant. Plasmakoncentrationerna av fosaprepitant är under kvantifierbara nivåer inom 30 minuter efter avslutad infusion.

### Aprepitant efter administrering av fosaprepitant

Efter en 150 mg intravenös engångsdos av fosaprepitant administrerad som en 20-minuters infusion till friska frivilliga vuxna var genomsnittligt  $AUC_{0-\infty}$  för aprepitant  $35,0 \mu\text{g} \times \text{h/ml}$  och den genomsnittliga maximala aprepitantkoncentrationen var  $4,01 \mu\text{g/ml}$ .

### Distribution

Aprepitant binds i hög grad till plasmaproteiner, i genomsnitt 97 %. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state ( $V_{d,ss}$ ) beräknad utifrån en 150 mg intravenös dos är cirka 82 l hos människa.

### Metabolism

Fosaprepitant omvandlades snabbt till aprepitant i in vitro-inkubationer med levervävnad från människa. Vidare genomgick fosaprepitant snabb och nästan fullständig omvandling till aprepitant i S9-substrat från andra vävnader från människa, inklusive njurar, lunga och ileum. Det verkar således som om omvandlingen av fosaprepitant till aprepitant kan uppstå i ett flertal vävnader. Hos människa omvandlades intravenöst administrerat fosaprepitant snabbt till aprepitant inom 30 minuter efter avslutad infusion.

Aprepitant genomgår omfattande metabolism. Hos friska unga vuxna står aprepitant för cirka 19 % av radioaktiviteten i plasma under 72 timmar efter intravenös administrering av en 100 mg enkeldos av [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, en prodrug till aprepitant. Detta indikerar en påtaglig närvaro av metaboliter i plasman. Tolv metaboliter av aprepitant har identifierats i plasma hos människa. Metabolismen av aprepitant sker till stor del via oxidation av morfolinringen och dess sidokedjor, och de resulterande metaboliterna är enbart svagt aktiva. In vitro-studier på levermikrosomer från människa indikerar att aprepitant metaboliseras primärt av CYP3A4 och potentiellt i liten utsträckning även av CYP1A2 och CYP2C19.

Alla de metaboliter som observerades i urinen, faeces och plasma efter en intravenös 100 mg enkeldos av [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant observerades även efter en oralt administrerad dos av [ $^{14}\text{C}$ ]-aprepitant. Vid omvandling av 245,3 mg fosaprepitantdimeglumin (motsvarande 150 mg fosaprepitant) till aprepitant, frigörs 23,9 mg fosforsyra och 95,3 mg meglumin.

### Eliminering

Aprepitant utsöndras inte oförändrad i urinen. Metaboliterna utsöndras i urinen och via gallvägarna i faeces. Efter en intravenöst administrerad 100 mg enkeldos av [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant till friska personer återfanns 57 % av radioaktiviteten i urinen och 45 % i faeces.

Farmakokinetiken hos aprepitant är icke-linjär i det terapeutiska doseringsintervallet. Den terminala halveringstiden för aprepitant efter en 150 mg intravenös dos fosaprepitant var cirka 11 timmar. Genomsnittlig plasmaclearance för aprepitant efter en 150 mg intravenös dos fosaprepitant var 73 ml/min.

### Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

*Leverfunktionsnedsättning:* Då fosaprepitant metaboliseras i en mängd olika vävnader förutom levern, förväntas inte leverfunktionsnedsättning förändra omvandlingen av fosaprepitant till aprepitant. Mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass A) påverkar inte farmakokinetiken för aprepitant i kliniskt relevant utsträckning. Dosjustering är inte nödvändigt för patienter med mild leverfunktionsnedsättning. Baserat på tillgängliga data kan slutsatser inte dras rörande påverkan av måttlig leverfunktionsnedsättning på farmakokinetiken för aprepitant (Child-Pugh-klass B). Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data från patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass C).

*Njurfunktionsnedsättning:* En 240 mg enkeldos av oralt aprepitant administrerades till patienter med svår njurfunktionsnedsättning ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) och till patienter med njursjukdom i slutskedet (ESRD) som behöver hemodialys.

Hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning minskade  $\text{AUC}_{0-\infty}$  för totalt aprepitant (obundet och proteinbundet) med 21 % och  $\text{C}_{\text{max}}$  minskade med 32 % jämfört med friska personer. Hos patienter med ESRD som genomgick hemodialys minskade  $\text{AUC}_{0-\infty}$  för totalt aprepitant med 42 % och  $\text{C}_{\text{max}}$

minskade med 32 %. På grund av små minskningar i proteinbindningsgraden av aprepitant hos patienter med njursjukdom, påverkades AUC av farmakologiskt aktivt obundet aprepitant inte signifikant jämfört med hos friska personer. Hemodialys utförd 4 eller 48 timmar efter dosering hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för aprepitant; mindre än 0,2 % av dosen återfanns i dialysatet.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med njurfunktionsnedsättning eller för patienter med ESRD som genomgår hemodialys.

