

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fosaprepitant Accord 150 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli 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

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoito

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

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

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

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoito

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

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

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

Tutustu samanaikaisesti käytettävien 5-HT₃-antagonistien valmisteyhteenvetoihin.

Erityisryhmät

Ikäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

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

Sukupuoli

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

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

CYP3A4-yhteisvaikutukset

Fosaprepitant Accordin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin välityksellä ja joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, ergotamiinijohdoksia, fentanyyliä 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).

Yliherkkyysreaktiot

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

Lääkkeen anto ja infuusiokohdan reaktiot

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Laskimoon annettu fosaprepitantti muuttuu nopeasti aprepitantiksi.

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

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

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

Fosaprepitantin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

CYP3A4:n estyminen

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

Kortikosteroidit

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

Solunsalpaajat

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

Midatsolaami

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

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

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

Diltiatseemi

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

Induktio

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

Varfariini

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

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

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

5-HT₃-antagonistit

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

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

Jos fosaprepitanttia annetaan yhdessä CYP3A4:n toimintaa estävien lääkeaineiden (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja proteaasineistäjien) kanssa, on noudatettava varovaisuutta, koska yhteiskäyttö saattaa suurentaa aprepitantin pitoisuuden plasmassa moninkertaiseksi (ks. kohta 4.4). Ketokonatsoli pidensi suun kautta annetun 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 annetun aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvoa 68 %.

Diltiatseemi

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

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

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

Aprepitantti suun kautta

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

Haittavaikutustaulukko – aprepitantti

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

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

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

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

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

Valittujen hättävien vaikutusten kuvaus

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

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

Aikuispotilailla, jotka saivat aprepitanttia leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, todettiin lisäksi seuraavia hättävien vaikutuksia, joita esiintyi yleisemmin kuin ondansetronia saaneilla potilailla: ylävatsakipu, epänormaali ääni suolistosta, ummetus*, dysartria, hengenahdistus, hypestesia, unettomuus, mioosi, pahoinvointi, tuntehäiriöt, 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 Fosaprepitant Accord 150 mg -valmistetta yhden päivän hoito-ohjelmassa saavia potilaita (1143) aprepitanttia kolmen päivän hoito-ohjelmassa saaviin potilaisiin (1169). Turvallisuutta arvioitiin myös MEC-lääkitystä saaneilla aikuispotilailla tehdyssä plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa,

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

Turvallisuusprofiili oli yleisesti samanlainen kuin aprepitantilla yllä olevassa taulukossa esitetty.

Haittavaikutustaulukko – fosaprepitantti

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

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Verisuonisto	punoitus, tromboflebiitti (lähinnä infuusiokohdan tromboflebiitti)	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Aprepitanttia ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, ATC-koodi: A04AD12.

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

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmissä tehdyssä, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa tutkimuksessa fosaprepitantti 150 mg -valmistetta (n = 1147) verrattiin kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelmaan (n = 1175). Tutkimukseen osallistuneet aikuispotilaat saivat voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, joka sisälsi sisplatiinia ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$). Fosaprepitanttihoito-ohjelmassa annettiin fosaprepitanttia 150 mg ensimmäisenä päivänä ja ondansetronia 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä, 8 mg toisena päivänä ja 8 mg kaksi kertaa päivässä kolmantena ja neljäntenä päivänä. Aprepitanttihoito-ohjelmassa annettiin aprepitanttia 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg/vrk toisena ja kolmantena päivänä ja ondansetronia 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä ja 8 mg/vrk 2.-4. päivänä. Fosaprepitantin kaltaista plaseboa, aprepitantin kaltaista plaseboa ja deksametasonin kaltaista plaseboa (kolmannen ja neljännen päivän iltana) käytettiin sokkoutuksen säilyttämiseksi (ks. kohta 4.2). Vaikka ondansetronin 32 mg:n annosta laskimoon käytettiin kliinisissä tutkimuksissa, ei tätä annosta enää suositella käytettäväksi. Katso valitun 5-HT₃-antagonistin tuotetiedoista sopiva annostus.

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

Taulukko 1

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

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

*Ensisijainen päätetapahtuma esitetään lihavoituna.

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

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

‡Täydellinen hoitovaste = ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä.

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

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

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

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

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

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

Taulukko 2

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat. Vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa

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

*Ensisijainen päätetapahtuma esitetään lihavoituna.

**n: Hoitoaiepopulaatiossa mukana olleiden aikuispotilaiden lukumäärä.

†Täydellinen hoitovaste = ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä.

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

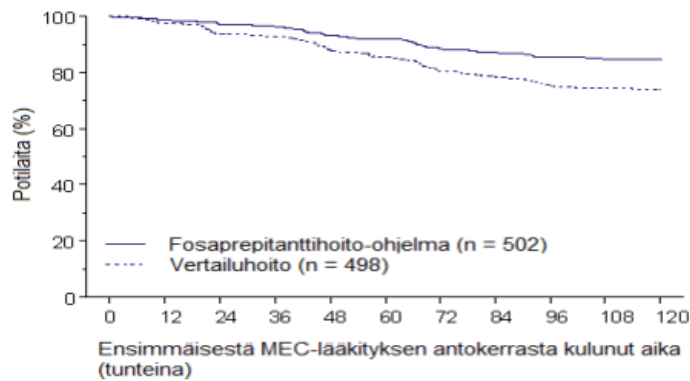
§Yhteensä = 0–120 tuntia solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

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

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

Kuva 1

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



Pediatriset potilaat

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Aprepitantti fosaprepitantti-infuusion jälkeen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

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

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

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

Eliminaatio

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

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

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

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

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

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

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

Pitoisuuden suhde tehoon

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Nuorilla koirilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa annettiin fosaprepitanttia syntymän jälkeen päivästä 14 päivään 42 saakka, havaittiin uroksilla kivesten painon ja Leydigin solujen pienenemistä annoksella 6 mg/kg/vrk ja naarailla kohdun painon suurenemista, 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 verisoluisissa 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
Laimena kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

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

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Liuotetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

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

Pakkaus koko: 1 injektio pullo.

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

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

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on ulkonäöltään samanlaista kuin liuotin.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34783

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.02.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.01.2022

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 akut och fördröjt illamående och kräkningar i samband med högemetogen cisplatinbaserad cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.

Profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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-HT₃-antagonist, enligt specifikationer i tabellerna nedan.

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

Behandlingsschema vid högemetogen cytostatikabehandling

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

Dexametason ska ges 30 minuter före cytostatikabehandling 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.

Behandlingsschema vid måttligt emetogen cytostatikabehandling

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

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

Effektdata för kombination med andra kortikosteroider och 5-HT₃-antagonister är begränsade. För ytterligare information om samtidig administrering med kortikosteroider, se avsnitt 4.5.

För 5-HT₃-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).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Fosaprepitant Accord hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Fosaprepitant Accord 150 mg ska administreras intravenöst och ska inte ges intramuskulärt eller subkutant. Intravenös administrering sker genom intravenös infusion som helst pågår i 20–30 minuter (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 polysorbat 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

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). Lindrig trombos vid injektionsstället har observerats vid högre doser. Om tecken eller symtom av lokal irritation uppträder bör injektion eller infusion avslutas och påbörjas i en annan ven.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid intravenös administrering omvandlas fosaprepitant snabbt till aprepitant.

Interaktioner med andra läkemedel vid administrering av intravenöst fosaprepitant uppträder sannolikt med aktiva substanser som interagerar med oralt aprepitant. Följande information är härledd från studier som utförts med oralt aprepitant och studier som utförts med intravenöst fosaprepitant tillsammans med dexametason, midazolam eller diltiazem.

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.

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 150 mg bör den orala dosen dexametason minskas med ungefär 50 % på Dag 1 och 2 för att uppnå en liknande exponering av dexametason som erhålls när det ges utan fosaprepitant 150 mg. 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 antikonnptionsmedel

Effekten hos hormonella antikonnptionsmedel 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.

5HT₃-antagonister

Interaktionsstudier med fosaprepitant 150 mg och 5HT₃-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 5HT₃-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.

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 med illamående och kräkningar inducerade av cytostatika (CINV). Eftersom fosaprepitant omvandlas till aprepitant förväntas de biverkningar som associeras med aprepitant även uppträda med fosaprepitant. Säkerhetsprofilen för aprepitant utvärderades hos cirka 6500 individer.

Oralt aprepitant

De vanligaste biverkningarna som rapporterades med en högre frekvens hos vuxna behandlade med aprepitant jämfört med standardterapi, hos patienter som fick högemetogen cytostatikabehandling (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 måttligt emetogen cytostatikabehandling (MEC) var trötthet (1,4 % mot 0,9 %).

Biverkningstabell -aprepitant

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

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).

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, neutropen kolit	sällsynta

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
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
Muskuloskeletala 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.

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 Accord 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 Accord 150 mg jämfört med 497 patienter som fick kontrollbehandlingen.

Säkerhetsprofilen var generellt liknande den för aprepitant i tabellen ovan.

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:

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).

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

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-(NK₁) -receptorer. Den farmakologiska effekten hos fosaprepitant hänförs till aprepitant.

Högemetogen cytostatikabehandling (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 (≥ 70 mg/m²). 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-HT₃-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 1

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

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

*Primärt effektmått anges i fet stil.

**N: Antal 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 insättning av cytostatikabehandling med cisplatin.

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

Måttligt emetogen cytostatikabehandling (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 cytostatikabehandling. 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 2
Procent av vuxna patienter som fick måttligt emetogen cytostatikabehandling, med
behandlings svar uppdelat i behandlingsgrupp och fas

EFFEKTMÅTT*	Fosaprepitantbehandling (N = 502) ** %	Kontrollbehandling (N = 498)** %	P-värde
Fullständigt svar*			
Fördröjd fas ^{§§} Fullständigt svar [†]	78,9	68,5	<0,001
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 cytostatikabehandling.

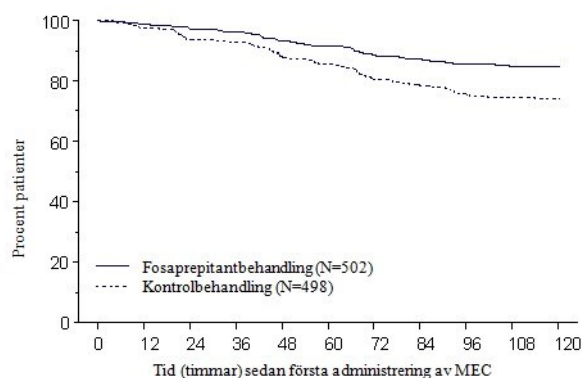
§ Totalt = 0 till 120 timmar efter insättning av cytostatikabehandling.

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

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

Figur 1

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



Pediatrik population

I en klinisk fas I-studie (N=34) med pediatrika cancerpatienter som fått måttlig emetogen eller högemetogen cytostatikabehandling utvärderades farmakokinetik, säkerhet och tolerabilitet samt explorativ effekt av intravenöst fosaprepitant som administrerades samtidigt som ondansetron, med

eller utan dexametason. Dock kan inte effekt- eller säkerhetsdata från denna mindre studie stödja någon slutsats kring optimal doseringsregim. Ytterligare studier som utvärderar användandet av fosaprepitant till pediatrika patienter pågår för närvarande.

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}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}C]-fosaprepitant observerades även efter en oralt administrerad dos av [^{14}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}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 C_{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 C_{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: Efter administrering av en 150 mg engångsdos intravenöst fosaprepitant till ungdomar (i åldrarna 12 till 17 år), var medelvärdena för aprepitant C_{max} och $\text{AUC}_{0-\infty}$ cirka 5,9 $\mu\text{g/ml}$ respektive 43,6 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$. Efter administrering av en 3 mg/kg kroppsvikt engångsdos intravenöst fosaprepitant till pediatrika patienter i åldrarna 6 månader till < 12år, var medelvärdena för aprepitant C_{max} och $\text{AUC}_{0-\infty}$ cirka 2,4 $\mu\text{g/ml}$ respektive 20,8 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$.

Förhållande mellan koncentration och effekt

Med hjälp av användning av en högspecifik NK_1 -receptormarkör, har bildiagnostikstudier med positronemissionstomografi (PET) på friska unga män som givits en intravenös engångsdos av 150 mg fosaprepitant ($N = 8$) visat en inbindning till hjärnans NK_1 receptorer på $\geq 100\%$ vid T_{max} och 24 timmar, $\geq 97\%$ vid 48 timmar och mellan 41 % och 75 % vid 120 timmar efter dosering. Inbindning till hjärnans NK_1 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_{max} 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 med icke-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 1 mg/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. Ca^{2+} , 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

2 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.

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

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.01.2022