IVEMEND®

MSD

Pulver till infusionsvätska, lösning 150 mg
(Vitt till benvitt amorft pulver)

Antiemetika

Aktiv substans:
Fosaprepitant

ATC-kod:
A04AD12

Läkemedel från MSD omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 03/2024

Indikationer

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

IVEMEND 150 mg ges som en del av en kombinationsbehandling (se avsnitt Dosering).

Kontraindikationer

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

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

Dosering

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 Hållbarhet, förvaring och hantering). IVEMEND ska administreras tillsammans med en kortikosteroid och en 5-HT_3-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**
IVEMEND	150 mg intravenöst	ingen	ingen	ingen
Dexametason	12 mg oralt	8 mg oralt	**8 mg oralt två ggr dagligen**	**8 mg oralt två ggr dagligen**
5-HT_3-antagonister	Standarddos av 5-HT_3-antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT_3-antagonisten	ingen	ingen	ingen

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

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

	Dag 1
IVEMEND	150 mg intravenöst
Dexametason	12 mg oralt
5-HT_3-antagonister	Standarddos av 5-HT_3-antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT_3-antagonisten

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

Pediatrisk population

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

I tabell 3 visas det rekommenderade doseringsschemat för IVEMEND, som ska administreras med en 5-HT_3-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 flerdagarsbehandlingsschema. 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 cytostatikabehandlingar, en eller flera dagar lång
Till pediatriska patienter som får HEC eller MEC administrerat enligt behandlingsschema för endags- eller flerdagarsbehandling, administrera IVEMEND som en intravenös infusion via en central venkateter dag 1, 2 och 3. EMEND kapslar eller EMEND oral suspension kan användas på dag 2 och 3 istället för IVEMEND, vilket visas i tabell 3. Se produktresumé (SmPC) för EMEND kapslar eller EMEND 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 pediatriska patienter

	Population	**Dag 1**	**Dag 2**	**Dag 3**
IVEMEND*	Pediatriska patienter 12 år och äldre	115 mg intravenöst	80 mg intravenöst ELLER 80 mg oralt (EMEND kapslar)	80 mg intravenöst ELLER 80 mg oralt (EMEND kapslar)
	Pediatriska patienter 6 månader till yngre än 12 år, kroppsvikt minst 6 kg	3 mg/kg intravenöst Maxdos 115 mg	2 mg/kg intravenöst ELLER 2 mg/kg oralt (EMEND oral suspension) Maxdos 80 mg	2 mg/kg intravenöst ELLER 2 mg/kg oralt (EMEND oral suspension) Maxdos 80 mg
Dexametason**	Alla pediatriska 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_3-antagonist	Alla pediatriska patienter	Se produktresumén för den valda 5-HT_3-antagonisten för den rekommenderade doseringen		

* För pediatriska patienter 12 år eller äldre, administrera IVEMEND intravenöst under 30 minuter och avsluta infusionen cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling. För pediatriska patienter under 12 år, administrera IVEMEND 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 pediatriska patienter som får daglig HEC eller MEC, kan IVEMEND 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 pediatriska patienter

	Population	**Dag 1**
		150 mg

IVEMEND*	Pediatriska patienter 12 år och äldre	intravenöst
	Pediatriska patienter 2 år till yngre än 12 år	4 mg/kg intravenöst Maxdos 150 mg
	Pediatriska patienter 6 månader till yngre än 2 år, kroppsvikt minst 6 kg	5 mg/kg intravenöst Maxdos 150 mg
Dexametason**	Alla pediatriska patienter	Om en kortikosteroid såsom dexametason administreras samtidigt, administrera 50 % av den rekommenderade dosen för kortikosteroiden på dag 1 och 2
5-HT_3-antagonist	Alla pediatriska patienter	Se produktresumé för den valda 5-HT_3-antagonisten för den rekommenderade doseringen

* För pediatriska patienter 12 år eller äldre, administrera IVEMEND intravenöst under 30 minuter och avsluta infusionen cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling. För pediatriska patienter under 12 år, administrera IVEMEND 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 IVEMEND hos spädbarn yngre än 6 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Allmänt

Effektdata för kombination med andra kortikosteroider och 5-HT_3-antagonister är begränsade. För ytterligare information om samtidig administrering med kortikosteroider, se avsnitt Interaktioner.