*Pediatrik population:* Som del av ett behandlingsschema med 3 dagar lång behandling (iv/iv/iv), visas i tabell 9 följande farmakokinetiska parametrar för aprepitant: simulerade medianvärden för  $AUC_{0-24h}$ , medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) vid Dag 1 samt mediankoncentrationerna i slutet av Dag 1, Dag 2 och Dag 3 hos pediatrika patienter (i åldern 6 månader till 17 år).

**Tabell 9: Farmakokinetiska parametrar för aprepitant efter 3-dagarsbehandling med intravenöst fosaprepitant hos pediatrika patienter**

Population	3 dagar med doseringen iv/iv/iv	$AUC_{0-24h}$ (ng*h/ml)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{24}$ (ng/ml)	$C_{48}$ (ng/ml)	$C_{72}$ (ng/ml)
12 - 17 års ålder	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2475	454	424	417
6 - < 12 års ålder	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25 901	2719	518	438	418
2 - < 6 års ålder		20 568	2335	336	248	232
6 månader – < 2 års ålder		16 979	1916	256	179	167

I tabell 10 visas följande farmakokinetiska parametrar för aprepitant efter behandlingsschema med endagsbehandling av intravenöst fosaprepitant: simulerat medianvärde för  $AUC_{0-24h}$ , medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) vid Dag 1 och mediankoncentrationerna i slutet av Dag 1, Dag 2 och Dag 3 hos pediatrika patienter (i åldern 6 månader till <12 år) samt observerad genomsnittlig  $AUC_{0-24h}$  med medianvärdet för maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) vid Dag 1 och genomsnittliga koncentrationer i slutet av Dag 1, Dag 2 och Dag 3 hos pediatrika patienter (i åldern 12 till 17 år).

**Tabell 10: Farmakokinetiska parametrar för aprepitant efter endagsbehandling med intravenöst fosaprepitant hos pediatrika patienter**

Population	1 dag med iv dosering	$AUC_{0-24h}$ (ng*h/ml)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{24}$ (ng/ml)	$C_{48}$ (ng/ml)	$C_{72}$ (ng/ml)
12 - 17 års ålder	150 mg	30 400	3500	735	NR	NR
6 - < 12 års ålder	4 mg/kg	35 766	3637	746	227	69,2
2 - < 6 års ålder		28 655	3150	494	108	23,5
6 månader – < 2 års ålder	5 mg/kg	30 484	3191	522	112	24,4

NR = Ej rapporterad (Not Reported)

En populationsfarmakokinetisk analys av aprepitant hos pediatrika patienter (i åldern 6 månader till 17 år) tyder på att kön och ras inte har någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för aprepitant.

#### Förhållande mellan koncentration och effekt

Med hjälp av användning av en högspecifik NK<sub>1</sub>-receptormarkör, har bilddiagnostikstudier med positronemissionstomografi (PET) på friska unga män som givits en intravenös engångsdos av 150 mg fosaprepitant (N = 8) visat en inbindning till hjärnans NK<sub>1</sub> receptorer på  $\geq 100\%$  vid T<sub>max</sub> och 24 timmar,  $\geq 97\%$  vid 48 timmar och mellan 41 % och 75 % vid 120 timmar efter dosering. Inbindning till hjärnans NK<sub>1</sub> receptorer, i denna studie, korrelerar väl med plasmakoncentrationer av aprepitant.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data från intravenöst fosaprepitant och oralt aprepitant visar inte på några särskilda risker för människa baserat på gängse studier, med enkeldos och upprepad dosering, avseende toxicitet, genotoxicitet (inkluderande in vitro-tester) och reproduktionseffekter och effekter på utveckling.

Carcinogen potential hos gnagare har endast studerats för oralt administrerat aprepitant. Det bör dock noteras att värdet av toxikologiska studier utförda på gnagare, kaniner och apor, inklusive reproduktionstoxikologiska studier, är begränsat eftersom systemexponeringar av fosaprepitant och aprepitant var enbart densamma eller till och med lägre än terapeutisk exponering hos människa. I säkerhetsfarmakologiska studier och toxicitetsstudier med upprepad dos på hundar, var C<sub>max</sub> för fosaprepitant och AUC för aprepitant upp till 3 gånger respektive 40 gånger högre än kliniska värden.

