

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

IVEMEND 150 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder fosaprepitantdimeglumin tilsvarende 150 mg fosaprepitant fri syre. En ml oppløsning inneholder 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml) etter rekonstitusjon 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 Indikasjoner

Forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast i forbindelse med sterkt emetogen cisplatinbasert cancer-kjemoterapi hos voksne.

Forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med moderat emetogen cancer-kjemoterapi hos voksne.

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

IVEMEND er et frysetørret prodrug av aprepitant til intravenøs administrering.

Siden IVEMEND også finnes som hetteglass med 115 mg, er det viktig å legge merke til at tilberedning (volum til fortynning), infusjonshastighet og doser av samtidig behandling ikke er det samme for IVEMEND 150 mg som for IVEMEND 115 mg. Se også pkt. 6.6 for tilberedning.

Oral aprepitant på dag 2 og 3 administreres kun i kombinasjon med IVEMEND 115 mg på dag 1. Ingen aprepitant administreres oralt i kombinasjon med IVEMEND 150 mg.

Anbefalt dose deksametason med IVEMEND 150 mg avviker fra den anbefalte dosen av deksametason med IVEMEND 115 mg på dag 3 og 4.

#### Dosering

IVEMEND 150 mg administreres som infusjon **i løpet av 20-30 minutter** kun på dag 1 og igangsettes ca. 30 minutter før kjemoterapi (se pkt. 6.6.). IVEMEND skal gis sammen med et kortikosteroid og en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist som spesifisert i tabellene nedenfor.

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

### *Regime ved sterkt emetogen kjemoterapi*

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
IVEMEND	150 mg intravenøst	ingen	ingen	ingen
Deksametason	12 mg oralt	8 mg oralt	<b>8 mg oralt to ganger daglig</b>	<b>8 mg oralt to ganger daglig</b>
Ondansetron	32 mg intravenøst	ingen	ingen	ingen

**Deksametason** 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 ble valgt med hensyn til virkestoffinteraksjoner.

**Ondansetron** ble gitt intravenøst 30 minutter før kjemoterapibehandling på dag 1.

### *Regime ved moderat emetogen kjemoterapi*

	Kun Dag 1
IVEMEND	150 mg intravenøst
Deksametason	12 mg oralt
Ondansetron	2 x 8 mg oralt

**Deksametason** gis 30 minutter før kjemoterapibehandling på dag 1. Dosen av deksametason ble valgt med hensyn til virkestoffinteraksjoner.

**En 8 mg kapsel av ondansetron** gis 30 til 60 minutter før kjemoterapibehandling, og en 8 mg kapsel gis 8 timer etter første dose på dag 1.

Det er begrenset med effektdata for kombinasjon med andre kortikosteroider og 5-HT<sub>3</sub>-antagonister. Se pkt. 4.5 for mer informasjon om samtidig administrering med kortikosteroider.

Det henvises til preparatomtalen (SPC) for de antiemetika legemidler 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).

#### Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av IVEMEND for barn og ungdom under 18 år er ikke undersøkt. Ingen data er tilgjengelige.

#### Administrasjonsmåte

IVEMEND 150 mg skal gis intravenøst. Skal ikke gis intramuskulært eller subkutant. Intravenøs administrasjon skjer fortrinnsvis ved uavbrutt intravenøs infusjon over 20-30 minutter (se pkt. 6.6). Ikke gi IVEMEND som bolusinjeksjon eller ufortynnet oppløsning.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor polysorbat 80 eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.

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, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og kinidin (se pkt. 4.5). I tillegg må samtidig behandling med irinotecan utøves med spesiell forsiktighet da denne kombinasjonen kan resultere i økt toksisitet.

Samtidig administrering av fosaprepitant og derivater av sekalealkaloider, som er CYP3A4-substrater, kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse virkestoffene. Det anbefales derfor forsiktighet på grunn av den potensielle risikoen for sekalerelatert toksisitet.

Samtidig administrering av fosaprepitant og virkestoffer som sterkt induserer CYP3A4-aktivitet (f. eks rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital) skal unngås da kombinasjonen resulterer i reduksjon i plasmakonsentrasjonen av aprepitant (se pkt. 4.5). Samtidig administrering av fosaprepitant og urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) anbefales ikke.

Samtidig administrering av fosaprepitant og virkestoffer som hemmer CYP3A4-aktivitet (f. eks ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefasodon og proteasehemmere) bør utøves med forsiktighet, da denne kombinasjonen er forventet å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av aprepitant (se pkt. 4.5).

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

Samtidig administrering av aprepitant gitt oralt og warfarin fører til nedsatt protrombintid, rapportert som International Normalized Ratio (INR). Hos pasienter som står på kronisk behandling med warfarin, må protrombintid (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 metoder for prevensjon bør benyttes under behandling med fosaprepitant og i 2 måneder etter siste dose med fosaprepitant (se pkt. 4.5).

##### Hypersensitivitetsreaksjoner

Det foreligger enkeltrapper om umiddelbare hypersensitivitetsreaksjoner som rødme, erytem og dyspné under infusjon med fosaprepitant. 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

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). Mild trombose på injeksjonsstedet er sett ved høyere doser. Dersom det oppstår tegn eller symptomer på lokal irritasjon, skal injeksjonen eller infusjonen avsluttes og startes opp igjen i en annen vene.

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fosaprepitant omdannes raskt til aprepitant når det gis intravenøst.

Det er sannsynlig at virkestoffer som interagerer med aprepitant gitt oralt, også vil interagere med fosaprepitant gitt intravenøst. Følgende informasjon er utledet av data fra studier med aprepitant gitt oralt og fra studier med fosaprepitant gitt intravenøst samtidig med deksametason, midazolam eller diltiazem.

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

### Effekt av fosaprepitant på farmakokinetikken av 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, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og kinidin (se pkt. 4.4).

*Kortikosteroider* Deksametason: Den orale dosen av deksametason på dag 1 og 2 må reduseres med ca. 50 % når den gis sammen med et regime med fosaprepitant 150 mg på dag 1 for å oppnå tilsvarende eksponering av deksametason som den som oppnås når fosaprepitant 150 mg ikke gis samtidig. 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  $AUC_{0-24 \text{ timer}}$  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), kan ikke utelukkes. Det anbefales forsiktighet og nøye overvåking av pasienter som får slike legemidler (se pkt. 4.4)

#### *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, tacrolimus, 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 administrasjon av IVEMEND.

#### *Midazolam*

En enkeltdose intravenøs fosaprepitant 150 mg på dag 1 økte  $AUC_{0-\infty}$  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 administrasjon 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 og 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 metoder for prevensjon bør benyttes under behandling med fosaprepitant og i 2 måneder etter siste dose med fosaprepitant.

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

Det er ikke utført interaksjonsstudier med fosaprepitant 150 mg og 5-HT<sub>3</sub>-antagonister. Imidlertid, i kliniske interaksjonsstudier hadde ikke behandling med aprepitant oralt klinisk betydningsfulle effekter på farmakokinetikken til ondansetron, granisetron eller hydrolasetron (den aktive metabolitten av dolasetron). Derfor foreligger ingen bekreftelse på interaksjoner ved bruk av IVEMEND 150 mg og 5-HT<sub>3</sub>-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, nefasodon 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.

#### **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- eller 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 og aprepitant gitt oralt.

##### 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.

Som følge av at fosaprepitant omdannes til aprepitant, forventes det at bivirkninger assosiert med aprepitant vil kunne inntreffe ved bruk av fosaprepitant. Før godkjenningen av fosaprepitant 150 mg ble sikkerhetsprofilen til fosaprepitant og aprepitant vurdert hos henholdsvis ca. 1100 individer og ca. 6500 individer. I kliniske studier er ulike formuleringer av fosaprepitant gitt til totalt 2183 individer, inkludert 371 friske personer og 1579 pasienter med kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast (CINV).

##### Oral aprepitant

De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert med høyere insidens hos pasienter behandlet med aprepitant sammenlignet med standardbehandling hos pasienter behandlet med sterk emetogen kjemoterapi (Highly Emetogenic Chemotherapy; 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 (Moderately Emetogenic Chemotherapy; MEC) var tretthet (1,4 % versus 0,9 %).

### Bivirkninger i tabellform – aprepitant

I en samlet analyse av HEC- og MEC-studiene ble følgende legemiddelrelaterte bivirkninger observert med en høyere insidens enn ved standardbehandling eller etter markedsføring:

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).

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	kandidainfeksjon, stafylokokkinfeksjon	sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	febril neutropeni, anaemi	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	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	hikke	vanlige
	smerter i munn og svelg, nysing, hoste, postnasal drypp, halsirritasjon	sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	forstoppelse, dyspepsi	vanlige
	raiping, kvalme*, oppkast*, gastroøsofageal reflukssykdom, magesmerte, tørr munn, flatulens	mindre vanlige
	perforerende duodenalsår, stomatitt, abdominal distensjon, hard avføring, neutropen 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
	pollakiuri	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 neutrofile, glukose i urinen, økt urinsutskillelse	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 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 pasienter som fikk aprepitant og HEC, var bivirkningsprofilen generelt lik bivirkningsprofilen i andre HEC studier med aprepitant.

Ytterligere bivirkninger ble observert hyppigere hos 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, hypoaestesi, insomni, miøse, kvalme, sanseforstyrrelse, mageubehag, subileus\*, redusert synsskarphet, hvesing. \*Rapportert hos pasienter som tok en høyere dose aprepitant.

### Fosaprepitant

I en aktivt kontrollert klinisk studie hos 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. Sikkerhetsprofilen var generelt lik den som fremgår av tabellen for aprepitant ovenfor.

### Bivirkninger i tabellform – fosaprepitant

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

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	ikke kjent
Undersøkelser	økt blodtrykk	mindre vanlige

## **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-(NK<sub>1</sub>)-reseptorer. Den farmakologiske effekten av fosaprepitant tilskrives aprepitant.

### 3-dagers-behandling med aprepitant

I 2 randomiserte, dobbelt-blinde studier med i alt 1094 pasienter, som fikk kjemoterapibehandling med cisplatin  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, ble aprepitant i kombinasjon med ondansetron-/deksametason-behandling (se pkt. 4.2) sammenlignet med standardbehandling (placebo pluss ondansetron 32 mg gitt intravenøst på dag 1 pluss deksametason 20 mg gitt oralt på dag 1 og 8 mg, deksametason gitt oralt to ganger daglig på dag 2 til 4).

Evaluerings av effekt baserte seg på følgende sammensatte mål: fullstendig respons (definert som ingen emetiske episoder og ingen tilleggsbehandling) primært i løpet av syklus 1. Resultatene ble vurdert for hver studie individuelt og for de 2 studiene kombinert.

Et sammendrag av de viktigste studieresultatene fra den kombinerte analysen er vist i tabell 1.

Tabell 1: Prosentandel pasienter som fikk sterkt emetogen kjemoterapi og som responderte per behandlingsgruppe og fase – syklus 1

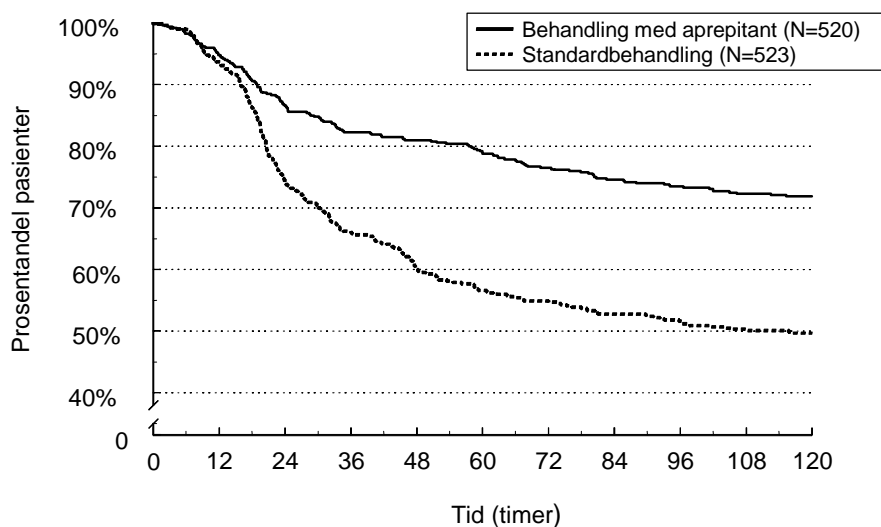
SAMMENSATTE MÅL	Behandling med aprepitant (N= 521) <sup>†</sup> %	Standardbehandling (N= 524) <sup>†</sup> %	Forskjeller* %	(95 % CI)
<b>Fullstendig respons (ingen emese og ingen tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 timer	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 timer	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
<b>INDIVIDUELLE MÅL</b>				
<b>Ingen emese (ingen emetiske episoder uavhengig av bruk av tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 timer	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 timer	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
<b>Ingen signifikant kvalme (maksimum VAS &lt;25 mm på en skala 0-100 mm)</b>				
Totalt (0-120 timer)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 timer	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

\* Konfidensintervallene ble kalkulert uten justering for kjønn og samtidig kjemoterapi, som var inkludert i den primære analysen av odds ratioer og logistiske modeller.

<sup>†</sup> En av pasientene som ble behandlet med aprepitant hadde kun data i den akutte fasen, og ble ekskludert fra analysene av den totale og forsinkede fasen. En av pasientene som fikk standardbehandling hadde kun data i den forsinkede fasen, og ble ekskludert fra analysene av den totale og akutte fasen.

Estimert tid til første emese i den kombinerte analysen er avbildet i et Kaplan-Meyer plot i figur 1.

Figur 1  
Prosentandel pasienter som fikk sterkt emetogen kjemoterapi  
og som forblir fri for emese over tid – syklus 1



Statistisk signifikante forskjeller i effekt ble også observert i hver av de 2 individuelle studiene.

I de samme 2 kliniske studiene fortsatte 851 pasienter i en forlengelse av studien med flere sykluser, med opp til 5 tilleggssykluser med kjemoterapi. Aprepitantregimets effekt ble tilsynelatende opprettholdt gjennom alle syklusene.

I en randomisert dobbeltblind studie med totalt 866 pasienter (864 kvinner, 2 menn) som fikk kjemoterapi som inkluderte cyklofosfamid 750-1500 mg/m<sup>2</sup> eller cyklofosfamid 500-1500 mg/m<sup>2</sup> og doksorubicin ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) eller epirubicin ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), ble aprepitant i kombinasjon med et ondansetron/deksametason-regime (se pkt. 4.2) sammenlignet med standardbehandling (placebo pluss ondansetron 8 mg oralt (to ganger på dag 1, og hver 12. time på dag 2 og 3) pluss deksametason 20 mg oralt på dag 1).

Effekt ble vurdert på basis av det sammensatte målet: fullstendig respons (definert som ingen emetiske episoder og ingen bruk av tilleggsbehandling) primært under syklus 1.

Et sammendrag av de viktigste studieresultatene er vist i tabell 2.

**Tabell 2**  
**Prosentandel pasienter som responderte per behandlingsgruppe og fase – syklus 1**  
**Moderat emetogen kjemoterapi**

SAMMENSATTE MÅL	Behandling med aprepitant (N= 433) † %	Standard- behandling (N= 424) %	Forskjeller* %	(95 % CI)
<b>Fullstendig respons (ingen emese og ingen tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 timer	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 timer	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
<b>INDIVIDUELLE MÅL</b>				
<b>Ingen emese (ingen emetiske episoder uavhengig av bruk av tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 timer	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 timer	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
<b>Ingen signifikant kvalme (maksimum VAS &lt;25 mm på en skala 0-100 mm)</b>				
Totalt (0-120 timer)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 timer	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 timer	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

\* Konfidensintervallene ble kalkulert uten justering for alderskategori (<55 år, ≥55 år) og investigatorgruppe, som var inkludert i den primære analysen av odds ratioer og logistiske modeller.

† En av pasientene som ble behandlet med aprepitant, hadde kun data i den akutte fasen og ble ekskludert fra analysene av den totale og forsinkede fasen.

I den samme kliniske studien fortsatte 744 pasienter i en forlengelse av studien med flere sykluser, med opp til 3 tilleggssykluser med kjemoterapi. Effekten av behandlingsregimet med aprepitant ble opprettholdt gjennom alle syklusene.

I en annen multisenter, randomisert, dobbeltblind, klinisk parallellgruppestudie ble behandlingsregimet med aprepitant sammenliknet med standardbehandling hos 848 pasienter (652 kvinner, 196 menn) som fikk kjemoterapi som inkluderte enhver intravenøs dose av oksaliplatin, karboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotecan, daunorubicin, doksorubicin, cyklofosfamid intravenøst (<1500 mg/m<sup>2</sup>) eller cytarabin intravenøst (>1 g/m<sup>2</sup>). Pasienter som fikk aprepitantregimet fikk kjemoterapi for ulike tumortyper, inkludert 52 % med brystkreft, 21 % med gastrointestinale kreftformer (deriblant kolorektalkreft), 13 % med lungekreft og 6 % med gynekologiske krefttyper. Aprepitantbehandling kombinert med et ondasetron/deksametasonbehandling (se pkt. 4.2) ble sammenliknet med standardbehandling (placebo kombinert med ondasetron 8 mg gitt oralt (to ganger daglig på dag 1 og hver 12. time på dag 2 og 3) i tillegg til deksametason 20 mg gitt oralt på dag 1).

Effekt ble vurdert på basis av følgende primære og sekundære hovedendepunkter: ingen emese i hele perioden (0 til 120 timer etter kjemoterapi), vurdering av sikkerhet og toleranse av aprepitantregimet gitt ved CINV og fullstendig respons (definert som ingen emese og ingen tilleggsbehandling) i hele perioden (0 til 120 timer etter kjemoterapi). Ingen signifikant kvalme i hele perioden (0 til 120 timer etter kjemoterapi) ble i tillegg vurdert som eksploratorisk endepunkt, og som post-hoc analyse i den akutte og forsinkede fasen.

Et sammendrag av de viktigste studieresultatene er vist i tabell 3.

**Tabell 3**  
**Prosentandel pasienter som responderte per behandlingsgruppe og fase i studie 2 – syklus 1**  
**Moderat emetogen kjemoterapi**

	Behandling med aprepitant (N= 425) %	Standard- behandling (N= 406) %	Forskjeller* (95 % CI)	
<b>Fullstendig respons (ingen emese og ingen tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 timer	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 timer	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
<b>Ingen emese (ingen emetiske episoder uavhengig av bruk av tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 timer	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 timer	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
<b>Ingen signifikant kvalme (maksimum VAS &lt;25 mm på en skala 0-100 mm)</b>				
Totalt (0-120 timer)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 timer	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 timer	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

\*Konfidensintervallene ble kalkulert uten justering for kjønn og region, som var inkludert i den primære analysen ved bruk av logistiske modeller.

Selv om resultatene numerisk sett var bedre uavhengig av alder, tumortype og kjønn, var fordelene ved kombinasjonsbehandling med aprepitant i den totale studiepopulasjonen hovedsakelig drevet av resultatene fra pasienter med dårlig kontroll av standardregimet, som blant annet kvinner. Fullstendig respons av aprepitantregimet og standardbehandling ble oppnådd hos henholdsvis 209/324 (65 %) og 161/320 (50 %) av kvinner, og 83/101 (82 %) og 68/87 (78 %) av menn.

#### 1-dags-behandling med IVEMEND 150 mg

I en randomisert, parallell, dobbel-blind, aktiv-kontrollert studie, ble IVEMEND 150 mg (N=1147) sammenlignet med 3 dagers aprepitant behandling (N=1175) med pasienter som fikk HEC regime som inkluderte cisplatin ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). Fosaprepitantbehandlingene 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. Aprepitantbehandlingene bestod 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. Fosaprepitant placebo, aprepitant placebo og deksametason placebo (om kveldene på dag 3 og 4) ble brukt for å opprettholde blinding (se pkt. 4.2),

Effektivitet 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 4.

Tabell 4  
Prosent av pasienter som responderer på HEC etter behandlingsgruppe og fase- syklus 1

Endepunkter*	Fosaprepitant behandling (N =1106) ** %	Aprepitant behandling (N =1134) ** %	Forskjeller† (95 % CI)
<b>Fullstendig respons‡</b>			
<b>I hele perioden§</b>	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 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.

### Pediatrik populasjon

Studier som evaluerer bruk av fosaprepitant hos pediatriske pasienter pågår (se pkt. 4.2 vedrørende informasjon om pediatrik bruk).

## 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 administrasjon av fosaprepitant

Etter en enkelt intravenøs dose fosaprepitant 150 mg gitt som infusjon over 20 minutter til friske frivillige, var gjennomsnittlig AUC<sub>0-∞</sub> 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<sub>d<sub>ss</sub></sub>) 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 [<sup>14</sup>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 [<sup>14</sup>C]-fosaprepitant, ble også sett etter oral dosering av [<sup>14</sup>C]-aprepitant. Etter omdanning av 245,3 mg fosaprepitandimeglumin (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 [<sup>14</sup>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

Farmakokinetikken til fosaprepitant er ikke vurdert i spesielle populasjoner. Det er ikke forventet å være noen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til aprepitant som følge av alder eller kjønn.

*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 (CrCl < 30 ml/min) og til pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) med behov for hemodialyse.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, falt AUC<sub>0-∞</sub> for total aprepitant (ubundet og proteinbundet) med 21 %, og C<sub>maks</sub> falt med 32 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Hos pasienter med ESRD som fikk hemodialyse, falt AUC<sub>0-∞</sub> for total aprepitant med 42 % og C<sub>maks</sub> 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.

#### Sammenheng mellom konsentrasjon og effekt

Fosaprepitant er prodrug til aprepitant. Ved å bruke en svært spesifikk NK<sub>1</sub>-reseptor-indikator, har positronemisjonsstomografi (PET)-studier hos friske unge menn vist at aprepitant gitt oralt trenger inn i hjernen og bindes til NK<sub>1</sub>-reseptorene. Bindingen er avhengig av dose- og plasmakonsentrasjon. Det antas at plasmakonsentrasjonene av aprepitant som oppnås ved 3-dagers behandling med aprepitant gitt oralt, fører til binding til mer enn 95 % av hjernens NK<sub>1</sub>-reseptorer. Forholdet mellom konsentrasjon og effekt er ikke vurdert etter administrasjon av fosaprepitant.

### **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) og reproduksjonstoksisitet. 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 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.

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 reproduksjonstoksisitetsstudier, er begrenset fordi systemisk eksponering av fosaprepitant og aprepitant bare var lik eller endog lavere enn terapeutisk eksponering hos mennesker. I de gjennomførte sikkerhetsfarmakologiske- og toksisitetsstudiene 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.

Hos kaniner forårsaket paravenøs, subkutan og intramuskulær administrering av IVEMEND 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 muskelregenerasjon etter intramuskulær administrering.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Dinatriumedetat (E-386)  
Polysorbat 80 (E-433)  
Laktose, vannfri  
Natriumhydroksid (E-524) (til justering av pH) og/eller  
Saltsyre, fortynnet (E-507) (til justering av pH)

### **6.2 Uforlikeligheter**

IVEMEND er uforlikelig med enhver løsning som inneholder divalente kationer (for eksempel  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ), inklusive Hartmans og Ringerløsninger med laktat. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

Etter rekonstitusjon 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 for rekonstituert og fortynnet legemiddel, 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.

Hvert hetteglass inneholder 150 mg fosaprepitant. 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.

**Merk at tilberedning (volum for uttynning), infusjonshastighet og doser av samtidig behandling ikke er det samme for IVEMEND 150 mg som for IVEMEND 115 mg. Se også pkt. 4.2. for dosering og administrasjonsmåte.**

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.** Snu posen forsiktig 2-3 ganger.

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

Den rekonstituerte oppløsningen har samme utseende som oppløsningsvæsken.

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

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddeson  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Storbritannia

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/437/003/NO

EU/1/07/437/004/NO

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. januar 2008

**10. OPPDATERINGSDATO**

22.12.2011

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