

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fosaprepitant Accord 150 mg pulver till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.  
Vitt till benvitt lyofiliseratpulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

##### Vuxna

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

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

**Tabell 1: Rekommenderad dosering för profylax mot illamående och kräkningar i samband med högemetogen cytostatikabehandling hos vuxna**

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

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

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

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

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

#### Pediatrisk population

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Alternativt behandlingsschema för endagsbehandling med cytostatika*

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

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

|                       | Population                                                               | Dag 1                                                                                                                                             |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fosaprepitant Accord* | Pediatrika patienter 12 år och äldre                                     | 150 mg intravenöst                                                                                                                                |
|                       | Pediatrika patienter 2 till yngre än 15 år                               | 4 mg/kg intravenöst<br>Maxdos 150 mg                                                                                                              |
|                       | Pediatrika patienter 6 månader till yngre än 2 år, kroppsvikt minst 6 kg | 5 mg/kg intravenöst<br>Maxdos 150 mg                                                                                                              |
| Dexametason**         | Alla pediatrika patienter                                                | Om en kortikosteroid såsom dexametason administreras samtidigt, administrera 50 % av den rekommenderade dosen för kortikosteroiden på dag 1 och 2 |

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

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

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

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

#### Allmänt

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

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

#### Särskilda patientgrupper

##### Äldre (≥65 år)

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

##### Kön

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

##### Nedsatt njurfunktion

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

##### Nedsatt leverfunktion

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

#### Administreringssätt

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning

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

#### CYP3A4-interaktioner

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

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

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

#### Samtidig administrering av hormonella antikonceptionsmedel

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

#### Överkänslighetsreaktioner

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

#### Administrering och reaktioner vid infusionsstället

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

#### Natrium

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

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

Vid intravenös administrering omvandlas fosaprepitant snabbt till aprepitant.

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

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

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

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

##### CYP3A4-hämning

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

##### Kortikosteroider

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

##### Cytostatika

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

##### Immunosuppressiva läkemedel

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

##### Midazolam

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

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

#### *Diltiazem*

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

#### *Induktion*

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

#### *Warfarin*

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

#### *Hormonella antikonnptionsmedel*

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

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

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

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

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

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

### *Diltiazem*

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

### *Pediatrisk population*

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

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

### *Preventivmetoder för män och kvinnor*

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

### *Graviditet*

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

### *Amning*

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

### *Fertilitet*

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

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

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

## **4.8 Biverkningar**

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

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

### *Oralt aprepitant*

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

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

#### Biverkningstabell -aprepitant

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

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

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

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

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

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

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

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

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

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

#### Icke-CINV studier

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

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

#### Fosaprepitant

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

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

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

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

#### Biverkningstabell - fosaprepitant

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

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

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

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

Vid överdosering ska fosaprepitant sättas ut och symtomatisk terapi ges samt övervakning ske. Framkallning av kräkning med hjälp av läkemedel kan vara verkningslöst pga. aprepitant antiemetiska effekt.

Aprepitant är inte dialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Fosaprepitant är en prodrug av aprepitant, som vid intravenös administrering snabbt omvandlas till aprepitant (se avsnitt 5.2). Fosaprepitants bidragande effekt på den totala antiemetiska effekten har inte fullt ut karaktäriserats, men en kortvarig effekt under den initiala fasen kan inte uteslutas. Aprepitant är en selektiv antagonist med hög affinitet till humana substans P neurokinin-1-(NK<sub>1</sub>) -receptorer. Den farmakologiska effekten hos fosaprepitant hänförs till aprepitant.

Behandlingsschema för endagsbehandling med fosaprepitant hos vuxna

#### Högemetogen cytostatikabehandling (HEC)

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

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

Effekten baserades på utvärderingen av följande sammansatta mått: fullständigt svar i både totala och fördröjda faser och ingen emesis i den totala fasen. Fosaprepitant Accord 150 mg visades vara icke överlägsen 3-dagarsbehandlingen med aprepitant. En sammanfattning av de primära och sekundära effektmåtten visas i tabell 7.

| Tabell 7                                                                                                                                            |                                               |                                           |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
| Procent av vuxna patienter som fick högemetogen cytostatikabehandling, med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas – Behandlingscykel 1 |                                               |                                           |                                    |
| EFFEKTMAÅTT*                                                                                                                                        | Fosaprepitantbehandling<br>(N = 1106) **<br>% | Aprepitantbehandling<br>(N = 1134)**<br>% | Skillnad <sup>†</sup><br>(95 % KI) |
| <b>Fullständigt svar<sup>‡</sup></b>                                                                                                                |                                               |                                           |                                    |
| <b>Totalt<sup>§</sup></b>                                                                                                                           | 71,9                                          | 72,3                                      | -0,4 (-4,1; 3,3)                   |
| Fördröjd fas <sup>§§</sup>                                                                                                                          | 74,3                                          | 74,2                                      | 0,1(-3,5; 3,7)                     |
| Ingen emesis                                                                                                                                        |                                               |                                           |                                    |
| Totalt <sup>§</sup>                                                                                                                                 | 72,9                                          | 74,6                                      | -1,7 (-5,3; 2,0)                   |

\*Primärt effektmått anges i fet stil.

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

†Skillnad och konfidensintervall (KI) beräknades med metod föreslagen av Miettinen and Nurminen och med justering för kön.

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

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

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

### Måttligt emetogen cytostatikabehandling (MEC)

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

Tabell 8

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

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

\*Primärt effektmått anges i fet stil.

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

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

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

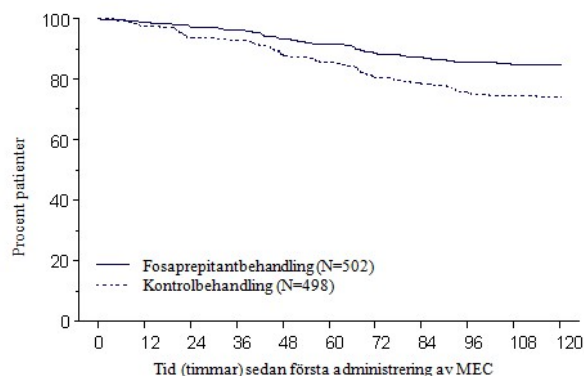
§Totalt = 0 till 120 timmar efter insättning av cytostatikabehandling.

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

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

Figur 1

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



### Pediatrisk population

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

#### Pediatriska patienter som fått endagsbehandling med fosaprepitant

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

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

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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

### Aprepitant efter administrering av fosaprepitant

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

#### Distribution

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

#### Metabolism

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

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

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

#### Eliminering

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

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

#### Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

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

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

Hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning minskade  $AUC_{0-\infty}$  för totalt aprepitant (obundet och proteinbundet) med 21 % och  $C_{max}$  minskade med 32 % jämfört med friska personer. Hos patienter med ESRD som genomgick hemodialys minskade  $AUC_{0-\infty}$  för totalt aprepitant med 42 % och  $C_{max}$  minskade med 32 %. På grund av små minskningar i proteinbindningsgraden av aprepitant hos patienter med njursjukdom, påverkades AUC av farmakologiskt aktivt obundet aprepitant inte signifikant jämfört med hos friska personer. Hemodialys utförd 4 eller 48 timmar efter dosering hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för aprepitant; mindre än 0,2 % av dosen återfanns i dialysatet.

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

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

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

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

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

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

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

|                              |         |        |      |     |     |      |
|------------------------------|---------|--------|------|-----|-----|------|
| 6 månader –<br>< 2 års ålder | 5 mg/kg | 30 484 | 3191 | 522 | 112 | 24,4 |
|------------------------------|---------|--------|------|-----|-----|------|

NR = Ej rapporterad (Not Reported)

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

#### Förhållande mellan koncentration och effekt

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

## **5.2 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

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

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat (E386)  
Polysorbat 80 (E433)  
Vattenfritt laktos  
Natriumhydroxid (E5249 (för pH justering) och/eller  
Saltsyra koncentrat (E507) (för pH justering)

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

### 6.3 Hållbarhet

3 år

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

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

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C)  
Förvaringsanvisningar efter upplösning och spädning av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Fosaprepitant Accord måste rekonstitueras och sedan spädas före administrering.

Beredning av Fosaprepitant Accord 150 mg inför intravenös administrering:

1. Injicera 5 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, i injektionsflaskan. För att förhindra skumbildning, säkerställ att natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, injiceras längs injektionsflaskans sidvägg. Snurra försiktigt injektionsflaskan. Undvik skakning och forcerad injicering av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion.
2. Förbered en infusionspåse fylld med **145 ml** natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, (exempelvis genom att avlägsna 105 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %))

avsedd för injektion från en infusionspåse med 250 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion).

3. Drag upp hela volymen från injektionsflaskan och överför denna till infusionspåsen med 145 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, **vilket ger en totalvolym på 150 ml och en slutkoncentration av 1 mg/ml**. Vänd varsamt på infusionspåsen 2 - 3 gånger.
4. Bestäm volymen som ska administreras från den förberedda infusionspåsen baserat på den rekommenderade dosen (se avsnitt 4.2).

#### Vuxna

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

#### Pediatrika patienter

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

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

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

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

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

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

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

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

55765

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

2018-04-25/2023-01-17

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

2023-04-14