I en toxicitetsstudie på juvenila hundar som behandlats med fosaprepitant från postnatal dag 14 till dag 42, kunde en minskad testikelvikt och storlek på Leydigceller ses hos hanar vid 6 mg/kg kroppsvikt/dag. En ökad livmodervikt, hypertrofi av livmoder och livmoderhals samt ödem i vaginala vävnader kunde ses hos honor från 4 mg/kg kroppsvikt/dag. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor som behandlats med aprepitant från postnatal dag 10 till dag 63, noterades en för tidig vaginal öppning hos honor från 250 mg/kg kroppsvikt administrerat 2 gånger dagligen och försenad förhudsseparation ses hos hanar från 10 mg/kg kroppsvikt administrerat 2 gånger dagligen. Det fanns inga behandlingsrelaterade effekter på parning, fertilitet, embryonal överlevnad eller fosteröverlevnad och inga patologiska förändringar i reproduktionsorganen. De fanns inga marginaler till kliniskt relevant exponering av aprepitant. För korttidsbehandling kan dessa fynd sannolikt inte anses vara kliniskt relevanta.

Hos försöksdjur orsakade icke-kommersiella formuleringar av fosaprepitant kärftoxicitet och hemolys vid koncentrationer under 1 mg/ml och högre, beroende på formuleringen. Tecken på hemolys sågs även hos tvättade blodceller från människa medicke-kommersiella formuleringar vid fosaprepitantkoncentrationer på 2,3 mg/ml och högre. Tester på helblod från människa var dock negativa. Ingen hemolys sågs med den kommersiella formuleringen vid fosaprepitantkoncentrationer upp till 1mg/ml i helblod och i tvättade erythrocyter från människa.

Efter paravenös, subkutan eller intramuskulär administrering hos kanin orsakade fosaprepitant initial akut inflammation. Vid slutet av uppföljningsperioden (8 dagar efter dosering) sågs i vissa fall lokalt en lätt subakut inflammation efter paravenös och intramuskulär administrering och dessutom i vissa fall en måttlig fokala muskeldegeneration/-nekros med regenerering av muskler efter intramuskulär administrering.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Dinatriumedetat (E386)  
Polysorbat 80 (E433)

Vattenfritt laktos  
Natriumhydroxid (E5249 (för pH justering) och/eller  
Saltsyra koncentrat (E507) (för pH justering)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Fosaprepitant är inkompatibelt med alla lösningar som innehåller divalenta katjoner (t.ex.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), inklusive Hartmanns lösning och Ringer-laktatlösning. Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

3 år

Efter lösning och spädning, har kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning visats för 48 timmar vid 20 °C – 25 °C.

Utifrån ett mikrobiologiskt perspektiv, bör läkemedlet användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 36 timmar vid 2 °C – 8 °C.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C)

Förvaringsanvisningar efter upplösning och spädning av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska av ofärgat genomskinligt glas (typ 1) med en brombutylpropp och aluminiumförslutning med orange snäpplock.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Fosaprepitant Accord måste rekonstitueras och sedan spädas före administrering.

Beredning av Fosaprepitant Accord 150 mg inför intravenös administrering:

1. Injicera 5 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, i injektionsflaskan. För att förhindra skumbildning, säkerställ att natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, injiceras längs injektionsflaskans sidvägg. Snurra försiktigt injektionsflaskan. Undvik skakning och forcerad injicering av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion.
2. Förbered en infusionspåse fylld med **145 ml** natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, (exempelvis genom att avlägsna 105 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion från en infusionspåse med 250 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion).
3. Drag upp hela volymen från injektionsflaskan och överför denna till infusionspåsen med 145 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, **vilket ger en totalvolym på 150 ml**. Vänd varsamt på infusionspåsen 2 - 3 gånger.

4. Bestäm volymen som ska administreras från den förberedda infusionspåsen baserat på den rekommenderade dosen (se avsnitt 4.2).

#### Vuxna

Hela volymen i den förberedda infusionspåsen (150 ml) ska administreras.

#### Pediatriska patienter

Till patienter som är 12 år och äldre beräknas volymen som ska administreras enligt följande:

- Volymen som ska administreras (ml) motsvarar den rekommenderade dosen (mg)

Till patienter som är 6 månader till yngre än 12 år beräknas volymen som ska administreras enligt följande:

- Volym som ska administreras (ml) = rekommenderad dos (mg/kg) × vikt (kg)
  - Observera: Överskrid inte maxdoser (se avsnitt 4.2).

5. För volymer mindre än 150 ml, kan om nödvändigt den beräknade volymen överföras till en infusionspåse av lämplig storlek eller spruta innan administrering via infusion.

Detta läkemedel ska inte lösas eller blandas med lösningar för vilka fysikalisk och kemisk stabilitet inte har fastställts (se avsnitt 6.2).

Utseendet på den upplösta och utspädda lösningen är detsamma som för spädningsvätskan.

Det upplösta och utspädda läkemedlet ska kontrolleras visuellt med avseende på förekomst av partiklar eller missfärgning före administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34783

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28.02.2018

Datum för den senaste förnyelsen: 17.01.2023

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.03.2023