

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fosaprepitant Hikma 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).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Monaten.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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). Fosaprepitant Hikma 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:

Tabelle 1: Empfohlene Dosierung zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Fosaprepitant Hikma	150 mg intravenös	nichts	nichts	nichts
Dexamethason	12 mg oral	8 mg oral	8 mg oral/2 x tägl.	8 mg oral/2 x 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.

Tabelle 2: Empfohlene Dosierung zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen

	Tag 1
Fosaprepitant Hikma	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.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche ab 6 Monaten und mindestens 6 kg

Das empfohlene Dosierungsschema von Fosaprepitant Hikma zusammen mit einem 5-HT₃-Antagonisten mit oder ohne Kortikosteroid zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Gabe eines ein- oder mehrtägigen Regimes hoch emetogener Chemotherapie (HEC) oder moderat emetogener Chemotherapie (MEC) ist in Tabelle 3 angegeben. Eintägige Chemotherapieregime umfassen die Regimes, bei denen eine HEC oder MEC nur an einem Tag gegeben wird. Mehrtägige Chemotherapieregime umfassen die Regime, bei denen eine HEC oder MEC 2 Tage oder mehr gegeben wird.

Eine alternative Dosierung, welche im Rahmen von eintägigen Chemotherapieregimen angewendet werden kann, ist in Tabelle 4 angegeben.

Dosierung bei einem ein- oder mehrtägigen Chemotherapieregime

Bei Kindern und Jugendlichen, die ein ein- oder mehrtägiges Regime einer HEC oder MEC erhalten, wird Fosaprepitant Hikma 150 mg als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter an den Tagen 1, 2 und 3 gegeben. Aprepitant Hartkapseln oder Aprepitant Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen können an den Tagen 2 und 3 anstelle von Fosaprepitant Hikma, wie in Tabelle 3 beschrieben, angewendet werden. Die entsprechenden

Dosierungsanweisungen finden Sie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Aprepitant Hartkapseln oder Aprepitant Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Tabelle 3: Empfohlene Dosierung zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei ein- oder mehrtägigen Regimen einer HEC oder MEC bei Kindern und Jugendlichen

	Population	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Fosaprepitant Hikma*	Jugendliche ab 12 Jahren	115 mg intravenös	80 mg intravenös ODER 80 mg oral (Aprepitant Hartkapseln)	80 mg intravenös ODER 80 mg oral (Aprepitant Hartkapseln)
	Kinder von 6 Monaten bis 12 Jahren und mindestens 6 kg	3 mg/kg intravenös Maximaldosis 115 mg	2 mg/kg intravenös ODER 2 mg/kg oral (Aprepitant Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) Maximaldosis 80 mg	2 mg/kg intravenös ODER 2 mg/kg oral (Aprepitant Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) Maximaldosis 80 mg
Dexamethason**	Alle Kinder und Jugendliche	Bei Kombination mit einem Kortikosteroid, wie Dexamethason, sind an den Tagen 1 bis 4 50 % der empfohlenen Kortikosteroiddosis zu geben.		
5-HT ₃ -Antagonist	Alle Kinder und Jugendliche	Zur empfohlenen Dosierung siehe die entsprechende Fachinformation des 5-HT ₃ -Antagonisten.		

* Bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren geben Sie Fosaprepitant Hikma intravenös über 30 Minuten, wobei die Infusion ca. 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie abgeschlossen sein muss. Bei Kindern und Jugendlichen bis 12 Jahren geben Sie Fosaprepitant Hikma intravenös über 60 Minuten, so dass die Infusion ca. 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie abgeschlossen ist.

** **Dexamethason** sollte 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 gegeben werden.

Alternative Dosierung bei einem eintägigen Chemotherapie regime

Bei Kindern und Jugendlichen, die ein eintägiges Regime einer HEC oder MEC erhalten, kann Fosaprepitant Hikma als intravenöse Infusion über einen zentralen Venenkatheter an Tag 1 gegeben werden.

Tabelle 4: Alternative Dosierung zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei eintägigen Regimen einer HEC oder MEC bei Kindern und Jugendlichen

	Population	Tag 1
Fosaprepitant Hikma*	Jugendliche ab 12 Jahren	150 mg intravenös
	Kinder von 2 bis 12 Jahren	4 mg/kg intravenös Maximaldosis 150 mg
	Kinder von 6 Monaten bis 2 Jahren und mindestens 6 kg	5 mg/kg intravenös Maximaldosis 150 mg
Dexamethason**	Alle Kinder und Jugendliche	Bei Kombination mit einem Kortikosteroid, wie Dexamethason, sind an den Tagen 1 bis 2 50 % der empfohlenen Kortikosteroiddosis zu geben.
5-HT ₃ -Antagonist	Alle Kinder und Jugendliche	Zur empfohlenen Dosierung siehe die entsprechende Fachinformation des 5-HT ₃ -Antagonisten.

* Bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren geben Sie Fosaprepitant Hikma intravenös über 30 Minuten, wobei die Infusion ca. 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie abgeschlossen sein muss. Bei Kindern bis 12 Jahren geben Sie Fosaprepitant Hikma intravenös über 60 Minuten, so dass die Infusion ca. 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie abgeschlossen ist.

** **Dexamethason** sollte 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosaprepitant Hikma bei Säuglingen unter 6 Monaten sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Allgemein

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 Patienten (≥ 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 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. Fosaprepitant Hikma sollte bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Fosaprepitant Hikma 150 mg muss intravenös gegeben werden und darf nicht intramuskulär oder subkutan gegeben werden. Die intravenöse Anwendung findet bei Erwachsenen vorzugsweise durch eine laufende intravenöse Infusion über 20 bis 30 Minuten statt. Die intravenöse Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Monaten wird über einen zentralen Venenkatheter empfohlen und sollte bei Jugendlichen ab 12 Jahren über 30 Minuten und bei Kindern bis 12 Jahren über 60 Minuten gegeben werden (siehe Abschnitt 6.6). Geben Sie Fosaprepitant Hikma 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 Anwendung

Patienten 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 Fosaprepitant Hikma bei diesen Patienten wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A4-Wechselwirkungen

Fosaprepitant Hikma 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, Mutterkornalkaloid-Derivate, 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.

Gleichzeitige Anwendung mit Warfarin (CYP2C9-Substrat)

Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin müssen während der 14 Tage nach der Therapie mit Fosaprepitant hinsichtlich der „*International Normalized Ratio*“ (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 hormonale unterstützende Maßnahmen zur Verhütung ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp mit Flush, Erythem, Dyspnoe und Anaphylaxie/anaphylaktischem Schock während oder kurz nach 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 Reaktionen an der Infusionsstelle

Reaktionen an der Infusionsstelle („Infusion Site Reactions“ – ISRs) wurden bei der Anwendung von Fosaprepitant Hikma berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrzahl der schweren ISRs einschließlich Thrombophlebitis und Vaskulitis wurde bei gleichzeitiger Anwendung von vesikanten (z. B. Anthrazyklin-basierten) Chemotherapien, insbesondere bei Paravasation berichtet. Bei gleichzeitiger Anwendung von vesikanten Chemotherapien wurde bei einigen Patienten auch über Nekrose berichtet. Bei höheren Dosen ohne gleichzeitige Anwendung von vesikanten Chemotherapien wurden Fälle einer leichten Thrombose an der Injektionsstelle beobachtet.

Fosaprepitant Hikma darf nicht als Bolusinjektion gegeben werden, sondern muss immer verdünnt und als langsame intravenöse Infusion gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2). Fosaprepitant Hikma darf nicht intramuskulär oder subkutan gegeben werden (siehe Abschnitt 5.3). Beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer lokalen Irritation muss die Injektion oder Infusion beendet und an einer anderen Vene fortgesetzt werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fosaprepitant wird bei intravenöser Anwendung rasch zu Aprepitant umgewandelt.

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.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln nach intravenöser Anwendung von Fosaprepitant treten wahrscheinlich mit Wirkstoffen auf, die auch mit oral angewendetem Aprepitant interagieren. Es ist zu erwarten, dass das Wechselwirkungspotential von mehrtägigen Dosierungsregimen mit Fosaprepitant nicht größer ist, als das von Dosierungsregimen von oral angewendetem Aprepitant. Demzufolge basieren die Anwendungsempfehlungen für Fosaprepitant Hikma mit anderen Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche auf Daten aus Studien mit Fosaprepitant und Aprepitant mit Erwachsenen. Bei Anwendung kombinierter Fosaprepitant Hikma und Aprepitant Regime beachten Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation), Abschnitt 4.5, von Aprepitant Hartkapseln oder Aprepitant Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Folgende Informationen stammen aus Studien mit oral angewendetem Aprepitant und aus Studien mit intravenös angewendetem Fosaprepitant als Einzeldosis in Kombination mit Dexamethason, Midazolam oder Diltiazem.

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 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 sollten bei einer Kombination mit Fosaprepitant um ca. 50 % verringert werden (siehe Abschnitt 4.2). 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 Fosaprepitant Hikma 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 potentiellen 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 Fosaprepitant Hikma sowie am darauffolgenden Tag nicht empfohlen.

Midazolam

Fosaprepitant 150 mg als intravenöse Einzelgabe 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) sind bei gleichzeitiger Anwendung mit Fosaprepitant Hikma 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 Fosaprepitant Hikma 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 Fosaprepitant Hikma 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 Fosaprepitant Hikma angewendet werden.

Warfarin

Bei Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin muss während und innerhalb von 14 Tagen nach der Therapie mit Fosaprepitant Hikma 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 hormonale unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit Fosaprepitant und während der 2 Monate nach der letzten Dosis von Fosaprepitant 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 Fosaprepitant Hikma 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. 3-fach.

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 hormonale unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit Fosaprepitant und während der 2 Monate nach der letzten Dosis von Fosaprepitant ergriffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Für Fosaprepitant und Aprepitant liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. Das reproduktionstoxische Potential 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 potentiellen Auswirkungen auf die Reproduktion durch Veränderungen der Neurokininregulation sind unbekannt. Fosaprepitant Hikma 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 Fosaprepitant Hikma 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

Fosaprepitant Hikma kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Schwindel und Abgeschlagenheit können nach Anwendung von Fosaprepitant Hikma auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien wurden unterschiedliche Zubereitungen von Fosaprepitant insgesamt 2.687 Erwachsenen gegeben, darunter waren 371 Probanden und 2.084 Patienten und 299 Kinder und Jugendliche mit Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie (CINV, *chemotherapy induced nausea and vomiting*). Da Fosaprepitant zu Aprepitant umgewandelt wird, sind die Nebenwirkungen, die unter Aprepitant beobachtet wurden, auch unter Fosaprepitant zu erwarten. Die Verträglichkeit von Aprepitant wurde an ca. 6.500 Erwachsenen und 184 Kindern und Jugendlichen untersucht.

Aprepitant zum Einnehmen

Bei HEC (Highly Emetogenic Chemotherapy) waren die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen 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 MEC (Moderately Emetogenic Chemotherapy) 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 %).

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen mit höherer Inzidenz im Vergleich zum Kontrollregime berichtet wurden (bei Gabe eines Aprepitantregimes während der Behandlung mit einer emetogenen Chemotherapie), waren Schluckauf (3,3 % vs. 0,0 %) und Flush (1,1 % vs. 0,0 %).

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 bei Erwachsenen oder Kindern und Jugendlichen oder bei Anwendung nach Markteinführung beobachtet.

Die in der Tabelle angegebenen Häufigkeiten basieren auf Studien mit Erwachsenen; die Häufigkeiten, welche im Rahmen der pädiatrischen Studien beobachtet wurden, waren, soweit nicht anders in der Tabelle angegeben, ähnlich oder niedriger. Einige weniger häufige Nebenwirkungen aus der Erwachsenenpopulation wurden in den pädiatrischen Studien nicht 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).

Tabelle 5: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen – Aprepitant

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

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
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
Herzkrankungen	Palpitationen	gelegentlich
	Bradykardie, Herzkreislauferkrankungen	selten
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen, Hitzegefühl (Flush)	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 Bindegewebserkrankung	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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Nicht-CINV Studien

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

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 erwachsenen 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-Therapieregime mit Aprepitant geprüft. Zusätzlich wurde in einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie bei erwachsenen Patienten unter MEC die Verträglichkeit bei 504 Patienten geprüft, die eine Einzeldosis von 150 mg Fosaprepitant erhielten, im Vergleich zu 497 Patienten, die das Kontrollregime erhielten.

Die Sicherheit des 1-tägigen i.v. Regimes stützt sich auf eine gepoolte Analyse von 3 aktivkontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 139 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren), die entweder eine HEC oder MEC und Fosaprepitant mit der für das 1-tägige Dosierungsregime empfohlenen oder einer höheren Einzeldosis erhielten.

Die Sicherheit des 3-tägigen i.v. Regimes stützt sich auf eine einarmige klinische Studie mit insgesamt 100 Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren), die entweder eine HEC oder MEC und Fosaprepitant mit der für das 3-tägige Dosierungsregime empfohlenen Dosis (siehe Abschnitt 4.2) erhielten. Das Sicherheitsprofil des 3-tägigen i.v. Regimes mit Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen ist vergleichbar mit dem des 1-tägigen Regimes mit Fosaprepitant.

Das Sicherheitsprofil von Fosaprepitant bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen entsprach im Allgemeinen dem für Aprepitant beschriebenen Profil.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen - Fosaprepitant

Nebenwirkungen, die bei erwachsenen Patienten in klinischen Studien oder nach Markteinführung unter Fosaprepitant, aber nicht unter Aprepitant, wie oben beschrieben, berichtet wurden, sind wie folgt aufgelistet. Die in der Tabelle angegebenen Häufigkeiten basieren auf Studien mit Erwachsenen; die Häufigkeiten, welche im Rahmen der pädiatrischen Studien beobachtet wurden, waren ähnlich oder niedriger. Einige Nebenwirkungen, die bei der Erwachsenenpopulation häufiger beobachtet wurden, wurden in den pädiatrischen Studien nicht beobachtet. Reaktionen an der Infusionsstelle („Infusion Site Reactions“ – ISRs) wurden bei der Anwendung von Fosaprepitant berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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).

Tabelle 6: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen - Fosaprepitant

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, Dyspnoe, anaphylaktischer Reaktionen/anaphylaktischem Schock	nicht bekannt
Untersuchungen	Erhöhung des Blutdrucks	gelegentlich

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: 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.

1-tägiges Regime mit Fosaprepitant bei Erwachsenen

Hoch emetogene Chemotherapie (HEC)

In einer randomisierten, parallelarmigen, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie wurde Fosaprepitant 150 mg (n=1.147) mit einem 3-Tages-Therapieregime mit Aprepitant (n=1.175) mit erwachsenen Patienten unter HEC einschließlich Cisplatin ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$) verglichen. Das Fosaprepitant-Regime bestand aus Fosaprepitant 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 Aprepitant-Regime 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. Fosaprepitant-Placebo, Aprepitant-Placebo und Dexamethason-Placebo (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 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. Fosaprepitant 150 mg erwies sich gegenüber dem 3-Tages-Therapieregime mit Aprepitant als nicht unterlegen. Eine Zusammenfassung des primären und der sekundären Endpunkte ist in Tabelle 7 dargestellt:

Tabelle 7: Prozent der erwachsenen Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie, die auf die Therapie ansprechen (nach Behandlungsgruppe 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 erwachsenen 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.

Moderat emetogene Chemotherapie (MEC)

In einer randomisierten, parallelarmigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde Fosaprepitant 150 mg (n=502) in Kombination mit Ondansetron und Dexamethason mit Ondansetron und Dexamethason allein (Kontrollregime) (n=498) bei erwachsenen Patienten unter moderat emetogener Chemotherapie verglichen. Das Fosaprepitant-Regime bestand aus Fosaprepitant 150 mg an Tag 1 in Kombination mit 2 Dosen zu je 8 mg Ondansetron oral und Dexamethason 12 mg oral. An den Tagen 2 und 3 erhielten die Patienten in der Fosaprepitant-Gruppe alle 12 Stunden ein Placebo anstelle von Ondansetron.

Das Kontrollregime bestand aus Fosaprepitant-Placebo 150 mg intravenös an Tag 1 in Kombination mit 8 mg Ondansetron oral in 2 Dosen und 20 mg Dexamethason oral. An den Tagen

2 und 3 erhielten die Patienten in der Kontrollgruppe alle 12 Stunden 8 mg Ondansetron oral. Fosaprepitant-Placebo und Dexamethason-Placebo (an Tag 1) dienten der Aufrechterhaltung der Verblindung.

Die Wirksamkeit von Fosaprepitant wurde auf Basis des primären und der sekundären Endpunkte, die in Tabelle 8 aufgeführt sind, beurteilt und zeigte in Bezug auf das vollständige Ansprechen sowohl in der verzögerten Phase als auch über den Gesamtzeitraum Überlegenheit im Vergleich zum Kontrollregime.

Tabelle 8: Prozent der erwachsenen Patienten unter moderat emetogener Chemotherapie, die auf die Therapie ansprechen (nach Behandlungsgruppe und -phase)

ENDPUNKTE*	Fosaprepitant-Regime (n=502) ** %	Kontroll-Regime (n=498) ** %	p-Wert
Vollständiges Ansprechen†			
Verzögerte Phase‡	78,9	68,5	< 0,001
Vollständiges Ansprechen†			
Gesamtzeitraum§	77,1	66,9	< 0,001
Akutphase§§	93,2	91	0,184

* Primärer Endpunkt in Fettdruck.

** n: Anzahl der in die Intention-to-Treat-Gruppe eingeschlossenen erwachsenen Patienten.

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

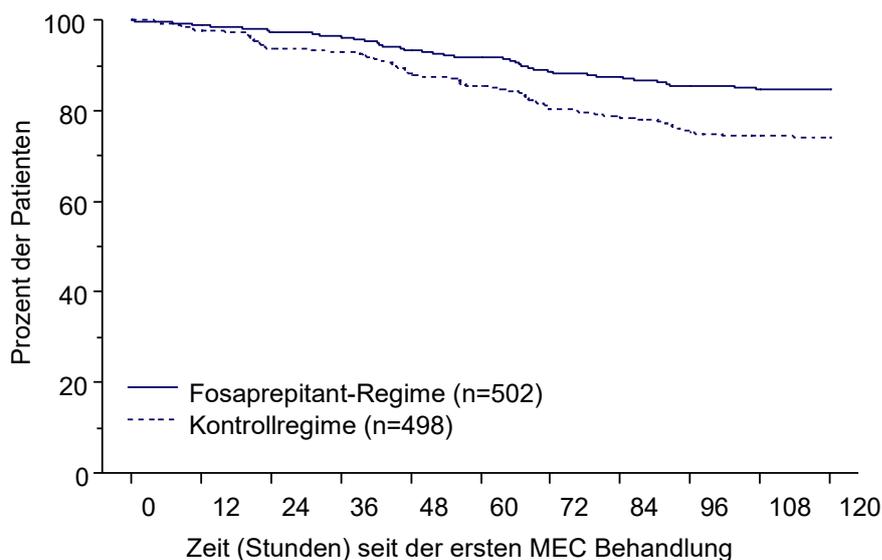
‡ Verzögerte Phase = 25 bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.

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

§§ Akutphase = 0 bis 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.

Die geschätzte Dauer bis zur ersten Emesis ist in der Kaplan-Meier-Grafik in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Prozent der erwachsenen Patienten unter moderat emetogener Chemotherapie ohne Emesis im Gesamtzeitraum



Kinder und Jugendliche

Im Rahmen von 3 aktivkontrollierten, offenen klinischen Studien erhielten Kinder und Jugendliche im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren entweder eine hoch oder moderat emetogene Chemotherapie und Fosaprepitant mit der für das 1-tägige Dosierungsregime (139 Patienten) oder für das 3-tägige Dosierungsregime (199 Patienten) empfohlenen oder höheren Einzeldosis in Kombination mit Ondansetron mit oder ohne Dexamethason.

1-tägiges Dosierungsregime für Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit des 1-tägigen Dosierungsregimes für Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen wurde ausgehend von dem für Erwachsene etablierten 1-tägigen Dosierungsregimes für Fosaprepitant extrapoliert, welches im Unterabschnitt für das 1-tägige Dosierungsregime für Fosaprepitant bei Erwachsenen beschrieben ist.

Es ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit des 1-tägigen Dosierungsregime für Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen dem 1-tägigen Dosierungsregime für Fosaprepitant bei Erwachsenen vergleichbar ist.

3-tägiges Dosierungsregime für Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen

Die Wirksamkeit des 3-tägigen Dosierungsregimes für Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen basiert auf dem für Kinder und Jugendlichen etablierten 3-tägigen p.o. Dosierungsregime für Aprepitant.

Es ist zu erwarten, dass die Wirksamkeit des 3-tägigen Dosierungsregime für Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen dem 3-tägigen p.o. Dosierungsregime für Aprepitant vergleichbar ist. Für die vollständigen klinischen Informationen im Hinblick auf die mit p.o. Aprepitant durchgeführten Studien, siehe die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Aprepitant Hartkapseln und Aprepitant Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

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 erwachsenen Probanden war die mittlere $AUC_{0-\infty}$ von Aprepitant $35,0 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ und die mittlere maximale Aprepitant-Konzentration $4,01 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Verteilung

Aprepitant ist stark an Proteine gebunden, im Durchschnitt zu 97 %. Das errechnete geometrische Mittel des scheinbaren Verteilungsvolumens im Steady State ($V_{d_{ss}}$) 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 vollständig zu Aprepitant in S9-Präparationen von anderen menschlichen Gewebearten 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 [^{14}C]-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

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.

Kinder und Jugendliche: In Tabelle 9 sind aus einem 3-tägigen i.v./i.v./i.v. Dosierungsregime stammende, simulierte mediane AUC_{0-24h}-Werte für Aprepitant bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren) mit den entsprechenden medianen Spitzenplasmaspiegeln (C_{max}) an Tag 1 und den medianen Plasmaspiegeln am Ende der Tage 1, 2 und 3 angegeben.

Tabelle 9: Pharmakokinetische Parameter für Aprepitant aus einem 3-tägigen i.v. Dosierungsregime für Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen

Population	3-tägige i.v./i.v./i.v. Dosis	AUC _{0-24h} (ng*h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	C ₄₈ (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)
12 - 17 Jahre	115 mg, 80 mg, 80 mg	21172	2475	454	424	417
6 - < 12 Jahre	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25901	2719	518	438	418
2 - < 6 Jahre		20568	2335	336	248	232
6 Monate - < 2 Jahre		16979	1916	256	179	167

In Tabelle 10 sind aus einem 1-tägigen i.v. Dosierungsregime mit Fosaprepitant stammende, simulierte mediane AUC_{0-24h}-Werte für Aprepitant bei Kindern (im Alter von 6 Monaten bis < 12 Jahren) mit den entsprechenden medianen Spitzenplasmaspiegeln (C_{max}) an Tag 1 und medianen Plasmaspiegeln am Ende der Tage 1, 2 und 3, sowie beobachtete mittlere AUC_{0-24h}-Werte von Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit den entsprechenden medianen Spitzenplasmaspiegeln (C_{max}) an Tag 1 und den mittleren Plasmaspiegeln am Ende der Tage 1, 2 und 3, angegeben.

Tabelle 10: Pharmakokinetische Parameter für Aprepitant aus einem 1-tägigen i.v. Dosierungsregime für Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen

Population	1-tägige i.v. Dosis	AUC _{0-24h} (ng*h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	C ₄₈ (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)
12 - 17 Jahre	150 mg	30400	3500	735	n.b.*	n.b.*
6 - < 12 Jahre	4 mg/kg	35766	3637	746	227	69,2
2 - < 6 Jahre		28655	3150	494	108	23,5
6 Monate - < 2 Jahre	5 mg/kg	30484	3191	522	112	24,4

* n.b. = nicht berichtet

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse für Aprepitant bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren) deutet darauf hin, dass Geschlecht und ethnische Herkunft keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aprepitant haben.

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 im Gehirn von ≥ 100 % bei T_{max} und nach 24 Stunden, ≥ 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 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten über intravenöse Anwendung von Fosaprepitant und orale Gabe von Aprepitant keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das kanzerogene Potential 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 bei Erwachsenen. 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.

In einer Toxizitätsstudie an Jungtieren, in der Hunde von Tag 14 nach der Geburt bis Tag 42 mit Fosaprepitant behandelt wurden, wurden bei männlichen Tieren bei einer Dosierung von 6 mg/kg/Tag ein vermindertes Hodengewicht und eine verminderte Größe der Leydig-Zellen beobachtet. Bei weiblichen Tieren wurden ab einer Dosierung von 4 mg/kg/Tag eine Gewichtszunahme des Uterus, eine Hypertrophie von Uterus und Zervix sowie Ödeme in den Vaginalgeweben beobachtet. In einer Toxizitätsstudie an Jungtieren, in der Ratten von Tag 10 nach der Geburt bis Tag 63 mit Aprepitant behandelt wurden, wurde bei weiblichen Tieren ab einer Dosierung von 250 mg/kg zweimal täglich eine frühzeitige Öffnung der Vagina und bei männlichen Tieren ab einer Dosierung von 10 mg/kg zweimal täglich eine verzögerte präputiale Trennung beobachtet. Es gab keine behandlungsbedingten Effekte auf Paarung, Fertilität, embryonales/fetales Überleben und keine pathologischen Veränderungen der Fortpflanzungsorgane. Es gab keine Sicherheitsabstände zur klinisch relevanten Exposition gegenüber Aprepitant. Bei Kurzzeitbehandlung werden diese Befunde als wahrscheinlich nicht klinisch relevant angesehen.

Bei Labortieren verursachte Fosaprepitant in nicht kommerziellen Zubereitungen in Konzentrationen unter 1 mg/ml und darüber, abhängig von der Zubereitung, vaskuläre Toxizität und Hämolyse. Bei humanen gereinigten Blutzellen zeigte sich mit nicht kommerziellen Zubereitungen von Fosaprepitant in Konzentrationen von 2,3 mg/ml und darüber ebenfalls eine Hämolyse, obwohl Tests mit humanem Vollblut negativ waren. Bei der kommerziellen Zubereitung wurde bis zu einer Fosaprepitant- Konzentration von 1 mg/ml weder bei humanem Vollblut noch bei gereinigten humanen Erythrozyten eine Hämolyse nachgewiesen.

An Kaninchen verursachte Fosaprepitant 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

Dinatriumedetat (Ph. Eur.)
Polysorbat 80
Lactose Monohydrat
Natriumhydroxid-Lösung 4% (zur pH-Einstellung) und/oder
Salzsäure 3.6% (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Fosaprepitant Hikma ist inkompatibel mit jeglichen Lösungen, die zweiwertige Kationen enthalten (z. B. Ca^{2+} , Mg^{2+}), einschließlich Hartmanns und Ringer-Laktatlösungen. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution 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 es 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°C bis 8°C nicht überschreiten sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare 10-ml-Typ-I-Glas-Durchstechflasche, mit einem Bromobutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumversiegelung.

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Fosaprepitant Hikma muss rekonstituiert und anschließend vor Anwendung verdünnt werden.

Herstellung von Fosaprepitant Hikma 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 und eine Endkonzentration von 1 mg/ml zu erreichen**. Drehen Sie den Beutel vorsichtig 2-3-mal.
4. Bestimmen Sie auf der Basis der empfohlenen Dosis das Volumen, welches aus dem vorbereiteten Infusionsbeutel zu geben ist (siehe Abschnitt 4.2).

Erwachsene

Das gesamte Volumen aus dem vorbereiteten Infusionsbeutel (150 ml) ist zu geben.

Kinder und Jugendliche

Bei Patienten ab 12 Jahren ist das zu gebende Volumen wie folgt zu berechnen:

- Zu gebendes Volumen (ml) entspricht der empfohlenen Dosis (mg)

Bei Patienten ab 6 Monaten bis 12 Jahren ist das zu gebende Volumen wie folgt zu berechnen:

- Zu gebendes Volumen (ml) = empfohlene Dosis (mg/kg) x Körpergewicht (kg)
 - **Hinweis: Überschreiten Sie nicht die Maximaldosen (siehe Abschnitt 4.2).**

5. Falls notwendig, kann das berechnete zu gebende Volumen bei weniger als 150 ml in einen Infusionsbeutel oder eine Spritze passender Größe vor der Infusionsgabe überführt werden.

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

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

Entsorgen Sie jegliche übrig gebliebene Lösung sowie Abfallmaterial. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Das Arzneimittel darf nicht mit Lösungen rekonstituiert oder vermischt werden, deren physikalische und chemische Kompatibilität nicht erwiesen wurde (siehe Abschnitt 6.2).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A - 8B, Fervença
2705-906 Terrugem, SNT
Portugal

Mitvertrieb

Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2201624.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Oktober 2019

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig