

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

IVEMEND 150 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder fosaprepitantdimeglumin tilsvarende 150 mg fosaprepitant, tilsvarende 130,5 mg aprepitant. Én ml oppløsning inneholder 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml) etter rekonstituering og fortynning (se pkt. 6.6).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt til gråhvitt amorft pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med sterkt- og moderat emetogen cancer-kjemoterapi hos voksne og pediatriske pasienter fra 6 måneders alder.

IVEMEND 150 mg gis som en del av en kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Anbefalt dose er 150 mg administrert som en infusjon **i løpet av 20-30 minutter** på dag 1 som igangsettes ca. 30 minutter før kjemoterapi (se pkt. 6.6.). IVEMEND skal gis sammen med et kortikosteroid og en 5-HT₃-antagonist som spesifisert i tabellene nedenfor.

Følgende doseringsregimer anbefales til forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med emetogen cancer-kjemoterapi:

Tabell 1: Anbefalt dosering for forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med sterkt emetogent kjemoterapi-regime hos voksne

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
IVEMEND	150 mg intravenøst	ingen	ingen	ingen
Deksametason	12 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt, to ganger daglig	8 mg oralt, to ganger daglig
5-HT ₃ -antagonister	Standarddose av 5-HT ₃ -antagonister. Se produktinformasjon for aktuell 5-HT ₃ -antagonist for riktig doseringsinformasjon.	ingen	ingen	ingen

Deksametason bør skal gis 30 minutter før kjemoterapibehandling på dag 1 og om morgenen på dag 2 til 4. Deksametason skal også gis om kvelden på dag 3 og 4. Dosen av deksametason tar hensyn til virkestoffinteraksjoner.

Tabell 2: Anbefalt dosering for forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med moderat emetogent kjemoterapi-regime hos voksne

	Kun Dag 1
IVEMEND	150 mg intravenøst
Deksametason	12 mg oralt
5-HT ₃ -antagonister	Standarddose av 5-HT ₃ -antagonister. Se produktinformasjon for aktuell 5-HT ₃ -antagonist for riktig doseringsinformasjon.

Deksametason bør gis 30 minutter før kjemoterapibehandling på dag 1. Dosen av deksametason tar hensyn til virkestoffinteraksjoner.

Pediatrik populasjon

Pediatrike pasienter i alderen 6 måneder og eldre, og ikke under 6 kg

Anbefalt doseringsregime for IVEMEND gitt sammen med en 5-HT₃-antagonist, med eller uten et kortikosteroid, til forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med administrering av et kjemoterapiregime med høy emetogen kjemoterapi (HEC) eller moderat emetogen kjemoterapi (MEC) over en eller flere dager, er vist i tabell 3. Én-dags kjemoterapiregimer inkluderer regimer hvor HEC eller MEC blir administrert kun én dag. Flere dagers kjemoterapiregimer inkluderer regimer hvor HEC eller MEC blir administrert i 2 eller flere dager.

Et alternativt doseringsregime som kan brukes ved én-dags kjemoterapiregime er vist i tabell 4.

Dosering ved én eller flere dagers kjemoterapiregimer

Administrer IVEMEND som en intravenøs infusjon via et sentralt venekateter på dag 1, 2 og 3 til pediatrike pasienter som får HEC eller MEC over én eller flere dager. EMEND kapsler eller EMEND mikstur, suspensjon kan brukes på dag 2 og 3 i stedet for IVEMEND, som vist i tabell 3. Se preparatomtalene for EMEND kapsler eller EMEND mikstur, suspensjon for hensiktsmessig doseringsinstruks.

Tabell 3: Anbefalt dosering for forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med HEC- eller MEC-regime over én eller flere dager hos pediatriske pasienter

	Populasjon	Dag 1	Dag 2	Dag 3
IVEMEND*	Pediatriske pasienter 12 år og eldre	115 mg intravenøst	80 mg intravenøst ELLER 80 mg oralt (EMEND kapsler)	80 mg intravenøst ELLER 80 mg oralt (EMEND kapsler)
	Pediatriske pasienter fra 6 måneder opptil 12 år og ikke under 6 kg	3 mg/kg intravenøst Maksimum dose 115 mg	2 mg/kg intravenøst ELLER 2 mg/kg oralt (EMEND mikstur) Maksimum dose 80 mg	2 mg/kg intravenøst ELLER 2 mg/kg oralt (EMEND mikstur) Maksimum dose 80 mg
Deksametason**	Alle pediatriske pasienter	Hvis et kortikosteroid, som deksametason, blir administrert samtidig, gi 50 % av anbefalt dose med kortikosteroid på dag 1 til 4		
5-HT ₃ -antagonist	Alle pediatriske pasienter	Se produktinformasjon for aktuell 5-HT ₃ -antagonist for anbefalt dosering		

* For pediatriske pasienter 12 år og eldre, administrer IVEMEND intravenøst over 30 minutter, slik at infusjonen fullføres ca. 30 minutter før kjemoterapi. For pediatriske pasienter under 12 år, administrer IVEMEND intravenøst over 60 minutter, slik at infusjonen fullføres ca. 30 minutter før kjemoterapi.

** **Deksametason** bør gis 30 minutter før kjemoterapibehandling på dag 1.

Alternativ dosering for én-dags kjemoterapiregime

IVEMEND kan gis som en intravenøs infusjon via et sentralt venekateter på dag 1 til pediatriske pasienter som får HEC eller MEC kun én dag.

Tabell 4 Alternativ dosering for forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med HEC- eller MEC-regime på kun én dag hos pediatriske pasienter

	Populasjon	Dag 1
IVEMEND*	Pediatriske pasienter 12 år og eldre	150 mg intravenøst
	Pediatriske pasienter fra 2 år opptil 12 år	4 mg/kg intravenøst
	Pediatriske pasienter fra 6 måneder opptil 2 år og ikke under 6 kg	Maksimum dose 150 mg 5 mg/kg intravenøst
Deksametason**	Alle pediatriske pasienter	Hvis et kortikosteroid, som deksametason, blir administrert samtidig, gi 50 % av anbefalt dose med kortikosteroid på dag 1 og 2
5-HT ₃ -antagonist	Alle pediatriske pasienter	Se produktinformasjon for aktuell 5-HT ₃ -antagonist for anbefalt dosering

* For pediatriske pasienter 12 år og eldre, administrer IVEMEND intravenøst over 30 minutter, slik at infusjonen fullføres ca. 30 minutter før kjemoterapi. For pediatriske pasienter under 12 år, administrer IVEMEND intravenøst over 60 minutter, slik at infusjonen fullføres ca. 30 minutter før kjemoterapi.

** **Deksametason** bør gis 30 minutter før kjemoterapibehandling på dag 1.

Sikkerhet og effekt av IVEMEND hos spedbarn under 6 måneder er ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Generelt

Det er begrenset med effektdata for kombinasjon med andre kortikosteroider og 5-HT₃-antagonister. Se pkt. 4.5 for mer informasjon om samtidig administrering med kortikosteroider.

Det henvises til preparatomtalen (SmPC) for de 5-HT₃-antagonister som administreres samtidig.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre (se pkt. 5.2).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig på grunn av kjønn (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller for pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. Det er begrenset med data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. IVEMEND må brukes med forsiktighet til disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

IVEMEND 150 mg skal gis intravenøst. Skal ikke gis intramuskulært eller subkutant. Intravenøs administrering hos voksne skjer fortrinnsvis ved uavbrutt intravenøs infusjon over 20-30 minutter. Intravenøs administrering hos pediatriske pasienter fra 6 måneder og eldre er anbefalt via et sentralt venekateter og bør administreres over 30 minutter hos pasienter i alderen 12 år og eldre eller over

60 minutter hos pasienter under 12 år (se pkt. 6.6). Ikke gi IVEMEND som bolusinjeksjon eller utfortynnet oppløsning.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor polysorbat 80 eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Skal ikke gis sammen med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset med data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. IVEMEND må brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

CYP3A4-interaksjoner

IVEMEND må gis med forsiktighet til pasienter som samtidig står på behandling med virkestoffer som primært metaboliseres via CYP3A4 og som har smalt terapeutisk vindu, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloidderivater, fentanyl og kinidin (se pkt. 4.5). I tillegg må samtidig behandling med irinotekan utøves med spesiell forsiktighet, da denne kombinasjonen kan resultere i økt toksisitet.

Samtidig administrering med warfarin (et CYP2C9-substrat)

Hos pasienter som står på kronisk behandling med warfarin, må protrombintid (rapportert som International Normalized Ratio (INR)) overvåkes nøye i 14 dager etter behandling med fosaprepitant (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med hormonelle antikonseptiva

Effekten av hormonelle antikonseptiva kan bli redusert under bruk og i 28 dager etter avsluttet bruk av fosaprepitant. Alternative ikke-hormonelle metoder for prevensjon bør benyttes under behandling med fosaprepitant og i 2 måneder etter siste dose med fosaprepitant (se pkt. 4.5).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Umiddelbare hypersensitivitetsreaksjoner som rødme, erytem, dyspné og anafylaksi/anafylaktisk sjokk under eller kort tid etter infusjon med fosaprepitant har forekommet. Disse hypersensitivitetsreaksjonene har vanligvis respondert på seponering av infusjonen og administrering av hensiktsmessig behandling. Det anbefales ikke å gjenoppta infusjonen hos pasienter som har hatt hypersensitivitetsreaksjoner.

Administrasjon og reaksjoner på infusjonsstedet

Det er rapportert reaksjoner på infusjonsstedet ved bruk av IVEMEND (se pkt. 4.8). Flesteparten av de alvorlige reaksjonene på infusjonsstedet, inkludert tromboflebitt og vaskulitt, ble rapportert ved samtidig administrering av vevstoksisk kjemoterapi (f. eks. antracyklin-basert), spesielt i forbindelse med ekstravasasjon. Det ble også rapportert nekrose hos noen pasienter ved samtidig vevstoksisk kjemoterapi. Mild trombose på injeksjonsstedet er sett ved høyere doser uten samtidig vevstoksisk kjemoterapi.

IVEMEND skal ikke gis som bolusinjeksjon, men skal fortynnes og gis som langsom intravenøs infusjon (se pkt. 4.2). IVEMEND skal ikke gis intramuskulært eller subkutant (se pkt. 5.3). Dersom det oppstår tegn eller symptomer på lokal irritasjon, skal injeksjonen eller infusjonen avsluttes og startes opp igjen i en annen vene.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fosaprepitant omdannes raskt til aprepitant når det gis intravenøst.

Fosaprepitant 150 mg, gitt som enkeltdose, er en svak hemmer av CYP3A4. Fosaprepitant ser ikke ut til å interagere med P-glykoprotein-transportøren, som antydnet ut fra manglende interaksjon mellom oral aprepitant og digoksin. Det antas at fosaprepitant forårsaker mindre eller ingen større induksjon av CYP2C9, CYP3A4 og glukuronisering enn den som forårsakes av administrering av oral aprepitant. Dokumentasjon mangler vedrørende effekt på CYP2C8 og CYP2C19.

Det er sannsynlig at virkestoffer som interagerer med aprepitant gitt oralt, også vil interagere med fosaprepitant gitt intravenøst. Det er ikke forventet at potensialet for interaksjoner med fosaprepitantregimer gitt over flere dager er større enn dem for aprepitantregimer gitt oralt. Anbefalingene for bruk av IVEMEND sammen med andre legemidler hos pediatriske pasienter er derfor basert på data fra studier med fosaprepitant og aprepitant hos voksne. Ved bruk av IVEMEND- og EMEND-regimer i kombinasjon, se preparatomtalen pkt. 4.5 for EMEND kapsler eller EMEND mikstur, suspensjon.

Følgende informasjon er utledet av data fra studier med aprepitant gitt oralt og fra studier med enkeltdose fosaprepitant gitt intravenøst samtidig med deksametason, midazolam eller diltiazem.

Effekt av fosaprepitant på farmakokinetikken til andre virkestoffer

CYP3A4-hemming

Som svak hemmer av CYP3A4 kan enkeltdose fosaprepitant 150 mg øke plasmakonsentrasjonene av oralt administrerte virkestoffer som gis samtidig og som metaboliseres via CYP3A4. Total eksponering av CYP3A4-substrater kan bli opp til ca. 2 ganger høyere på dag 1 og 2 etter samtidig behandling med en enkeltdose fosaprepitant 150 mg. Fosaprepitant må ikke brukes samtidig med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Hemming av CYP3A4 forårsaket av fosaprepitant kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse virkestoffene og potensielt forårsake alvorlige eller livstruende reaksjoner (se pkt. 4.3). Forsiktighet anbefales ved samtidig behandling av fosaprepitant og oralt administrerte virkestoffer som primært metaboliseres via CYP3A4 og som har smalt terapeutisk vindu, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og kinidin (se pkt. 4.4).

Kortikosteroider

Deksametason: Den orale dosen av deksametason må reduseres med ca. 50 % når den gis sammen med et regime med fosaprepitant (se pkt. 4.2). Ved behandling med en enkeltdose intravenøs aprepitant 150 mg på dag 1 sammen med enkeltdose 8 mg deksametason gitt oralt på dagene 1, 2 og 3 økte AUC_{0-24 timer} for deksametason, et CYP3A4-substrat, med 100 % på dag 1, 86 % på dag 2 og 18 % på dag 3.

Kjemoterapeutika

Det er ikke gjort interaksjonsstudier med fosaprepitant 150 mg og kjemoterapeutika. Basert på studier med oral aprepitant, docetaxel og vinorelbin forventes imidlertid ikke IVEMEND å ha klinisk relevant interaksjon med intravenøst administrert docetaxel og vinorelbin. Interaksjon med oralt administrerte kjemoterapeutiske legemidler som metaboliseres primært eller delvis via CYP3A4 (f. eks. etoposid, vinorelbin). Det anbefales forsiktighet og nøye overvåking av pasienter som får legemidler som metaboliseres primært eller delvis av CYP3A4 (se pkt. 4.4). Tilfeller av nevrotoksisitet etter markedsføring, en potensiell bivirkning av ifosfamid, er blitt rapportert etter at aprepitant og ifosfamid ble administrert sammen.

Immunosuppressiva

Etter en enkeltdose fosaprepitant 150 mg er det forventet en forbigående moderat økning, etterfulgt av en mild nedgang, i eksponeringen av immunosuppressiva som metaboliseres via CYP3A4 (f. eks. ciklosporin, takrolimus, everolimus og sirolimus). Som følge av den korte varigheten av økt eksponering, er reduksjon i dosen av immunosuppressiva basert på TDM, terapeutisk dosemonitorering, ikke anbefalt på dagen for og dagen etter administrering av IVEMEND.

Midazolam

En enkeltdose intravenøs fosaprepitant 150 mg på dag 1 økte AUC_{0-∞} for midazolam med 77 % på dag 1 og hadde ingen effekt på dag 4 når midazolam ble gitt samtidig som en enkeltdose på 2 mg på dag 1 og 4. Fosaprepitant 150 mg er en svak CYP3A4 hemmer ved enkeltdose på dag 1 og ingen bekreftet observert hemming eller induksjon på CYP3A4 på dag 4.

De potensielle effektene av økte plasmakonsentrasjoner av midazolam eller andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) må vurderes når disse virkestoffene gis sammen med IVEMEND.

Diltiazem

Det er ikke utført interaksjonsstudier med fosaprepitant 150 mg og diltiazem. Imidlertid bør følgende studie med 100 mg fosaprepitant vurderes ved bruk av IVEMEND 150 mg samtidig med diltiazem. Infusjon av 100 mg fosaprepitant i 15 minutter sammen med diltiazem 120 mg 3 ganger daglig resulterte i 1,5 ganger økning i AUC for aprepitant. Effekten er ikke vurdert å være klinisk viktig.

Induksjon

I interaksjonsstudien med midazolam induserte ikke enkeltdose fosaprepitant 150 mg CYP3A4 på dag 1 og 4. Det antas at IVEMEND gir mindre eller ikke større induksjon av CYP2C9, CYP3A4 og glukuronisering enn den som forårsakes av administrering av 3 dagers regime med oral aprepitant, der forbigående induksjon med maksimal effekt er observert etter 6-8 dager etter første aprepitantdose. 3 dagers behandling med oral aprepitant resulterte i ca 30-35 % reduksjon i AUC for CYP2C9 substrater og inntil 64 % reduksjon i etinyløstradiolkonsentrasjoner. Data mangler vedrørende effekt på CYP2C8 og CYP2C19. Forsiktighet bør utvises når warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin eller andre virkestoffer som er kjent for å metaboliseres via CYP2C9 og som gis samtidig med IVEMEND.

Warfarin

Hos pasienter som står på kronisk behandling med warfarin, må protrombintid (INR) overvåkes nøye i løpet av og i 14 dager etter behandling med IVEMEND mot kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (se pkt. 4.4).

Hormonelle antikonsepsjonsmidler

Effekten av hormonelle antikonsepsjonsmidler kan bli redusert under bruk og i 28 dager etter avsluttet bruk av fosaprepitant. Alternative ikke-hormonelle metoder for prevensjon bør benyttes under behandling med fosaprepitant og i 2 måneder etter siste dose med fosaprepitant.

5-HT₃-antagonister

Det er ikke utført interaksjonsstudier med fosaprepitant 150 mg og 5-HT₃-antagonister. Imidlertid, i kliniske interaksjonsstudier hadde ikke behandling med aprepitant oralt klinisk betydningsfulle effekter på farmakokinetikken til ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (den aktive metabolitten av dolasetron). Derfor foreligger ingen bekræftelse på interaksjoner ved bruk av IVEMEND 150 mg og 5-HT₃-agonister.

Effekten av andre legemidler på aprepitants farmakokinetikk etter administrering av fosaprepitant 150 mg

Samtidig behandling med fosaprepitant og virkestoffer som hemmer CYP3A4-aktivitet (f.eks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og proteasehemmere) bør utøves med forsiktighet, da denne kombinasjonen er forventet å resultere i økte

plasmakonsentrasjoner av aprepitant (se pkt. 4.4). Ketokonazol omtrent tredoblet terminal halveringstid av oral aprepitant.

Samtidig behandling med fosaprepitant og virkestoffer som sterkt induserer CYP3A4-aktivitet (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital) må unngås, da denne kombinasjonen kan resultere i reduserte plasmakonsentrasjoner av aprepitant som kan føre til redusert effekt. Samtidig administrering av fosaprepitant og urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) anbefales ikke. Rifampicin reduserte gjennomsnittlig terminal halveringstid for oral aprepitant med 68 %.

Diltiazem

Det er ikke utført interaksjonsstudier med fosaprepitant 150 mg og diltiazem. Imidlertid bør man ved bruk av IVEMEND 150 mg ta hensyn til følgende studie med 100 mg fosaprepitant sammen med diltiazem. Infusjon med 100 mg fosaprepitant over 15 minutter sammen med diltiazem 120 mg 3 ganger daglig, resulterte i 1,5 ganger økning i AUC for aprepitant. Denne effekten ble ikke vurdert å være av klinisk betydning.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier er bare utført med voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Effekten av hormonelle antikonseptiva kan bli redusert i løpet av og i 28 dager etter administrering av fosaprepitant. Alternativ ikke-hormonell tilleggsprevensjon bør benyttes under behandling med fosaprepitant og i 2 måneder etter siste dose med fosaprepitant (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Kliniske data på graviditeter eksponert for fosaprepitant og aprepitant finnes ikke. Muligheten for at fosaprepitant og aprepitant kan ha reproduksjonstoksiske effekter er ikke klarlagt fordi det i dyrestudier ikke kunne oppnås eksponeringsnivåer høyere enn den terapeutiske eksponeringen hos mennesker. Disse studiene indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryonal/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Mulige effekter på reproduksjon på grunn av endringer i neurokininreguleringen er ukjent. IVEMEND skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Aprepitant utskilles i melk hos diende rotter etter intravenøs administrering av fosaprepitant slik som etter oral administrering av aprepitant. Det er ikke kjent om aprepitant utskilles i morsmelk. Amming anbefales derfor ikke under behandling med IVEMEND.

Fertilitet

Potensielle effekter på fertilitet av fosaprepitant og aprepitant er ikke fullstendig klarlagt fordi det i dyrestudier ikke kunne oppnås eksponeringsnivåer høyere enn den terapeutiske eksponeringen hos mennesker. Fertilitetsstudiene indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til parringsaktivitet, fertilitet, embryoføtal utvikling eller spermieantall og motilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

IVEMEND kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og tretthet kan forekomme etter inntak av IVEMEND (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen.

I kliniske studier er ulike formuleringer av fosaprepitant blitt administrert til totalt 2687 voksne, inkludert 371 friske personer og 2084 pasienter, og 299 barn og ungdommer med kjemoterapiindusert

kvalme og oppkast (CINV). Som følge av at fosaprepitant omdannes til aprepitant, forventes det at bivirkninger assosiert med aprepitant vil kunne inntreffe ved bruk av fosaprepitant. Sikkerhetsprofilen til aprepitant er vurdert hos ca. 6500 voksne og 184 barn og ungdommer.

Oral aprepitant

De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert med høyere insidens hos voksne behandlet med aprepitant sammenlignet med standardbehandling hos pasienter behandlet med sterkt emetogen kjemoterapi HEC var: hikke (4,6 % versus 2,9 %), økning i alaninaminotransferase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsi (2,6 % versus 2,0 %), forstoppelse (2,4 % versus 2,0 %), hodepine (2,0 % versus 1,8 %) og nedsatt appetitt (2,0 % versus 0,5 %). De mest vanlige bivirkningene som er rapportert med høyere insidens hos pasienter behandlet med aprepitant sammenlignet med standardbehandling hos pasienter behandlet med moderat emetogen kjemoterapi MEC var tretthet (1,4 % versus 0,9 %).

De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert med høyere insidens hos pediatriske pasienter behandlet med aprepitant sammenlignet med kontrollregime under behandling med emetogen cancer-kjemoterapi var hikke (3,3 % versus 0,0 %) og rødming (1,1 % versus 0,0 %).

Bivirkningstabell – aprepitant

I en samlet analyse av HEC- og MEC-studiene ble følgende bivirkninger observert med en høyere insidens ved bruk av aprepitant gitt oralt enn ved standardbehandling hos voksne eller pediatriske pasienter, eller etter markedsføring.

Frekvenskategoriene gitt i tabellen er basert på studier med voksne. Frekvensene observert i de pediatriske studiene var tilsvarende eller lavere hvis ikke angitt i tabellen. Noen mindre vanlige bivirkninger hos voksne ble ikke observert i de pediatriske studiene.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Tabell 5: Bivirkningstabell – aprepitant

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	kandidainfeksjon, stafylokokkinfeksjon	sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	febril nøyтроpeni, anemi	mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktisk reaksjon	ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	nedsatt appetitt	vanlige
	polydipsi	sjeldne
Psykiatriske lidelser	uro	mindre vanlige
	desorientering, eufori	sjeldne
Nevrologiske sykdommer	hodepine	vanlige
	svimmelhet, somnolens	mindre vanlige
	kognitive lidelser, letargi, dysgeusi	sjeldne
Øyesykdommer	konjunktivitt	sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	tinnitus	sjeldne
Hjertesykdommer	hjerterbank	mindre vanlige
	bradykardi, hjerte-og karsykdom	sjeldne
Karsykdommer	hetetokter/rødming	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	hikke	vanlige
	smarter i munn og svelg, nysing, hoste, postnasalt drypp, halsirritasjon	sjeldne

Gastrointestinale sykdommer	forstoppelse, dyspepsi	vanlige
	raping, kvalme*, oppkast*, gastroøsofageal reflukssykdom, abdominal smerte, tørr munn, flatulens	mindre vanlige
	perforerende duodenalsår, stomatitt, abdominal distensjon, hard avføring, nøytrophen kolitt	sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	utslett, akne,	mindre vanlige
	fotosensibilitet, hyperhidrose, seborré, hudlesjon, kløende utslett, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse	sjeldne
	pruritus, urticaria	ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskelsvakhet, muskelspasmer	sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	dysuri	mindre vanlige
	pollakisuri	sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	tretthet	vanlige
	asteni, utilpasshet	mindre vanlige
	ødem, ubehag i brystet, gangforstyrrelse	sjeldne
Undersøkelser	økning i ALAT	vanlige
	økning i ASAT, økning i alkalisk fosfatase i blodet	mindre vanlige
	positiv test for blod i urinen, redusert natriuminhold i blodet, vektreduksjon, redusert antall nøytrofile blodceller, glukose i urinen, økt urinutskillelse	sjeldne

*Kvalme og oppkast var effektparametre i de første 5 dagene etter kjemoterapibehandling og ble deretter bare rapportert som bivirkninger.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I forlengelsen av HEC- og MEC-studier hos voksne med behandling av flere sykluser med kjemoterapi (opp til 6 tilleggssykluser) var bivirkningsprofilen generelt lik den som ble observert i syklus 1.

I en annen aktivt kontrollert klinisk studie hos 1169 voksne pasienter som fikk aprepitant og HEC, var bivirkningsprofilen generelt lik bivirkningsprofilen i andre HEC-studier med aprepitant.

Studier som ikke inkluderer kjemoterapiindusert kvalme og oppkast

Ytterligere bivirkninger ble observert hyppigere hos voksne pasienter som ble behandlet med aprepitant mot postoperativ kvalme og oppkast (PONV) enn hos pasienter som ble behandlet med ondansetron: smerter i øvre del av buken, unormale tarmlyder, forstoppelse*, dysartri, dyspné, hypoestesi, insomnia, miose, kvalme, sanseforstyrrelse, mageubehag, subileus*, redusert synsskarphet, hvesing.

*Rapportert hos pasienter som tok en høyere dose aprepitant.

Fosaprepitant

I en aktivt kontrollert klinisk studie hos voksne pasienter som fikk HEC, ble sikkerheten vurdert hos 1143 pasienter som fikk én-dags behandling med fosaprepitant 150 mg sammenlignet med 1169 pasienter som fikk 3-dagers behandlingsregimet med aprepitant. I tillegg ble sikkerheten vurdert i en placebokontrollert klinisk studie hos voksne pasienter som fikk MEC. 504 pasienter fikk én enkelt dose IVEMEND 150 mg sammenlignet med 497 pasienter som fikk kontrollregimet.

Sikkerhetsprofilen av et 1-dagers intravenøst behandlingsregime ble støttet av en samlet analyse av 3 aktivt kontrollerte kliniske studier hos 139 pediatriske pasienter (i alderen 6 måneder til 17 år). De mottok enten HEC eller MEC, og en enkeltdose med IVEMEND ved eller over anbefalt én-dags behandlingsregime.

Sikkerhetsprofilen av et 3-dagers intravenøst behandlingsregime støttes av en enkeltarms klinisk studie med 100 pediatriske pasienter (i alderen 6 måneder til 17 år) som mottok enten HEC eller MEC og et 3-dagers regime med IVEMEND i anbefalt dose (se pkt. 4.2). Sikkerhetsprofilen til 3-dagers intravenøst behandlingsregime med fosaprepitant hos pediatriske pasienter er det samme som for 1-dagers behandlingsregime med fosaprepitant.

Sikkerhetsprofilen for fosaprepitant hos voksne og pediatriske pasienter var generelt tilsvarende det som ble observert for aprepitant.

Bivirkninger i tabellform – fosaprepitant

Bivirkningene nedenfor er rapportert i kliniske studier eller etter markedsføring hos voksne pasienter som fikk fosaprepitant, men som ikke er rapportert for aprepitant som beskrevet ovenfor.

Frekvenskategoriene gitt i tabellen er basert på studier med voksne. Frekvensene observert i de pediatriske studiene var tilsvarende eller lavere. Noen bivirkninger som er vanlig observert hos voksne ble ikke observert i de pediatriske studiene. Det er rapportert reaksjoner på infusjonsstedet ved bruk av IVEMEND (se pkt. 4.4).

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Tabell 6: Bivirkningstabell – fosaprepitant

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Karsykdommer	rødme, tromboflebitt (fremtredende, tromboflebitt på infusjonsstedet)	mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	erytem	mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	erytem på infusjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, kløe på infusjonsstedet	mindre vanlige
	hardhet på infusjonsstedet	sjeldne
	umiddelbare hypersensitivitetsreaksjoner inkludert rødme, erytem, dyspné, anafylaktiske reaksjoner/anafylaktisk sjokk	ikke kjent
Undersøkelser	økt blodtrykk	mindre vanlige

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering må fosaprepitant seponeres og generell støttebehandling og overvåking iverksettes. På grunn av aprepitants antiemetiske virkning, kan det være at legemiddelindusert brekning ikke er effektivt.

Aprepitant kan ikke fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, ATC-kode: A04A D12.

Fosaprepitant er prodrug til aprepitant og omdannes raskt til aprepitant når det gis intravenøst (se pkt. 5.2). Bidraget fra fosaprepitant til den totale antiemetiske effekten er ukjent, men et forbigående bidrag i løpet av startfasen kan ikke utelukkes. Aprepitant er en selektiv antagonist med høy affinitet til humane substans-P-neurokinin-1-(NK₁)-reseptorer. Den farmakologiske effekten av fosaprepitant tilskrives aprepitant.

Én-dags behandling med fosaprepitant hos voksne

Sterkt emetogen kjemoterapi (HEC)

I en randomisert, parallell, dobbeltblind, aktiv-kontrollert studie, ble IVEMEND 150 mg (N=1147) sammenlignet med 3 dagers aprepitantbehandling (N=1175) med voksne pasienter som fikk HEC-regime som inkluderte cisplatin (≥ 70 mg/m²). Fosaprepitantbehandlingen besto av fosaprepitant 150 mg på dag 1 i kombinasjon med ondansetron 32 mg intravenøst på dag 1 og deksametason 12 mg på dag 1, 8 mg på dag 2 og 8 mg to ganger daglig på dag 3 og 4. Aprepitantbehandlingen besto av aprepitant 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 i kombinasjon med ondansetron 32 mg intravenøst på dag 1 og deksametason 1 mg på dag 1 og 8 mg daglig på dag 2 til 4. Placebo for fosaprepitant, aprepitant og deksametason (om kveldene på dag 3 og 4) ble brukt for å opprettholde blinding (se pkt. 4.2). Selv om den intravenøse dosen ondansetron var 32 mg i kliniske studier, så er det ikke den dosen som anbefales i dag. Se produktinformasjonen for den valgte 5-HT₃-antagonisten for riktig informasjon om dosering.

Effekten ble vurdert basert på følgende sammensatte måleparametre: fullstendig respons både i hele perioden og i forsinket fase og ingen emese i hele perioden. Effekten av IVEMEND 150 mg tilsvarte effekten av 3 dagers regimet med aprepitant. Sammendrag av primære og sekundære endepunkter er vist i tabell 7.

Tabell 7: Prosent av voksne pasienter som responderer på HEC etter behandlingsgruppe og fase - syklus 1

Endepunkter*	Fosaprepitant-behandling (N =1106)** %	Aprepitant-behandling (N =1134)** %	Forskjeller† (95 % KI)
Fullstendig respons‡			
I hele perioden§	71.9	72.3	-0,4 (-4.1, 3.3)
Forsinket fase§§	74.3	74.2	0,1 (-3.5, 3.7)
Ingen emese			
Hele perioden§	72.9	74.6	-1.7 (-5.3, 2.0)

*Primært endepunkt er uthevet.

**N: Antall voksne pasienter inkludert i primæranalyse av fullstendig respons.

†Forskjell og konfidensintervall (CI) ble kalkulert ved hjelp av metode foreslått av Miettinen and Nurminen og justert for kjønn.

‡Fullstendig respons = ingen emese eller bruk av akuttbehandling.

§Hele perioden = 0 til 120 timer etter start av cisplatin kjemoterapi.

§§Forsinket fase = 25 til 120 timer etter start av cisplatin kjemoterapi.

Moderat emetogen kjemoterapi (MEC)

I en randomisert, parallell, dobbeltblind, placebokontrollert studie, ble IVEMEND 150 mg (N=502) i kombinasjon med ondansetron og deksametason sammenlignet med ondansetron og deksametason alene (kontrollbehandling) (N=498) hos voksne pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi. Fosaprepitantbehandlingen besto av fosaprepitant 150 mg på dag 1 i kombinasjon med oral ondansetron 8 mg i 2 doser og oral deksametason 12 mg. På dag 2 og 3 fikk pasienter i fosaprepitantgruppen placebo for ondansetron hver 12. time. Kontrollbehandlingen besto av placebo for fosaprepitant 150 mg i.v. på dag 1 i kombinasjon med oral ondansetron 8 mg i 2 doser og oral deksametason 20 mg. På dag 2 og 3 fikk pasienter i kontrollgruppen 8 mg oral ondansetron hver 12. time. Placebo for fosaprepitant og deksametason (på dag 1) ble brukt for å opprettholde blinding.

Effekten av fosaprepitant ble vurdert basert på primære og sekundære endepunkter listet opp i tabell 8, og viste seg å være bedre enn kontrollbehandlingen med hensyn på fullstendig respons i den forsinkede fasen og i hele perioden.

Tabell 8: Prosent av voksne pasienter som responderer på MEC etter behandlingsgruppe og fase

Endepunkter*	Fosaprepitant-behandling (N=502)** %	Kontroll-behandling (N=498)** %	p-verdi
Fullstendig respons†			
Forsinket fase‡	78,9	68,5	< 0,001
Fullstendig respons†			
Hele perioden§	77,1	66,9	< 0,001
Akutt fase§§	93,2	91	0,184

*Primært endepunkt er uthevet.

**N: Antall voksne pasienter inkludert i «Intention to treat»-populasjonen.

† Fullstendig respons = ingen emese eller bruk av akuttbehandling.

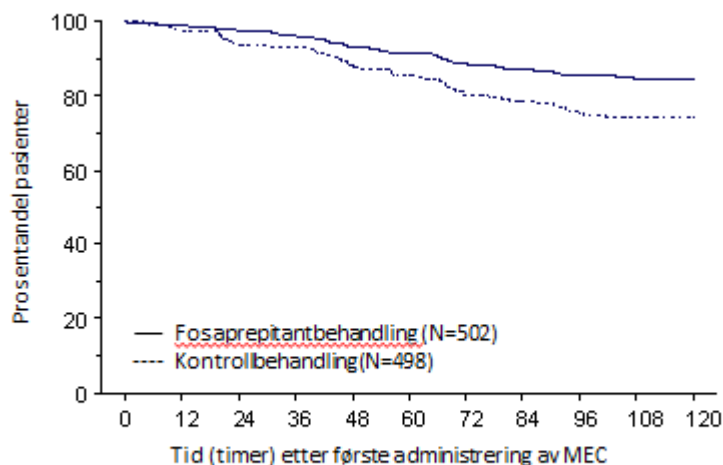
‡ Forsinket fase = 25 til 120 timer etter start av kjemoterapi.

§Hele perioden = 0 til 120 timer etter start av kjemoterapi.

§§Akutt fase = 0 til 24 timer etter start av kjemoterapi.

Estimert tid til første emese er avbildet i et Kaplan-Meier plot i figur 1.

Figur 1: Prosentandel voksne pasienter som får MEC og som forblir frie for emese over tid



Pediatriisk populasjon

I 3 aktivt kontrollerte, åpne kliniske studier fikk pediatriiske pasienter i alderen 6 måneder til 17 år enten høy eller moderat emetogen kjemoterapi og en enkeltdose med fosaprepitant lik eller større enn anbefalt dose ved én-dags behandlingsregime (139 pasienter), eller 3-dagers behandlingsregime (199 pasienter), i kombinasjon med ondansetron med eller uten deksametason.

Pediatriiske pasienter som fikk én-dags behandlingsregime med fosaprepitant

Effekten av én-dags behandlingsregime med fosaprepitant hos pediatriiske pasienter ble ekstrapolert fra det som ble vist hos voksne som fikk én-dags behandlingsregime med fosaprepitant, som beskrevet i avsnittet «Én-dags behandling med fosaprepitant hos voksne».

Effekten av én-dags behandlingsregime med fosaprepitant hos pediatriiske pasienter er forventet å være tilsvarende én-dags behandlingsregime med fosaprepitant for voksne.

Pediatriiske pasienter som fikk 3-dagers behandlingsregime med fosaprepitant

Effekten av 3-dagers behandlingsregime med fosaprepitant hos pediatriiske pasienter ble basert på pediatriiske pasienter som fikk 3-dagers behandlingsregime med aprepitant gitt oralt.

Effekten av 3-dagers behandlingsregime med fosaprepitant hos pediatriiske pasienter er forventet å være tilsvarende 3-dagers behandlingsregime med aprepitant gitt oralt. Se preparatomtalen for EMEND kapsler og EMEND pulver til mikstur, suspensjon for fullstendig klinisk informasjon med hensyn på studier utført med oral aprepitant.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Fosaprepitant, som er et prodrug av aprepitant, omdannes raskt til aprepitant når det gis intravenøst. Plasmakonsentrasjoner av fosaprepitant er under kvantifiserbart nivå innen 30 minutter etter avsluttet infusjon.

Aprepitant etter administrering av fosaprepitant

Etter en enkelt intravenøs dose fosaprepitant 150 mg gitt som infusjon over 20 minutter til friske voksne frivillige, var gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ for aprepitant 35,0 mikrog•timer/ml, og gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon av aprepitant var 4,01 mikrog/ml.

Distribusjon

Aprepitant er sterkt proteinbundet, med et gjennomsnitt på 97 %. Geometrisk gjennomsnitt for distribusjonsvolum ved steady state ($V_{d_{ss}}$) av aprepitant estimert fra en enkelt intravenøs dose fosaprepitant 150 mg er ca. 82 liter hos mennesker.

Biotransformasjon

Fosaprepitant ble raskt omdannet til aprepitant ved *in vitro* inkubering av humane leverprøver. Fosaprepitant gjennomgikk også en rask og nesten fullstendig omdanning til aprepitant i S9-prøver fra annet humant vev som nyre, lunge og ileum. Det ser derfor ut til at omdanning av fosaprepitant til aprepitant kan foregå i flere vev. Hos mennesker ble fosaprepitant gitt intravenøst raskt omdannet til aprepitant i løpet av 30 minutter etter avsluttet infusjon.

Aprepitant gjennomgår utstrakt metabolisme. Hos unge friske voksne utgjør aprepitant ca. 19 % av radioaktiviteten i plasma i løpet av 72 timer etter en intravenøs enkeltdose på 100 mg av [^{14}C]-fosaprepitant, som er et prodrug til aprepitant, noe som indikerer en betydelig tilstedeværelse av metabolitter i plasma. Tolv metabolitter av aprepitant er identifisert i humant plasma. Metabolismen av aprepitant skjer hovedsaklig via oksydasjon ved morfolin-ringen og dens sidekjedder, og de resulterende metabolittene er bare svakt aktive. *In vitro* studier med humane levermikrosomer indikerer at aprepitant hovedsaklig metaboliseres via CYP3A4, og potensielt med et minimalt bidrag via CYP1A2 og CYP2C19.

Samtlige metabolitter sett i urin, feces og plasma etter intravenøs dosering av 100 mg [^{14}C]-fosaprepitant, ble også sett etter oral dosering av [^{14}C]-aprepitant. Etter omdanning av 245,3 mg fosaprepitantdimeglumin (tilsvarende 150 mg fri syre av fosaprepitant) til aprepitant, utskilles 23,9 mg fosforsyre og 95,3 mg meglumin.

Eliminasjon

Aprepitant utskilles ikke uforandret i urin. Metabolitter utskilles i urin og via galleutskilling i feces. Etter en enkel intravenøs dose med 100 mg [^{14}C]-fosaprepitant til friske forsøkspersoner, ble 57 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 45 % i feces.

Farmakokinetikken til aprepitant er ikke-lineær over det kliniske doseområdet. Terminal halveringstid for aprepitant etter intravenøs dose fosaprepitant 150 mg er ca. 11 timer. Geometrisk gjennomsnittlig plasmaclearance av aprepitant etter en intravenøs dose fosaprepitant 150 mg var ca. 73 ml/min.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon: Fosaprepitant metaboliseres i ulike ekstrahepatiske vev. Nedsatt leverfunksjon er derfor ikke forventet å endre omdanningen av fosaprepitant til aprepitant. Mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) påvirker ikke farmakokinetikken til aprepitant på et klinisk relevant nivå. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. På grunnlag av tilgjengelige data kan det ikke trekkes noen konklusjoner med hensyn til påvirkning på aprepitants farmakokinetikk ved moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). Det finnes ingen kliniske eller farmakokinetiske data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Nedsatt nyrefunksjon: En enkeltdose av aprepitant 240 mg ble gitt oralt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) og til pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) med behov for hemodialyse.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, falt $\text{AUC}_{0-\infty}$ for total aprepitant (ubundet og proteinbundet) med 21 %, og C_{maks} falt med 32 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Hos pasienter med ESRD som fikk hemodialyse, falt $\text{AUC}_{0-\infty}$ for total aprepitant med 42 % og C_{maks} falt med 32 %. På grunn av moderate reduksjoner i proteinbinding av aprepitant hos pasienter med nyresykdom, ble ikke AUC for farmakologisk aktivt ubundet aprepitant signifikant påvirket hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Hemodialyse gjennomført 4 eller 48 timer etter dosering hadde ingen signifikant effekt på aprepitants farmakokinetikk; mindre enn 0,2 % av dosen ble gjenfunnet i dialysatet.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter med ESRD som får hemodialyse.

Pediatrik populasjon: Simulert median $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ for aprepitant med median maksimal plasma konsentrasjon (C_{\max}) på dag 1 og median konsentrasjoner på slutten av dag 1, dag 2 og dag 3 hos pediatrike pasienter (i alderen 6 måneder til 17 år) er vist i tabell 9 som del av et 3-dagers i.v./i.v./i.v.-regime.

Tabell 9: Farmakokinetiske parametre for aprepitant for 3-dagers behandlingsregime med fosaprepitant gitt intravenøst hos pediatrike pasienter

Populasjon	3-dager i.v./i.v./i.v. dose	$AUC_{0-24 \text{ hr.}}$ (ng*timer/ml)	C_{\max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 – 17 år	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2475	454	424	417
6 - < 12 år	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25 901	2719	518	438	418
2 - < 6 år		20 568	2335	336	248	232
6 måneder – < 2 år		16 979	1916	256	179	167

Simulert median $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ for aprepitant med median maksimal plasma konsentrasjon (C_{\max}) på dag 1 og median konsentrasjoner på slutten av dag 1, dag 2 og dag 3 hos pediatrike pasienter (i alderen 6 måneder til < 12 år) og observert gjennomsnittlig $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ med median maksimal plasmakonsentrasjon (C_{\max}) på dag 1 og gjennomsnittlige konsentrasjoner på slutten av dag 1, dag 2 og dag 3 hos pediatrike pasienter (i alderen 12 år til 17 år) er vist i tabell 10 for én-dags intravenøst fosaprepitant settingen.

Tabell 10: Farmakokinetiske parametre for aprepitant for én-dags behandlingsregime med fosaprepitant gitt intravenøst hos pediatrike pasienter

Populasjon	Én-dags i.v. dose	$AUC_{0-24 \text{ timer}}$ (ng*timer/ml)	C_{\max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 – 17 år	150 mg	30 400	3500	735	NR	NR
6 - < 12 år	4 mg/kg	35 766	3637	746	227	69,2
2 - < 6 år		28 655	3150	494	108	23,5
6 måneder – < 2 år	5 mg/kg	30 484	3191	522	112	24,4

NR = Ikke rapportert

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av aprepitant hos pediatrike pasienter (i alderen 6 måneder til 17 år) antyder at kjønn og rase ikke har effekt av klinisk betydning på farmakokinetikken av aprepitant.

Sammenheng mellom konsentrasjon og effekt

Positronemisjonsstomografi (PET)-studier og bruk av en svært spesifikk NK_1 -reseptor-indikator hos friske unge menn som fikk en enkelt intravenøs dose med 150 mg fosaprepitant (N=8), viste NK_1 -reseptor binding i hjernen på > 100 % ved T_{\max} og 24 timer, > 97 % ved 48 timer, og mellom 41 % og

75 % ved 120 timer, etter dosering. Bindingsgrad til NK₁-reseptorer i hjernen i denne studien korrelerer til plasmakonsentrasjon av aprepitant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra fosaprepitant gitt intravenøst og aprepitant gitt oralt indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier med toksisitetstester ved enkeltdosering og gjentatt dosering, gentoksisitet (inkludert *in vitro*-tester) eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Karsinogent potensial hos gnagere ble kun undersøkt for aprepitant gitt oralt. Det må imidlertid bemerkes at verdien av toksisitetsstudiene som ble utført med gnagere, kaniner og aper, inkludert reproduksjonstoksitetsstudier, er begrenset fordi systemisk eksponering av fosaprepitant og aprepitant bare var lik eller endog lavere enn terapeutisk eksponering hos voksne mennesker. I de gjennomførte sikkerhetsfarmakologiske- og toksitetsstudiene med gjentatt dose utført på hunder, var C_{maks} for fosaprepitant og AUC for aprepitant henholdsvis 3 ganger og 40 ganger høyere enn kliniske verdier.

I en juvenil toksisitetsstudie med hunder behandlet med fosaprepitant fra dag 14 etter fødsel til dag 42, ble det observert en nedgang i testikkelvekt og Leydig-cellestørrelse hos hannedyr ved 6 mg/kg/dag. Det ble observert økende livmorvekt, hypertrofi av livmor og livmorhals, og ødem i vaginalt vev hos hunndyr fra 4 mg/kg/dag. I en juvenil toksisitetsstudie med rotter behandlet med aprepitant fra dag 10 etter fødsel til dag 63, ble det observert en tidligere vaginal åpning hos hunndyr fra 250 mg/kg to ganger daglig og forsinket preputial separasjon hos hannedyr fra 10 mg/kg to ganger daglig. Det var ingen behandlingsrelaterte effekter på paring, fertilitet eller embryo-/føtal overlevelse, og ingen patologiske forandringer i reproduksjonsorganene. Det var ingen forskjell fra klinisk relevant eksponering for aprepitant. Disse funnene er ikke ansett å være klinisk relevante for korttidsbehandling.

Fosaprepitant i ikke-kommersielle formuleringer forårsaket vaskulær toksisitet og hemolyse hos laboratoriedyr ved konsentrasjoner under 1 mg/ml og høyere, avhengig av formuleringen. Selv om tester tatt av humant fullblod var negative, ble det også sett hemolyse i humane vaskede blodceller ved bruk av ikke-kommersielle formuleringer av fosaprepitant i konsentrasjoner på 2,3 mg/ml og høyere. Hemolyse ble ikke sett i humant fullblod og vaskede humane erytrocytter ved bruk av den markedsførte formuleringen av fosaprepitant i konsentrasjoner opp til 1 mg/ml.

Hos kaniner forårsaket paravenøs, subkutan og intramuskulær administrering av fosaprepitant initial, forbigående lokal akutt inflammasjon. Ved slutten av oppfølgingsperioden (8 dager etter dosering) ble det sett opptil lett lokal subkutan inflammasjon etter paravenøs og intramuskulær administrering, og i tillegg opptil moderat fokal muskeldegenerasjon/nekrose med musklelregenerasjon etter intramuskulær administrering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dinatriumedetat (E386)
Polysorbat 80 (E433)
Laktose, vannfri
Natriumhydroksid (E524) (til justering av pH) og/eller
Saltsyre, fortynt (E507) (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

IVEMEND er uforlikelig med enhver oppløsning som inneholder divalente kationer (for eksempel Ca²⁺, Mg²⁺), inkludert Hartmans og Ringeroppløsninger med laktat. Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering og fortynning er kjemisk og fysisk holdbarhet ved bruk vist i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er bruker selv ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, som normalt ikke bør være mer enn 24 timer ved 2 til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass, 10 ml, i klart glass med gummipropp av klorbutyl eller brombutyl og aluminiumsforsegling med grå avrivbar plasthette.

Pakningsstørrelser: 1 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

IVEMEND må rekonstitueres og deretter fortynnes før administrering.

Klargjøring av IVEMEND 150 mg til intravenøs administrering:

1. Injiser 5 ml natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) i hetteglasset. Forsikre deg om at natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) tilføres langs veggen i hetteglasset for å hindre skumdannelse. Drei hetteglasset forsiktig. Unngå å riste og sprøyte natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) raskt inn i hetteglasset.
2. Klargjør en infusjonspose med **145 ml** natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) (for eksempel ved å fjerne 105 ml natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) fra en 250 ml infusjonspose med natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Trekk opp hele volumet i hetteglasset og overfør det til infusjonsposen som inneholder 145 ml natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %). **Totalt volum er nå 150 ml og sluttkonsentrasjon er 1 mg/ml.** Snu posen forsiktig 2-3 ganger.
4. Bestem volum som skal administreres fra denne infusjonsposen basert på anbefalt dose (se pkt. 4.2).

Voksne

Administrer hele volumet i klargjort infusjonspose (150 ml).

Pediatriiske pasienter

Til pasienter 12 år og eldre, beregn volum til administrering som følger:

- Volum til administrering (ml) er likt anbefalt dose (mg)

Til pasienter fra 6 måneder opptil 12 år, beregn volum til administrering som følger:

- Volum til administrering (ml) = anbefalt dose (mg/kg) x vekt (kg)
 - **Merk: Ikke overskrid maksimalt anbefalte doser (se pkt. 4.2).**

5. Ved behov for volum mindre enn 150 ml, kan beregnet volum overføres til en pose eller sprøyte med passende størrelse før administrering ved infusjon.

Den rekonstituerte oppløsningen har samme utseende som fortynningsvæsken.

Det rekonstituerte og fortynnede legemidlet bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering.

Kast gjenværende oppløsning og avfall. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Legemidlet må ikke rekonstitueres eller blandes med oppløsninger hvor den fysiske og kjemiske forlikeligheten ikke er kjent (se pkt. 6.2).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/437/003
EU/1/07/437/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. januar 2008
Dato for siste fornyelse: 12. november 2012

10. OPPDATERINGSDATO 8. November 2021

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.