För 5-HT_3-antagonister som administreras samtidigt hänvisas till produktresuméerna för dessa läkemedel.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥65 år)

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

Kön

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

Nedsatt njurfunktion

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

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. IVEMEND ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Administreringssätt
IVEMEND 150 mg ska administreras intravenöst och ska inte ges intramuskulärt eller subkutant. Intravenös administrering hos vuxna sker genom intravenös infusion som helst pågår i 20-30 minuter. Intravenös administrering till pediatriska 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 Hållbarhet, förvaring och hantering). Administrera inte IVEMEND som en bolusinjektion eller som ospädd lösning.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering, finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Patienter med måttlig till svår leverfunktions-nedsättning
Data för patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning är begränsade och data för patienter med svår leverfunktionsnedsättning saknas. IVEMEND ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

CYP3A4-interaktioner
IVEMEND 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 Interaktioner). 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 Interaktioner).

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 Interaktioner).

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 IVEMEND (se avsnitt Biverkningar). 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.

IVEMEND bör inte ges som en bolusinjektion, utan bör alltid spädas och ges som en långsam intravenös infusion (se avsnitt Dosering). IVEMEND bör inte ges intramuskulärt eller subkutant (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Om tecken eller symtom av lokal irritation uppträder bör injektion eller infusion avslutas och påbörjas i en annan ven.

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

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 efter administrering av intravenöst fosaprepitant kommer sannolikt att uppstå för aktiva substanser som interagerar med oral 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 IVEMEND med andra läkemedel till pediatriska patienter på data från studier med fosaprepitant och aprepitant hos vuxna. När ett behandlingsschema används som innebär att IVEMEND och EMEND kombineras, ta stöd av avsnitt Interaktioner i produktresumén (SmPC) för EMEND kapslar eller EMEND oral suspension.

Följande information hämtades från studier utförda med oralt aprepitant och studier utförda med intravenös enkeldos av fosaprepitant administrerat samtidigt 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 Kontraindikationer). 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 Varningar och försiktighet).

Kortikosteroider

Dexametason: Vid samtidig administrering med fosaprepitant bör den orala dosen dexametason minskas med cirka 50 % (se avsnitt Dosering). 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 IVEMEND 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 Varningar och försiktighet). 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 immunosuppressiva läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. ciklosporin, takrolimus, everolimus och sirolimus). Med anledning av den ökade exponeringens korta varaktighet är dosreduktion av immunosuppressiva läkemedel baserat på monitorering av terapeutisk dos inte rekommenderad på dagen för eller dagen efter administrering av IVEMEND.

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 IVEMEND.

Diltiazem
Interaktionsstudier av fosaprepitant 150 mg och diltiazem har inte utförts. Följande studie med 100 mg fosaprepitant bör dock övervägas vid användning av IVEMEND 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. IVEMEND 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 aprepitantdosen 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 iakttas när warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin och andra aktiva substanser som man vet metaboliseras av CYP2C9 vid samtidig administrering med IVEMEND.

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

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

5 HT_3-antagonister
Interaktionsstudier med fosaprepitant 150 mg och 5 HT_3-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 IVEMEND 150 mg och 5 HT_3-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, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och proteashämmare) bör inledas försiktigt då kombinationen förväntas resultera i flerfaldigt ökade plasmakoncentrationer av aprepitant (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 IVEMEND 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.

Graviditet

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 Varningar och försiktighet och Interaktioner).

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 Prekliniska uppgifter). De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okända. IVEMEND 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 IVEMEND.

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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Olika formuleringar av fosaprepitant har i kliniska studier administrerats till totalt 2 687 vuxna, inklusive 371 friska frivilliga och 2 084 patienter samt till 299 barn och ungdomar med illamående och kräkningar inducerade av cytostatika (CINV). Eftersom fosaprepitant omvandlas till aprepitant förväntas de biverkning ar som associeras med aprepitant även uppträda med fosaprepitant. Säkerhetsprofilen för aprepitant utvärderades hos cirka 6 500 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 pediatriska patienter som behandlats med aprepitant jämfört med kontrollbehandling var hicka (3,3 % mot 0,0 %) och rodnad (1,1 % mot 0,0 %) under behandling med cytostatika.

Biverkningstabell - aprepitant

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

Frekvenskategorierna som anges i tabellen är baserade på studier hos vuxna; de observerade frekvenserna i de pediatriska 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 pediatriska studierna.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) 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, bröstkorg och mediastinum	hicka	vanliga
	orofaryngeal smärta, nysning, hosta, baksnuva, svalgirritation	sällsynta
Mag-tarmkanalen	förstoppning, dyspepsi	vanliga
	rapning, illamående*, kräkning*, gastroesofagal refluxsjukdom, buksmärta, muntorrhet, flatulens	mindre vanliga
	perforerande sår i tolvfingertarmen, stomatit, bukspänning, hård avföring, neutropen kolit	sällsynta
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, viktminskning, minskat neutrofilantal, glukos i urinen, ökad urinproduktion	sällsynta

*Illamående och kräkning 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 1 169 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, insomnia, 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 1 143 patienter som fick endagsbehandling med IVEMEND 150 mg jämfört med 1 169 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 IVEMEND 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 pediatriska patienter (i åldern 6 månader till 17 år) som antingen fått HEC eller MEC samt en enkeldos av IVEMEND vid eller över den rekommenderade dosen för en endagsbehandling.

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

Säkerhetsprofilen för fosaprepitant hos vuxna och pediatriska 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 pediatriska 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 pediatriska studierna.
Reaktioner vid infusionsstället (infusion site reactions, ISR) har rapporterats vid användning av IVEMEND (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Tabell 6: Tabell över biverkningar – fosaprepitant

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
Blodkärl	blodvallningar, tromboflebit (överv ägande 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, eryte m, 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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

Aprepitant är inte dialyserbart.

Farmakodynamik

Fosaprepitant är en prodrug av aprepitant, som vid intravenös administrering snabbt omvandlas till aprepitant (se avsnitt Farmakokinetik). 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_1)-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 IVEMEND 150 mg (N=1147) med en 3-dagarsbehandling med aprepitant (N=1175) hos vuxna patienter som fick HEC inkluderande cisplatin (≥ 70 mg/m^2). 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 Dosering). 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_3-antagonist.

Effekten baserades på utvärderingen av följande sammansatta mått: fullständigt svar i både totala och fördröjda faser och ingen emesis i den totala fasen. IVEMEND 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

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

*Primärt effektmått anges i fet stil.

**N: Antal 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 IVEMEND 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 effektmåtten 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 fickmåttligt emetogen cytostatikabehandling, med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas

EFFEKTMÅTT*	Fosaprepitant-behandling (N =502) ** %	Kontroll-behandling (N =498) ** %	P-värde
Fullständigt svar†			
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.

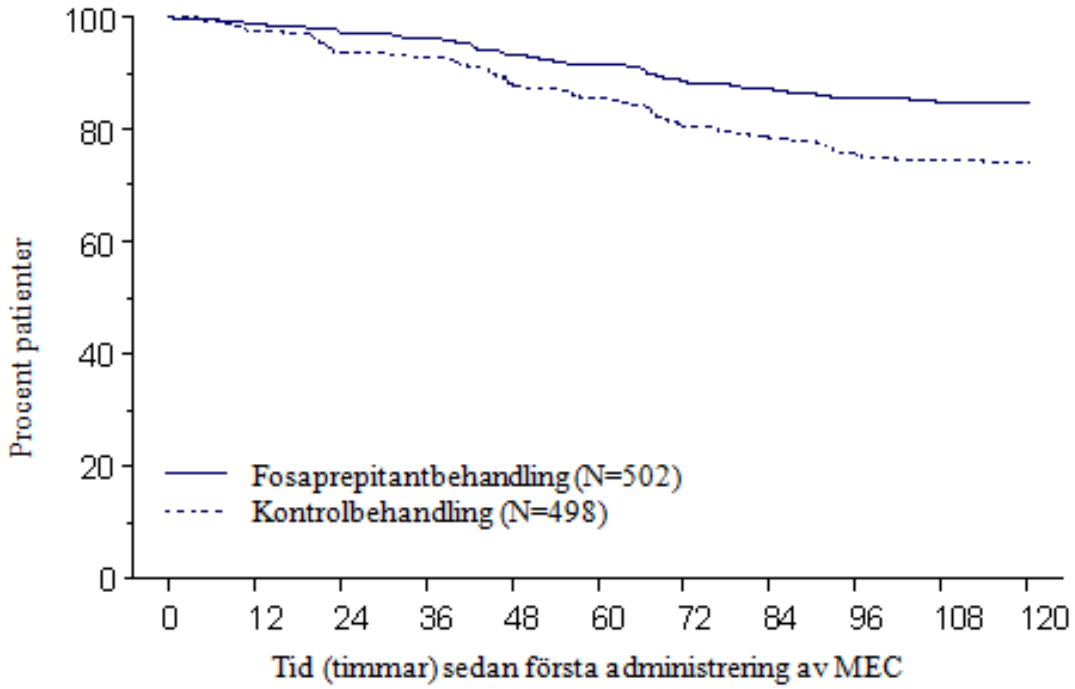
‡Fördröjd fas = 25 till 120 timmar efter insättning av cytostatikabehandling.

§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 endagbehandlingsschema (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 behandlingschemat 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 EMEND kapslar och EMEND pulver till oral suspension för fullständig klinisk information om studier utförda med oral aprepitant.

Farmakokinetik

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 µg x h/ml och den genomsnittliga maximala aprepitantkoncentrationen var 4,01 µg/ml.

Distribution
Aprepitant binds i hög grad till plasmaproteiner, i genomsnitt 97 %. Den genomsnittliga distributionsvolym en vid steady state (Vd_{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 fosapreptitant snabb och nästan fullständig omvandling till aprepitant i S9-substrat från andra vävnader från människa, inklusive njurar, lunga och ileum. Det verkar således som om omvandlingen av fosaprepitant till aprepitant kan uppstå i ett flertal vävnader. Hos människa omvandlades intravenöst administrerat fosaprepitant snabbt till aprepitant inom 30 minuter efter avslutad infusion.

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

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

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

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

Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper
Leverfunktionsnedsättning: Då fosaprepitant metaboliseras i en mängd olika vävnader förutom levern, förväntas inte leverfunktionsnedsättning förändra omvandlingen av fosaprepitant till aprepitant. Mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass A) påverkar inte farmakokinetiken för aprepitant i kliniskt relevant utsträckning. Dosjustering är inte nödvändigt för patienter med mild leverfunktionsnedsättning.

Baserat på tillgängliga data kan slutsatser inte dras rörande påverkan av måttlig leverfunktionsnedsättning på farmakokinetiken för aprepitant (Child-Pugh-klass B). Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data från patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass C).

Njurfunktionsnedsättning: En 240 mg enkeldos av oralt aprepitant administrerades till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (CrCl<30 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.

Pediatrisk 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 pediatriska patienter (i åldern 6 månader till 17 år).

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

Population	3 dagar med doseringen iv/iv/iv	$AUC_{0-24\ h.}$ (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 – 17 års ålder	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2 475	454	424	417
6 – < 12 års ålder	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25 901	2 719	518	438	418
2 – < 6 års ålder		20 568	2 335	336	248	232
6 månader – < 2 års ålder		16 979	1 916	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 pediatriska 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 pediatriska patienter (i åldern 12 till 17 år).

Tabell 10: Farmakokinetiska parametrar för aprepitant efter endagsbehandling med intravenöst fosaprepitant hos pediatriska 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	3 500	735	NR*	NR*
6 – < 12 års ålder	4 mg/kg	35 766	3 637	746	227	69,2
2 – < 6 års ålder		28 655	3 150	494	108	23,5
6 månader – < 2 års ålder	5 mg/kg	30 484	3 191	522	112	24,4

*NR = Ej rapporterad (Not Reported)

En populationsfarmakokinetisk analys av aprepitant hos pediatriska 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_1-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_1 receptorer på ≥ 100 % vid T_{max} och 24 timmar, ≥ 97 % vid 48 timmar och mellan 41 % och 75 % vid 120 timmar efter dosering. Inbindning till hjärnans NK_1 receptorer, i denna studie, korrelerar väl med plasmakoncentrationer av aprepitant.

Prekliniska uppgifter

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 vuxna människor. I säkerhetsfarmakologiska studier och toxicitetsstudier med upprepad dos på hundar, var C_{max} för fosaprepitant och AUC för aprepitant upp till 3 gånger respektive 40 gånger högre än kliniska värden.

I en toxicitetsstudie på juvenila hundar som behandlats med fosaprepitant från postnatal dag 14 till dag 42, kunde en minskad testikelvikt och storlek på Leydigceller ses hos hanar vid 6 mg/kg kroppsvikt/dag. En ökad livmodervikt, hypertrofi av livmoder och livmoderhals samt ödem i vaginala vävnader kunde ses hos honor från 4 mg/kg kroppsvikt/dag. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor som behandlats med aprepitant från postnatal dag 10 till dag 63, noterades en för tidig vaginal öppning hos honor från 250 mg/kg kroppsvikt administrerat 2 gånger dagligen och försenad förhudsseparation ses hos hanar från 10 mg/kg kroppsvikt administrerat 2 gånger dagligen. Det fanns inga behandlingsrelaterade effekter på parning, fertilitet, embryonal överlevnad eller fosteröverlevnad och inga patologiska förändringar i reproduktionsorganen. Det 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 kärltoxicitet och hemolys vid koncentrationer under 1 mg/ml och högre, beroende på formuleringen. Tecken på hemolys sågs även hos tvättade blodceller från människa med icke-kommersiella formuleringar vid fosaprepitantkoncentrationer på 2,3 mg/ml och högre. Tester på helblod från människa var dock negativa. Ingen hemolys sågs med den kommersiella formuleringen vid fosaprepitantkoncentrationer upp till 1 mg/ml i helblod och i tvättade erytrocyter 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.

Innehåll

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 Hållbarhet, förvaring och Hantering - Särskilda anvisningar för destruktion).

Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat (E386)
Polysorbat 80 (E433)
Laktos, vattenfri
Natriumhydroxid (E524) (för justering av pH) och/eller
Saltsyra, utspädd (E507) (för justering av pH)

Blandbarhet

IVEMEND är inkompatibelt med alla lösningar som innehåller divalenta katjoner (t.ex. Ca^{2+}, Mg^{2+}), inklusive Hartmanns lösning och Ringer-laktat lösning. Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering - Särskilda anvisningar för destruktion.

Miljöpåverkan

Fosaprepitant

Miljörisk: Användning av fosaprepitant har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Fosaprepitant är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Fosaprepitant har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A^{*}10^{9*}(100-R))/(365^{*}P^{*}V^{*}D^{*}100) = 1.37^{*}10^{-6*}A(100-R)$

PEC = 0.00003 µg/L

Where:
A = 0.2 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, IQVIA) (Ref. I)
R = 0 % removal rate (worst case assumption)
P = number of inhabitants in Sweden = $10 * 10^6$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Fosaprepitant is a pro-drug of aprepitant and is rapidly converted to aprepitant in the body. Therefore, this environment risk assessment considers the environmental fate and effects of the active moiety, aprepitant.

Due to the low solubility of aprepitant, tests were conducted using solvent and solvent control (approx. 0.55 mg/L in aqueous solution).

Algae, green algae (Pseudokirchneriella subcapitata) OECD 201 (Ref. III):
EC_{50} 72 hr (growth; yield) > 0.184 mg/L; no toxicity up to the limit of solubility
NOEC 72 hr (growth; yield) = 0.184 mg/L; no toxicity up to the limit of solubility

Crustacean, water flea (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC_{50} 48 h (mortality) > 0.345 mg/L; no toxicity up to limit of solubility (OECD 202)
(Ref. IV)

Chronic toxicity
21 day NOEC (growth) = 0.018 mg/L (OECD 211) (Ref. V)

Fish, Fathead minnow (Pimephales promelas):
Acute toxicity
LC_{50} 96 h (mortality) > 0.462 mg/L (OECD 203) no toxicity up to limit of solubility (Ref.VI)

Chronic toxicity
33 day NOEC (dry weight) = 0.195 mg/L (OECD 210) no toxicity up to the limit of solubility (Ref. VII)

PNEC = 1.8 µg/L based on the chronic NOEC for the most sensitive species *(D. magna)* divided by an assessment factor of 10, per the Guidance.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.00003/1.8 = 0.000015, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of fosaprepitant has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Biodegradation in sludge:
Test results 50% degradation in 66 days based on CO_2 evolution (not rapidly degradable) (OECD 314) (Ref. VIII)

Justification of chosen degradation phrase:
Based on the data presented above, the phrase, “Fosaprepitant is potentially persistent” is chosen.

Bioaccumulation
Bioconcentration Factor (BCF), bluegill sunfish, (Lepomis macrochirus)(OECD 305)
Steady state BCF (whole fish) range: 39.2 - 47.9 (Ref.IX)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since measured BCF range < 500, the substance has low potential for bioaccumulation.

References

I. Data from IQVIA ”Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2023 (data 2022)”.
II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
III. Smithers Viscient AG, 2011. "Aprepitant: Growth Inhibition Test with *Pseudokirchneriella subcapitata* (syn. *Selenastrum capricornutum)* under Static Conditions, Following OECD Guideline 201," Study No. 1115.005.430, SV, Horn, Switzerland, 6 June 2011.
IV. Toxikon Corporation 2003. "Aprepitant: Acute Toxicity to the Water Flea, *Daphnia magna,* Under Static Conditions," Study No., 03J0004a, TOX, Jupiter, FL, USA 10 November 2003.
V. Smithers Viscient AG, 2011. "Aprepitant: Full Life Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna,* Under Static Renewal Conditions, Following OECD Guideline #211," Study No. 1115.005.230, SV, Horn, Switzerland, 29 June 2011.
VI. Toxikon Corporation 2003. "Aprepitant: Acute Toxicity to Fathead Minnow, *Pimephales promelas,* Under Static Conditions," Study No., 03J0004b, TOX, Jupiter, FL, USA 6 November 2003.
VII. Smithers Viscient AG, 2011. "Aprepitant: Early life-stage toxicity test with fathead minnow *(Pimephales promelas)* Following OECD Guideline #210," Study No. 1115.005.122, SV, Horn, Switzerland, 27 October 2011.
VIII. Smithers Viscient AG 2011. "Aprepitant: Determination of the Biodegradability in Activated Sludge Based on Procedures of OECD Method 314," Study No., 1115.005.791, SV, Horn, Switzerland 28 January 2011.
IX. Smithers Viscient AG, 2011. "Aprepitant: Flow-through Bioconcentration Study with Bluegill Sunfish *(Lepomis macrochirus),*" Study No. 1115.005.135, SV, Horn, Switzerland, 18 November 2011.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
2 år.

Efter lösning och spädning, har kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning visats för 24 timmar vid 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 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Förvaringsanvisningar efter upplösning och spädning av läkemedlet finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Särskilda anvisningar för destruktion
IVEMEND måste rekonstitueras och sedan spädas före administrering.

Beredning av IVEMEND 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 Dosering).

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

   Pediatriska patienter
   Till patienter som är 12 år och äldre beräknas volymen som ska administreras enligt följande:
   - Volymen som ska administreras (ml) motsvarar den rekommenderade dosen (mg)

   Till patienter som är 6 månader till yngre än 12 år beräknas volymen som ska administreras enligt följande:
   - Volym som ska administreras (ml) = rekommenderad dos (mg/kg) x vikt (kg)
     - **Observera: Överskrid inte maxdoser (se avsnitt Dosering).**

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.

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.

Kasta all överbliven lösning och avfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Detta läkemedel får inte rekonstitueras eller blandas med lösningar för vilka fysikalisk och kemisk stabilitet inte har fastställts (se avsnitt Blandbarhet).

Förpackningsinformation

Pulver till infusionsvätska, lösning 150 mg Vitt till benvitt amorft pulver
1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare