

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

IVEMEND® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält Fosaprepitant-Dimeglumin entsprechend 150 mg Fosaprepitant, das entspricht 130,5 mg Aprepitant. Nach Rekonstitution und Verdünnung enthält 1 ml Lösung 1 mg Fosaprepitant (1 mg/ml) (siehe Abschnitt 6.6).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Weißes bis gebrochen weißes, amorphes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Prävention akuter und verzögerter Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener, auf Cisplatin basierender Chemotherapie bei Erwachsenen.

Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen.

IVEMEND 150 mg wird als Teil einer Kombinationstherapie gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg **als 20- bis 30-minütige Infusion** ungefähr 30 Minuten vor der Chemotherapie an Tag 1 (siehe Abschnitt 6.6). IVEMEND muss in Verbindung mit einem Kortikosteroid und einem 5-HT₃-Antagonisten, wie in den folgenden Tabellen angegeben, gegeben werden.

Folgendes Therapieschema wird zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei emetogener Chemotherapie empfohlen:

Siehe oben stehende Tabellen.

Die Datenlage zur Wirksamkeit in Kombination mit anderen Kortikosteroiden und 5-HT₃-Antagonisten ist begrenzt. Weitere Informationen zur Anwendung in Kombination mit Kortikosteroiden siehe Abschnitt 4.5.

Beachten Sie die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des gleichzeitig verwendeten 5-HT₃-Antagonisten.

Besondere Patientengruppen**Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)**

Für ältere Menschen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Geschlecht

Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder für Dialysepatienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium ist keine

Therapieschema bei hoch emetogener Chemotherapie:

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
IVEMEND	150 mg intravenös	nichts	nichts	nichts
Dexamethason	12 mg oral	8 mg oral	8 mg oral/ 2 × tägl.	8 mg oral/ 2 × tägl.
5-HT ₃ -Antagonist	5-HT ₃ -Antagonist in Standarddosierung. Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation des gewählten 5-HT ₃ -Antagonisten	nichts	nichts	nichts

Dexamethason sollte 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 sowie morgens an den Tagen 2 bis 4 gegeben werden. Dexamethason sollte auch an den Abenden der Tage 3 und 4 gegeben werden. Die Dosis von Dexamethason berücksichtigt die Wechselwirkungen des Wirkstoffs.

Therapieschema bei moderat emetogener Chemotherapie:

	Tag 1
IVEMEND	150 mg intravenös
Dexamethason	12 mg oral
5-HT ₃ -Antagonist	5-HT ₃ -Antagonist in Standarddosierung. Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation des gewählten 5-HT ₃ -Antagonisten

Dexamethason sollte 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 gegeben werden. Die Dosis von Dexamethason berücksichtigt die Wechselwirkungen des Wirkstoffs.

Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es stehen begrenzte Daten für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und keine Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zur Verfügung. IVEMEND sollte bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von IVEMEND bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

IVEMEND 150 mg muss intravenös gegeben werden und darf nicht intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Die intravenöse Anwendung findet vorzugsweise durch eine laufende intravenöse Infusion über 20 bis 30 Minuten statt (siehe Abschnitt 6.6). Geben Sie IVEMEND nicht als Bolusinjektion oder als unverdünnte Lösung.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen Polysorbat 80 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungPatienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung

Es stehen begrenzte Daten für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung und keine

Daten für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung zur Verfügung. Bei Anwendung von IVEMEND bei diesen Patienten wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A4-Wechselwirkungen

IVEMEND darf nur mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit Wirkstoffen behandelt werden, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus muss eine gleichzeitige Anwendung mit Irinotecan mit besonderer Vorsicht angegangen werden, da diese Kombination zu erhöhter Toxizität führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Fosaprepitant mit Mutterkornalkaloid-Derivaten, die CYP3A4-Substrate sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe führen. Daher ist wegen des möglichen Risikos der Mutterkornalkaloid-bezogenen Toxizität Vorsicht angeraten.

Die gleichzeitige Anwendung von Fosaprepitant und Wirkstoffen, welche die CYP3A4-Aktivität stark induzieren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital), sollte vermieden werden, da die Kombination zu einer Reduktion der Plasmakonzentrationen von Aprepitant führen kann (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Fosaprepitant und pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, wird nicht empfohlen.

Eine gleichzeitige Anwendung von Fosaprepitant mit Wirkstoffen, die die CYP3A4-Aktivität inhibieren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon sowie Proteaseinhibitoren), muss mit Vorsicht durchgeführt werden, da durch die Kombination

erhöhte Plasmakonzentrationen von Aprepitant zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Warfarin (CYP2C9-Substrat)

Die gleichzeitige Anwendung von Aprepitant zum Einnehmen mit Warfarin führt zu einer Verminderung der Prothrombinzeit, als „*International Normalized Ratio*“ (INR) angegeben. Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin müssen während der 14 Tage nach der Therapie mit Fosaprepitant hinsichtlich der INR engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit hormonalen Kontrazeptiva

Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach der Anwendung von Fosaprepitant vermindert sein. Daher sollten während der Behandlung mit Fosaprepitant sowie noch 2 Monate nach der Anwendung von Fosaprepitant alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Einzelfälle von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp mit Flush, Erythem und Dyspnoe während der Infusion von Fosaprepitant wurden berichtet. Diese Überempfindlichkeitsreaktionen waren gewöhnlich nach Abbruch der Infusion sowie Einleitung einer geeigneten Therapie reversibel. Es wird nicht empfohlen, die Infusion bei Patienten, die eine Überempfindlichkeitsreaktion entwickelt haben, wieder aufzunehmen.

Beschwerden durch die Anwendung und an der Infusionsstelle

IVEMEND darf nicht als Bolusinjektion gegeben werden, sondern muss immer verdünnt und als langsame intravenöse Infusion gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2). IVEMEND darf nicht intramuskulär oder subkutan gegeben werden (siehe Abschnitt 5.3). Eine leichte Thrombose an der Injektionsstelle wurde bei höheren Dosen beobachtet. Beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer lokalen Irritation muss die Injektion oder Infusion beendet und an einer anderen Vene fortgesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fosaprepitant wird bei intravenöser Anwendung rasch zu Aprepitant umgewandelt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln nach Anwendung von Fosaprepitant treten vermutlich mit den Wirkstoffen auf, die auch mit Aprepitant zum Einnehmen interagieren. Folgende Informationen stammen von Studien mit Aprepitant zum Einnehmen und Studien mit intravenösem Fosaprepitant und Dexamethason, Midazolam oder Diltiazem.

Fosaprepitant 150 mg ist, als Einzeldosis gegeben, ein schwacher Inhibitor von CYP3A4. Fosaprepitant scheint nicht mit dem P-Glykoproteintransporter zu interagieren, wie durch das Fehlen einer Wechselwirkung von Aprepitant zum Einnehmen mit Digoxin gezeigt wurde. Es wird angenommen, dass Fosaprepitant eine geringere

oder keine größere Induktion von CYP2C9, CYP3A4 und der Glukuronidierung verursacht als die bei einer Gabe von Aprepitant zum Einnehmen verursachte Induktion. Daten hinsichtlich der Wirkung auf CYP2C8 und CYP2C19 stehen aus.

Wirkung von Fosaprepitant auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

CYP3A4-Hemmung

Durch die moderate CYP3A4-Hemmung kann die Fosaprepitant-150-mg-Einzeldosis die Plasmakonzentrationen anderer, über CYP3A4 metabolisierter, gleichzeitig angewendeter Wirkstoffe vorübergehend erhöhen. Die Gesamtexposition angewendeter CYP3A4-Substrate kann bis zum 2-Fachen an den Tagen 1 und 2 nach gleichzeitiger Anwendung mit einer Einzeldosis Fosaprepitant 150 mg ansteigen. Fosaprepitant darf nicht gleichzeitig mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid angewendet werden. Die CYP3A4-Hemmung durch Fosaprepitant könnte zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe führen und möglicherweise nachfolgende schwerwiegende oder lebensbedrohliche Reaktionen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.3). Bei gleichzeitiger Anwendung von Fosaprepitant und Wirkstoffen, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kortikosteroide

Dexamethason: Die oralen Dosen von Dexamethason an den Tagen 1 und 2 sollten bei einer Kombination mit Fosaprepitant 150 mg an Tag 1 um ca. 50 % verringert werden, um eine Dexamethason-Exposition, die der ohne zusätzliche Gabe von Fosaprepitant 150 mg entspricht, zu erreichen. Fosaprepitant 150 mg, intravenös als Einzeldosis an Tag 1 gegeben, erhöhte die $AUC_{0-24\text{Std.}}$ von Dexamethason, einem CYP3A4-Substrat, um 100 % an Tag 1, um 86 % an Tag 2 und um 18 % an Tag 3, wenn Dexamethason gleichzeitig als orale 8-mg-Einzeldosis an den Tagen 1, 2 und 3 gegeben wurde.

Chemotherapeutika

Wechselwirkungsstudien mit Fosaprepitant 150 mg und Chemotherapeutika wurden nicht durchgeführt; jedoch werden bei IVEMEND 150 mg – basierend auf Studien mit Aprepitant zum Einnehmen und Docetaxel und Vinorelbin – keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit intravenös verabreichtem Docetaxel und Vinorelbin erwartet.

Eine Interaktion mit oral gegebenen Chemotherapeutika, die überwiegend oder teilweise über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Etoposid, Vinorelbin), kann nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die ganz oder teilweise über CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel erhalten, wird zur Vorsicht geraten und eine zusätzliche Überwachung kann angebracht sein (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung wurden Fälle von Neurotoxizität, einer potenziellen Nebenwirkung von Ifosfamid, nach gleichzeitiger

Verabreichung von Aprepitant und Ifosfamid berichtet.

Immunsuppressiva

Nach einer Einzeldosis von 150 mg Fosaprepitant wird ein vorübergehend moderater Anstieg für 2 Tage, gefolgt von einem leichten Abfall der Exposition von Immunsuppressiva, die über CYP3A4 (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus und Sirolimus) metabolisiert werden, erwartet. In Anbetracht der kurzen Dauer der erhöhten Exposition wird eine Dosisreduktion des Immunsuppressivums – basierend auf einer Überwachung der therapeutischen Dosierung – am Tag der Anwendung von IVEMEND sowie am darauf folgenden Tag nicht empfohlen.

Midazolam

Fosaprepitant 150 mg, als intravenöse Einzeldosis an Tag 1 gegeben, erhöhte die $AUC_{0-\infty}$ von Midazolam um 77 % an Tag 1 und hatte keine Wirkung an Tag 4, wenn Midazolam als orale Einzeldosis von 2 mg an den Tagen 1 und 4 gegeben wurde. Fosaprepitant 150 mg als Einzeldosis an Tag 1 ist ein schwacher CYP3A4-Inhibitor, ohne Hinweis auf Inhibition oder Induktion von CYP3A4 an Tag 4.

Die möglichen Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen von Midazolam oder anderen über CYP3A4 metabolisierten Benzodiazepinen (Alprazolam, Triazolam) ist bei gleichzeitiger Anwendung mit IVEMEND zu berücksichtigen.

Diltiazem

Wechselwirkungsstudien mit Fosaprepitant 150 mg und Diltiazem wurden nicht durchgeführt; jedoch kann folgende Studie mit 100 mg Fosaprepitant bei der Anwendung von IVEMEND 150 mg mit Diltiazem herangezogen werden.

Bei Patienten mit geringem oder mäßigem Bluthochdruck führte die 15-minütige Infusion von 100 mg Fosaprepitant in Kombination mit 120 mg Diltiazem dreimal täglich zu einer Zunahme der AUC von Diltiazem um das 1,4-Fache und einem leichten, aber klinisch bedeutsamen Blutdruckabfall, aber nicht zu einer klinisch bedeutsamen Änderung der Herzfrequenz oder des PR-Intervalls.

Induktion

Die Fosaprepitant-150-mg-Einzeldosis in der Midazolam-Wechselwirkungsstudie induzierte nicht CYP3A4 an den Tagen 1 und 4. Es wird erwartet, dass IVEMEND weniger oder keine größere Induktion von CYP2C9, CYP3A4 und der Glukuronidierung verursacht, als die bei der Anwendung des 3-Tages-Therapieschemas mit Aprepitant zum Einnehmen verursachte, bei der eine vorübergehende Induktion mit einer maximalen Wirkung 6–8 Tage nach der ersten Aprepitantdosis beobachtet wurde. Das 3-Tages-Therapieschema mit Aprepitant zum Einnehmen verursachte eine ca. 30–35%ige Reduktion der AUC von CYP2C9-Substraten und eine bis zu 64%ige Abnahme der Ethinylestradiol-Minimalkonzentrationen.

Hinsichtlich der Wirkungen auf CYP2C8 und CYP2C19 sind keine Daten vorhanden.

Daher ist Vorsicht geboten, wenn Warfarin, Acenocoumarol, Tolbutamid, Phenytoin oder andere Wirkstoffe, die bekanntermaßen über CYP2C9 metabolisiert werden, zusammen mit IVEMEND angewendet werden.

Warfarin

Bei Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin muss während und innerhalb von 14 Tagen nach der Therapie mit IVEMEND zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie die Prothrombinzeit (INR) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hormonale Kontrazeptiva

Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach der Anwendung von Fosaprepitant vermindert sein. Alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit Fosaprepitant und während der 2 Monate nach der letzten Dosis von Aprepitant ergriffen werden.

5-HT₃-Antagonisten

Wechselwirkungsstudien mit Fosaprepitant 150 mg und 5-HT₃-Antagonisten wurden nicht durchgeführt, jedoch wurden in klinischen Interaktionsstudien mit oralem Aprepitant keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik von Ondansetron, Granisetron oder Hydrodolasetron (der aktive Metabolit von Dolasetron) beobachtet. Daher gibt es keinen Nachweis von Wechselwirkungen mit IVEMEND 150 mg und 5-HT₃-Antagonisten.

Wirkungen anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Aprepitant nach der Anwendung von Fosaprepitant 150 mg

Bei gleichzeitiger Anwendung von Fosaprepitant mit Wirkstoffen, die die CYP3A4-Aktivität inhibieren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon sowie Proteaseinhibitoren), sollte man Vorsicht walten lassen, da durch die Kombination mehrfach erhöhte Plasmakonzentrationen von Aprepitant zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.4). Ketoconazol verlängerte die terminale Halbwertszeit von Aprepitant zum Einnehmen ca. 3fach.

Eine gleichzeitige Anwendung von Fosaprepitant mit Wirkstoffen, die die CYP3A4-Aktivität stark induzieren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital), sollte vermieden werden, da die Kombination zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Aprepitant und damit möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von Aprepitant führen kann. Eine gleichzeitige Anwendung von Fosaprepitant mit pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, wird nicht empfohlen. Rifampicin verkürzte die mittlere terminale Halbwertszeit von Aprepitant zum Einnehmen um 68 %.

Diltiazem

Wechselwirkungsstudien mit Fosaprepitant 150 mg und Diltiazem wurden nicht durchgeführt, jedoch kann folgende Studie mit

100 mg Fosaprepitant als Vergleichsbasis für die Anwendung von IVEMEND 150 mg mit Diltiazem herangezogen werden. Infusion von 100 mg Fosaprepitant über 15 Minuten mit Diltiazem 120 mg 3-mal pro Tag verursachte eine 1,5fache Erhöhung der AUC von Aprepitant. Diese Wirkung wurde als nicht klinisch relevant erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach der Anwendung von Fosaprepitant vermindert sein. Alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit Fosaprepitant und während der 2 Monate nach der letzten Dosis von Aprepitant ergriffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Für Fosaprepitant und Aprepitant liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor.

Das reproduktionstoxische Potenzial von Fosaprepitant und Aprepitant wurde nicht vollständig bestimmt, da in tierexperimentellen Studien keine höheren Expositionsspiegel erreicht werden konnten als beim Menschen unter therapeutischer Exposition. Diese Studien zeigten keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Die potenziellen Auswirkungen auf die Reproduktion durch Veränderungen der Neurokininregulation sind unbekannt. IVEMEND sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit

Aprepitant geht sowohl nach intravenöser Anwendung von Fosaprepitant als auch nach oraler Anwendung von Aprepitant in die Milch säugender Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Aprepitant beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb wird während der Behandlung mit IVEMEND Stillen nicht empfohlen.

Fertilität

Die möglichen Auswirkungen von Fosaprepitant und Aprepitant auf die Fertilität konnten nicht vollständig bestimmt werden, da in tierexperimentellen Studien keine höheren Expositionsspiegel erreicht werden konnten als beim Menschen unter therapeutischer Exposition. Diese Fertilitätsstudien zeigten keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen im Hinblick auf Paarungsverhalten, Fertilität, embryonale/fetale Entwicklung oder auf Anzahl und Beweglichkeit der Spermien (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

IVEMEND kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Schwindel und Abgeschlagenheit können nach

Anwendung von IVEMEND auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Da Fosaprepitant zu Aprepitant umgewandelt wird, werden die Nebenwirkungen, die unter Aprepitant beobachtet wurden, auch unter Fosaprepitant erwartet. Vor der Zulassung von Fosaprepitant 150 mg wurde die Verträglichkeit von Fosaprepitant an ca. 1.100 Personen bzw. von Aprepitant an ca. 6.500 Personen untersucht. In klinischen Studien wurden unterschiedliche Formulierungen von Fosaprepitant an insgesamt 2.183 Personen gegeben, darunter waren 371 gesunde Probanden und 1.579 Patienten mit Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie (CINV, *chemotherapy induced nausea and vomiting*).

Aprepitant zum Einnehmen

Bei hoch emetogener Chemotherapie (HEC) waren die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Patienten unter Aprepitant-Therapie mit einer höheren Inzidenz als unter Standardtherapie berichtet wurden: Schluckauf (4,6 % vs. 2,9 %), erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT) (2,8 % vs. 1,1 %), Dyspepsie (2,6 % vs. 2,0 %), Konstipation (2,4 % vs. 2,0 %), Kopfschmerzen (2,0 % vs. 1,8 %) und verminderter Appetit (2,0 % vs. 0,5 %). Bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC) war die häufigste Nebenwirkung, die bei Patienten unter Aprepitant-Therapie mit einer höheren Inzidenz als unter Standardtherapie berichtet wurde, Abgeschlagenheit (1,4 % vs. 0,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen – Aprepitant

Folgende Nebenwirkungen wurden mit Aprepitant in einer gepoolten Analyse der HEC- und MEC-Studien mit einer höheren Inzidenz als bei Standardtherapie oder bei Anwendung nach Markteinführung beobachtet:

Häufigkeiten werden definiert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsprofile entsprachen in der jeweiligen Mehrfachzyklen-Studienverlängerung der HEC- oder MEC-Studien bei bis zu 6 weiteren Chemotherapiezyklen im Allgemeinen denen im 1. Zyklus beobachteten.

In einer zusätzlichen aktiv-kontrollierten klinischen Studie mit 1.169 Patienten unter Aprepitant und HEC entsprach das Nebenwirkungsprofil im Allgemeinen dem in anderen HEC-Studien unter Aprepitant beobachteten.

Weitere Nebenwirkungen wurden bei Patienten unter Behandlung mit Aprepitant bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV) mit größerer Häufigkeit als unter Ondansetron beobachtet:

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis, Staphylokokkeninfektion	selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	febrile Neutropenie, Anämie	gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	häufig
	Polydipsie	selten
Psychiatrische Erkrankungen	Angstgefühl	gelegentlich
	Desorientiertheit, euphorische Stimmung	selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
	Schwindel, Somnolenz	gelegentlich
	kognitive Störung, Lethargie, Geschmacksstörung	selten
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	selten
Herzerkrankungen	Palpitationen	gelegentlich
	Bradykardie, Herzkreislauferkrankungen	selten
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Schluckauf	häufig
	Schmerzen im Oropharynx, Niesen, Husten, postnasale Schleimbildung, Rachenreizung	selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Konstipation, Dyspepsie	häufig
	Aufstoßen, Übelkeit*, Erbrechen*, gastroösophageale Refluxkrankheit, Bauchschmerzen, trockener Mund, Flatulenz	gelegentlich
	Ulcus duodeni mit Perforation, Stomatitis, aufgetriebenes Abdomen, harte Stühle, neutropenische Colitis	selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Akne	gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hyperhidrose, Seborrhö, Hautläsion, juckender Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse	selten
	Pruritus, Urtikaria	nicht bekannt
Skelettmuskulatur- und Bindegeweberkrankungen	Muskelschwäche, Muskelspasmen	selten
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Dysurie	gelegentlich
	Pollakisurie	selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abgeschlagenheit	häufig
	Asthenie, Unwohlsein	gelegentlich
	Ödeme, Beschwerden im Brustkorb, Gangunsicherheit	selten
Untersuchungen	erhöhte Werte von ALT	häufig
	erhöhte Werte von AST, erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase	gelegentlich
	Erythrozyten im Urin positiv, Natrium im Blut erniedrigt, Gewichtsabnahme, Abnahme der neutrophilen Granulozyten, Glukose im Urin nachweisbar, Urinausscheidung vermehrt	selten

* Übelkeit und Erbrechen waren Wirksamkeitsparameter in den ersten 5 Tagen nach Chemotherapie und wurden erst danach als Nebenwirkungen berichtet.

Schmerzen im Oberbauch, veränderte Darmgeräusche, Konstipation*, Dysarthrie, Dyspnoe, Hypästhesie, Schlaflosigkeit, Miosis, Übelkeit, sensorische Störungen, Magenbeschwerden, Subileus*, reduzierte Sehschärfe, Giemen.

* Berichtet bei Patienten unter einer höheren Aprepitant-Dosis.

Fosaprepitant

In einer aktiv-kontrollierten klinischen Studie mit Patienten unter HEC wurde die Verträglichkeit bei 1.143 Patienten unter der 1-Tages-Therapie mit 150 mg Fosaprepitant im Vergleich zu der Verträglichkeit bei 1.169 Patienten unter dem 3-Tages-Therapie mit Aprepitant geprüft. Das Ver-

träglichkeitsprofil entsprach im Allgemeinen dem in der oben stehenden Tabelle für Aprepitant beschriebenen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen – Fosaprepitant

Nebenwirkungen, die bei Patienten in klinischen Studien oder nach Markteinführung unter Fosaprepitant, aber nicht unter Aprepitant, wie oben beschrieben, berichtet wurden, sind wie folgt aufgelistet:

Häufigkeiten werden definiert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe oben stehende Tabelle auf Seite 5.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung muss Fosaprepitant abgesetzt und die üblichen unterstützenden Maßnahmen sowie die Überwachung des Patienten müssen eingeleitet werden. Aufgrund der antiemetischen Wirkung von Aprepitant ist eine Arzneimittel-induzierte Emesis möglicherweise nicht wirksam.

Aprepitant kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, ATC-Code: A04AD12

Fosaprepitant ist eine Vorstufe (Prodrug) von Aprepitant und wird nach intravenöser Anwendung rasch zu Aprepitant umgewandelt (siehe Abschnitt 5.2). Der Effekt von Fosaprepitant zu der antiemetischen Gesamtwirkung wurde nicht vollständig ermittelt, aber ein transienter Beitrag in der Initialphase kann nicht ausgeschlossen werden. Aprepitant ist ein selektiver hochaffiner Human-Substanz-P-Neurokinin-1(NK₁)-Rezeptor-Antagonist. Die pharmakologische Wirkung von Fosaprepitant wird auf Aprepitant zurückgeführt.

3-Tages-Therapieregime mit Aprepitant

In 2 randomisierten, doppelblinden Studien mit insgesamt 1.094 Patienten unter Chemotherapie einschließlich Cisplatin ≥ 70 mg/m² wurde Aprepitant in Kombination mit einem

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Gefäßerkrankungen	Flush, Thrombophlebitis (vorwiegend Thrombophlebitis an der Infusionsstelle)	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythem	gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Rötung an der Infusionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Juckreiz an der Infusionsstelle	gelegentlich
	Verhärtung der Infusionsstelle	selten
	Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp einschließlich Flush, Erythem und Dyspnoe	nicht bekannt
Untersuchungen	Erhöhung des Blutdrucks	gelegentlich

Tabelle 1

Prozent der Patienten unter Hoch Emetogener Chemotherapie, die auf die Therapie ansprechen (nach Behandlungs-Gruppe und -Phase) – 1. Zyklus

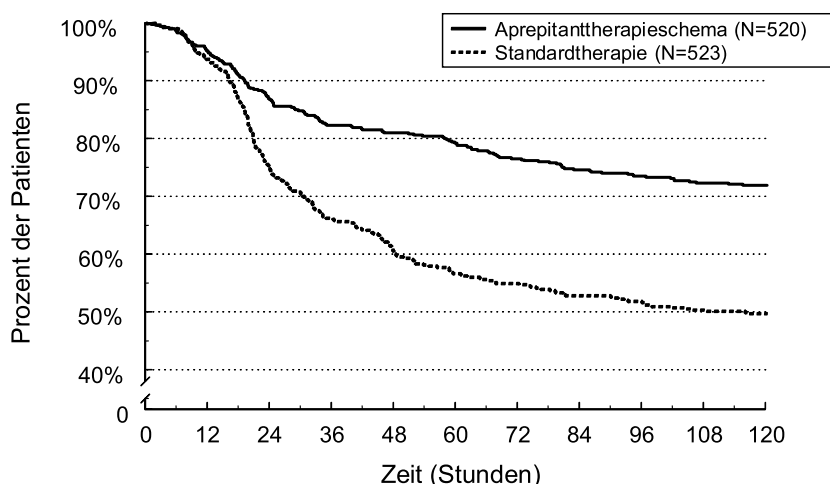
ZUSAMMENGESETZTE MESSPARAMETER	Aprepitant-Therapieschema (n = 521) [†] %	Standard-Therapie (n = 524) [†] %	Differenzen*	
			%	(95 % KI)
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis und keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0–120 Stunden)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0–24 Stunden	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 Stunden	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
EINZELNE MESSPARAMETER				
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet der Anwendung zusätzlicher antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0–120 Stunden)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0–24 Stunden	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 Stunden	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0–100 mm)				
Gesamt (0–120 Stunden)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 Stunden	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Geschlecht und begleitender Chemotherapie ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen von „odds ratios“ und logistischen Regressionsmodellen mit einbezogen.

[†] Für einen Patienten im Aprepitant-Therapieschema lagen nur Daten für die Akutphase vor, er wurde von den Gesamt-Analysen und Verzögerte-Phase-Analysen ausgeschlossen; für einen Patienten im Standard-Therapieschema lagen nur Daten für die verzögerte Phase vor, er wurde von den Gesamt-Analysen und den Akutphase-Analysen ausgeschlossen.

Abbildung 1

Prozent der Patienten unter Hoch Emetogener Chemotherapie ohne Emesis – Zyklus 1



Ondansetron/Dexamethason-Therapieschema (siehe Abschnitt 4.2) mit der Standardtherapie (Plazebo plus Ondansetron 32 mg intravenös an Tag 1 plus Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 8 mg oral 2-mal/Tag an Tag 2 bis 4) verglichen. Obwohl in den klinischen Studien Ondansetron in einer Dosis von 32 mg intravenös verwendet wurde, stellt dies nicht mehr die empfohlene Dosierung dar. Siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des gleichzeitig verwendeten 5-HT₃-Antagonisten für eine geeignete Dosierungsempfehlung.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender zusammengesetzter Parameter beurteilt: vollständiges Ansprechen (per Definition keine emetische Episode und keine Notwendigkeit zusätzlicher antiemetischer Therapie) hauptsächlich während des 1. Zyklus. Die Ergebnisse wurden für jede Studie einzeln und für beide Studien kombiniert ausgewertet.

Eine Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der kombinierten Analyse ist in Tabelle 1 dargestellt.

Die geschätzte Dauer bis zur jeweils ersten Emesis in der kombinierten Analyse ist in der Kaplan-Meier-Graphik in Abb. 1 dargestellt.

Statistisch signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit wurden auch individuell in jeder der beiden Studien beobachtet.

Im Rahmen dieser beiden Studien nahmen 851 Patienten an einer Mehrfachzyklen-Studienverlängerung mit bis zu 5 zusätzlichen Chemotherapiezyklen teil. Die Wirksamkeit des Aprepitant-Therapieschemas blieb über alle Zyklen hinweg gleichmäßig erhalten.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie mit insgesamt 866 Patienten (864 Frauen, 2 Männer), die eine Chemotherapie mit 750–1.500 mg/m² Cyclophosphamid oder mit 500–1.500 mg/m² Cyclophosphamid und Doxorubicin (≤ 60 mg/m²) oder mit Epirubicin (≤ 100 mg/m²) erhielten, wurde ein Therapieschema mit Aprepitant in Kombination mit Ondansetron/Dexamethason (siehe Abschnitt 4.2) mit einer Standardtherapie (Plazebo plus 8 mg Ondansetron oral [2-mal an Tag 1 und alle 12 Stunden an Tag 2 und 3] plus 20 mg Dexamethason oral an Tag 1) verglichen.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender zusammengesetzter Parameter beurteilt: vollständiges Ansprechen (per Definition keine emetische Episode und keine Notwendigkeit zusätzlicher antiemetischer Therapie) hauptsächlich während des 1. Zyklus.

Eine Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der Studie ist in Tabelle 2 auf Seite 6 dargestellt:

Im Rahmen dieser Studie nahmen 744 Patienten an einer Mehrfachzyklen-Studienverlängerung mit bis zu 3 zusätzlichen Chemotherapiezyklen teil. Die Wirksamkeit des Aprepitant-Therapieschemas blieb über alle Zyklen hinweg gleichmäßig erhalten.

Tabelle 2

Prozent der Patienten, die auf die Therapie ansprachen (nach Behandlungs-Gruppe und -Phase) – 1. Zyklus
Moderat Emetogene Chemotherapie

ZUSAMMENGESETZTE MESSPARAMETER	Aprepitant- Therapieschema (n = 433) [†] %	Standard- Therapie (n = 424) %	Differenzen*	
			%	(95 % KI)
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis und keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0–120 Stunden)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0–24 Stunden	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25–120 Stunden	55,4	49,1	6,3	(–0,4; 13,0)
EINZELNE MESSPARAMETER				
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet der Anwendung zusätzlicher antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0–120 Stunden)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0–24 Stunden	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25–120 Stunden	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0–100 mm)				
Gesamt (0–120 Stunden)	60,9	55,7	5,3	(–1,3; 11,9)
0–24 Stunden	79,5	78,3	1,3	(–4,2; 6,8)
25–120 Stunden	65,3	61,5	3,9	(–2,6; 10,3)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Alter (< 55 Jahre, ≥ 55 Jahre) und Studiengruppe ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen von „odds ratios“ und logistischen Regressionsmodellen mit einbezogen.

† Für einen Patienten im Aprepitant-Therapieschema lagen nur Daten für die Akutphase vor, er wurde von den Gesamt-Analysen und Verzögerte-Phase-Analysen ausgeschlossen.

Tabelle 3

Prozent der Patienten, die auf die Therapie ansprachen (nach Behandlungs-Gruppe und -Phase)
Studie 2 – Zyklus 1
Moderat Emetogene Chemotherapie

	Aprepitant- Regime (n = 425) %	Standard- Therapie (n = 406) %	Differenzen*	
			%	(95 % KI)
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis und keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0–120 Stunden)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0–24 Stunden	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25–120 Stunden	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet der Anwendung weiterer antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0–120 Stunden)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0–24 Stunden	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25–120 Stunden	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0–100 mm)				
Gesamt (0–120 Stunden)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0–24 Stunden	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25–120 Stunden	74,9	69,5	5,4	(–0,7; 11,5)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Geschlecht und Gebiet ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen unter Anwendung logistischer Modelle mit einbezogen. Der Vorteil der Aprepitant-Kombinationstherapie in der Studiengesamtpopulation entstand hauptsächlich durch die Ergebnisse der Patienten, die unter Standardregime schlecht kontrolliert waren, wie beispielsweise Frauen, obwohl die Ergebnisse unabhängig von Alter, Geschlecht oder Tumorart zahlenmäßig besser abschnitten. Vollständiges Ansprechen auf das Aprepitantregime bzw. die Standardtherapie wurde erreicht bei 209/324 (65 %) bzw. 161/320 (50 %) bei Frauen und 83/101 (82 %) bzw. 68/87 (78 %) bei Männern.

In einer zweiten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallelarmigen klinischen Studie wurde das Aprepitant-Therapieschema mit der Standardtherapie bei 848 Patienten (652 Frauen, 196 Männer) unter einem Chemotherapieregime, das jegliche i.v.-Dosen Oxaliplatin, Carboplatin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid i.v. (< 1.500 mg/m²) oder Cytarabin i.v. (> 1 g/m²) mit einbezogen, verglichen. Die Patienten unter dem Aprepitantregime erhielten eine Chemotherapie aufgrund unterschiedlicher Tumorarten, darunter 52 % mit Brustkrebs, 21 % mit gastrointestinalen Tumoren einschl. kolorektalen Karzinoms, 13 % mit Lungenkrebs und 6 % mit gynäkologischen Tumoren. Das Aprepitantregime in Kombination mit Ondansetron/Dexamethason-Regime (siehe Abschnitt 4.2) wurde mit der Standardtherapie (Plazebo in Kombination mit Ondansetron 8 mg oral [zweimal an Tag 1 und alle 12 Stunden an den Tagen 2 und 3] plus Dexamethason 20 mg oral an Tag 1) verglichen.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender primärer und entscheidender sekundärer Endpunkte beurteilt: kein Erbrechen während des Gesamtzeitraums (0 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie), einer Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des Aprepitantregimes bei CINV sowie dem vollständigen Ansprechen (definiert als kein Erbrechen und keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation) während des Gesamtzeitraums (0 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie).

Darüber hinaus wurde „Keine signifikante Übelkeit im Gesamtzeitraum (0 bis 120 Stunden nach Chemotherapie)“ als ein Studienendpunkt gewertet und in der akuten und verzögerten Phase in die Post-Hoc-Analyse eingeschlossen.

Eine Zusammenfassung der entscheidenden Studienergebnisse ist in Tabelle 3 aufgeführt.

1-Tages-Regime mit IVEMEND 150 mg
In einer randomisierten, parallelarmigen, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie wurde IVEMEND 150 mg (n = 1.147) mit einem 3-Tages-Therapieregime mit Aprepitant (n = 1.175) mit Patienten unter HEC einschließlich Cisplatin (≥ 70 mg/m²) verglichen. Das Fosapreipantregime bestand aus Fosapreipitant 150 mg an Tag 1 in Kombination mit Ondansetron 32 mg i.v. an Tag 1 und Dexamethason 12 mg an Tag 1, 8 mg an Tag 2 und 8 mg zweimal/Tag an den Tagen 3 und 4. Das Aprepitantregime bestand aus Aprepitant 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 in Kombination mit Ondansetron 32 mg i.v. an Tag 1 und Dexamethason 12 mg an Tag 1 und 8 mg täglich an den Tagen 2 bis 4. Fosapreipitant-Plazebo, Aprepitant-Plazebo und Dexamethason-Plazebo (an den Abenden der Tage 3 und 4) wurden angewendet, um die Verblindung aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitt 4.2). Obwohl in den klinischen Studien Ondansetron in einer Dosis von 32 mg intravenös verwendet wurde, stellt dies nicht mehr die empfohlene Dosierung dar. Siehe Zusammenfassung der Merkmale

Tabelle 4
Prozent der Patienten unter Hoch Emetogener Chemotherapie, die auf die Therapie ansprachen (nach Behandlungs-Gruppe und -Phase) – Zyklus 1

ENDPUNKTE*	Fosaprepitant-Regime (n = 1.106)** %	Aprepitant-Regime (n = 1.134)** %	Differenz† (95 % KI)
Vollständiges Ansprechen†			
Gesamtzeitraum§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Verzögerte Phase§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Kein Erbrechen			
Gesamtzeitraum§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

* Primäre Endpunkte in Fettdruck.

** n: Anzahl der in der Primäranalyse des „Vollständigen Ansprechens“ eingeschlossenen Patienten.

† Differenz und Konfidenzintervall (KI) wurden unter Anwendung der von Miettinen und Nurminen vorgeschlagenen Methode errechnet und nach Geschlecht adjustiert.

‡ Vollständiges Ansprechen = Kein Erbrechen und keine Anwendung von Notfallmedikation.

§ Gesamtzeitraum = 0 bis 120 Stunden nach Beginn der Cisplatin-Chemotherapie.

§§ Verzögerte Phase = 25 bis 120 Stunden nach Beginn der Cisplatin-Chemotherapie.

des Arzneimittels (Fachinformation) des gleichzeitig verwendeten 5-HT₃-Antagonisten für eine geeignete Dosierempfehlung.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender zusammengesetzter Parameter beurteilt: vollständiges Ansprechen sowohl im Gesamtzeitraum als auch in den verzögerten Phasen und kein Erbrechen im Gesamtzeitraum.

IVEMEND 150 mg erwies sich gegenüber dem 3-Tages-Therapieregime mit Aprepitant als nicht unterlegen. Eine Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte ist in Tabelle 4 dargestellt.

Pädiatrische Population

Studien zur Beurteilung der Anwendung von Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen laufen derzeit (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Fosaprepitant, eine Vorstufe (Prodrug) von Aprepitant, wird nach intravenöser Anwendung rasch zu Aprepitant umgewandelt. Die Plasmakonzentrationen von Fosaprepitant sind innerhalb 30 Minuten nach Beendigung der Infusion unterhalb messbarer Werte.

Aprepitant nach Anwendung von Fosaprepitant

Nach Gabe einer intravenösen Einzeldosis Fosaprepitant 150 mg als 20-minütige Infusion bei gesunden Probanden war die mittlere AUC_{0-∞} von Aprepitant 35,0 µg · h/ml und die mittlere maximale Aprepitant-Konzentration 4,01 µg/ml.

Verteilung

Aprepitant ist stark an Proteine gebunden, im Durchschnitt zu 97 %. Das errechnete geometrische Mittel des scheinbaren Verteilungsvolumens im Steady State (Vd_{ss}) von Aprepitant nach einer intravenösen Einzeldosis Fosaprepitant 150 mg beträgt beim Menschen ca. 82 l.

Biotransformation

Fosaprepitant wurde bei *In-vitro*-Inkubation mit Leberzellkulturen vom Menschen rasch zu Aprepitant umgewandelt. Darüber hinaus wurde Fosaprepitant rasch und fast vollstän-

dig zu Aprepitant in S9-Präparationen von zahlreichen anderen menschlichen Geweben wie Niere, Lunge und Darm umgewandelt. Dies spricht dafür, dass die Umwandlung von Fosaprepitant zu Aprepitant in zahlreichen Geweben stattfindet. Beim Menschen wurde intravenös gegebenes Fosaprepitant innerhalb 30 Minuten nach Ende der Infusion rasch zu Aprepitant konvertiert.

Aprepitant wird weitgehend metabolisiert. Bei gesunden jungen Erwachsenen trägt Aprepitant zu ca. 19 % der Radioaktivität bei, die 72 Stunden nach einer intravenösen Einzeldosis von 100 mg [¹⁴C]-markiertem Fosaprepitant, einem Prodrug von Aprepitant, im Plasma auftritt, was für ein beträchtliches Vorhandensein von Metaboliten im Plasma spricht. Im menschlichen Plasma wurden 12 Aprepitant-Metaboliten identifiziert. Die Metabolisierung von Aprepitant erfolgt zum großen Teil über Oxidation am Morpholinring und an seinen Seitenketten, wobei die entstehenden Metaboliten nur schwach aktiv sind. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen ergaben, dass Aprepitant hauptsächlich über CYP3A4 und möglicherweise geringfügig über CYP1A2 und CYP2C19 metabolisiert wird.

Alle im Urin, Fäzes oder Plasma nachgewiesenen Metaboliten nach einer intravenösen [¹⁴C]-markierten Fosaprepitant-Dosis wurden auch nach einer oralen [¹⁴C]-markierten Aprepitant-Dosis beobachtet. Nach Umwandlung von 245,3 mg Fosaprepitant-Dimeglumin (entsprechend 150 mg Fosaprepitant) zu Aprepitant werden 23,9 mg Phosphat und 95,3 mg Meglumin freigesetzt.

Elimination

Aprepitant wird nicht in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Metaboliten werden mit dem Urin oder biliär über die Fäzes ausgeschieden. Nach einer intravenös gegebenen Einzeldosis von 100 mg [¹⁴C]-markiertem Fosaprepitant wurden bei gesunden Probanden ca. 57 % der Radioaktivität im Urin und 45 % in den Fäzes wiedergefunden.

Die Pharmakokinetik ist innerhalb des klinischen Dosisbereichs nicht linear. Die terminale Halbwertszeit von Aprepitant nach einer 150 mg intravenösen Dosis Fosaprepitant entsprach ungefähr 11 Stunden. Die geometrische mittlere Plasma-Clearance von Aprepitant nach einer 150 mg intravenösen Dosis Fosaprepitant entsprach ungefähr 73 ml/min.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Die Pharmakokinetik von Fosaprepitant wurde bei speziellen Patientengruppen nicht untersucht.

Es wird kein klinisch relevanter Unterschied in der Pharmakokinetik zu Aprepitant hinsichtlich Alter und Geschlecht erwartet.

Leberfunktionsstörung: Fosaprepitant wird in verschiedenen extrahepatischen Geweben metabolisiert, deshalb wird nicht erwartet, dass eine Leberfunktionsstörung die Konversion von Fosaprepitant zu Aprepitant verändert. Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) beeinflusste die Pharmakokinetik von Aprepitant in keinem klinisch relevanten Ausmaß. Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die vorhandenen Daten lassen keine Schlüsse auf den Einfluss von mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) auf die Pharmakokinetik von Aprepitant zu.

Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen weder klinische noch pharmakokinetische Daten vor.

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium unter Hämodialyse wurde eine Einzeldosis von 240 mg Aprepitant zum Einnehmen angewendet.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sank die AUC_{0-∞} von Gesamt-Aprepitant (ungebunden und proteingebunden) um 21 % und die C_{max} um 32 % im Vergleich zu gesunden Probanden. Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium unter Hämodialyse sank die AUC_{0-∞} von Gesamt-Aprepitant um 42 % und die C_{max} um 32 %. Aufgrund mäßiger Verringerung der Proteinbindung von Aprepitant bei Patienten mit Nierenerkrankungen wurde die AUC des pharmakologisch aktiven ungebundenen Aprepitants von Patienten mit Nierenfunktionsstörung gegenüber gesunden Probanden nicht signifikant verändert. Eine Hämodialyse, die 4 bzw. 48 Stunden nach der Einnahme durchgeführt wurde, hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Aprepitant; weniger als 0,2 % der Dosis wurden im Dialysat wiedergefunden.

Daher ist für Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium unter Hämodialyse keine Dosisanpassung erforderlich.

Konzentrations-Wirkungsbeziehung

Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-Untersuchungen unter Verwendung eines hochspezifischen NK₁-Rezeptor-Tracers bei gesunden jungen Männern, die eine einzelne

intravenöse Dosis von 150 mg Fosaprepitant (N = 8) erhalten hatten, zeigten eine Besetzung der NK₁-Rezeptoren von $\geq 100\%$ bei T_{max} und nach 24 Stunden, $\geq 97\%$ nach 48 Stunden und zwischen 41 % und 75 % 120 Stunden nach Verabreichung. Die Besetzung der NK₁-Rezeptoren im Hirn korreliert in dieser Studie gut mit den Aprepitant-Plasmakonzentrationen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität nach Einzeldosen und nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität (einschließlich *In-vitro*-Tests) und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten über intravenöse Anwendung von Fosaprepitant und orale Gabe von Aprepitant keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei Labortieren verursachte Fosaprepitant in nicht käuflich erwerblichen Formulierungen in Konzentrationen unter 1 mg/ml und darüber, abhängig von der Formulierung, vaskuläre Toxizität und Hämolyse. Bei humanen gereinigten Blutzellen zeigte sich ebenfalls mit nicht käuflich erwerblichen Formulierungen von Fosaprepitant in Konzentrationen von 2,3 mg/ml und darüber Hämolyse, obwohl Tests mit humanem Vollblut negativ waren. Bei der käuflich erwerblichen Formulierung wurde bis zu einer Fosaprepitant-Konzentration von 1 mg/ml weder bei Vollblut noch bei gereinigten Erythrozyten Hämolyse nachgewiesen.

Das kanzerogene Potenzial für Nagetiere wurde nur bei oral angewandtem Aprepitant untersucht.

Hierbei sollte jedoch beachtet werden, dass die Aussagekraft der mit Nagetieren, Kaninchen und Affen durchgeführten Toxizitätsstudien, einschließlich der Studien zur Reproduktionstoxizität begrenzt ist, da die systemischen Expositionen von Fosaprepitant und Aprepitant nur ähnlich oder sogar niedriger waren als die therapeutische Exposition beim Menschen. In den durchgeführten Studien zur Sicherheitspharmakologie und in den Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe mit Hunden waren die Fosaprepitant-C_{max}-Werte bis zu 3-mal bzw. die Aprepitant-AUC-Werte 40-mal höher als die klinischen Werte.

An Kaninchen verursachte IVEMEND anfänglich nach paravenöser, subkutaner und intramuskulärer Verabreichung vorübergehend eine lokale akute Entzündung. Am Ende der Nachbeobachtungsphase (Tag 8 nach der Verabreichung) wurde nach paravenöser und intramuskulärer Gabe nur noch eine leichte lokale subakute Entzündung und zusätzlich bei intramuskulärer Gabe noch eine moderate fokale Muskeldegeneration/Nekrose mit anschließender Muskelregeneration beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph.Eur.) (E 386)
Polysorbat 80 (E 433)
Lactose
Natriumhydroxid (E 524) (zur pH-Einstellung) und/oder
Salzsäure 10 % (E 507) (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

IVEMEND ist inkompatibel mit jeglichen Lösungen, die zweiwertige Kationen enthalten (z. B. Ca²⁺, Mg²⁺), einschließlich Hartmanns und Ringer-Laktatlösungen. Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Auflösung und Verdünnung wurde die chemische und physikalische Stabilität der Lösung für 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Zu den Aufbewahrungshinweisen des Arzneimittels nach Auflösung und Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare 10-ml-Typ-I-Glas-Durchstechflasche, mit einem Chlorobutyl- oder Bromobutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumversiegelung mit grauem abnehmbaren Schnappdeckel aus Plastik.

Packungsgrößen: 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

IVEMEND muss rekonstituiert und anschließend vor Anwendung verdünnt werden.

Herstellung von IVEMEND 150 mg zur intravenösen Anwendung:

1. 5 ml einer 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung in die Durchstechflasche injizieren. Es muss sichergestellt werden, dass die 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung bei Zugabe an der Wand der Durchstechflasche entlangläuft, um Schaumbildung zu vermeiden. Die Durchstechflasche vorsichtig schwenken. Schütteln und Druckstrahlen der 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung in die Durchstechflasche vermeiden.
2. Bereiten Sie einen Infusionsbeutel mit 145 ml einer 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung vor (z. B. durch Entfernen von 105 ml einer 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung aus einem 250-ml-Infusionsbeutel mit 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung).
3. Ziehen Sie das Gesamtvolumen aus der Durchstechflasche und überführen Sie es in den Infusionsbeutel mit 145 ml einer 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung, um ein Gesamtvolumen

von 150 ml zu erreichen. Drehen Sie den Beutel vorsichtig 2–3-mal.

Das Arzneimittel darf nicht in oder mit Lösungen rekonstituiert oder gemischt werden, für die die physikalische und chemische Kompatibilität nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitt 6.2).

Das Aussehen der rekonstituierten Lösung entspricht dem Aussehen des verwendeten Verdünnungsmittels.

Das aufgelöste und verdünnte Arzneimittel muss vor Anwendung auf Partikel und Verfärbung visuell überprüft werden.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

11. Januar 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

11. Januar 2013

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:



MSD
MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

FACH-9000084 – 0002

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt