

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 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 Anwendung

#### Dosierung

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-HT<sub>3</sub>-Antagonisten, wie in den folgenden Tabellen angegeben, gegeben werden.

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

#### *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	<b>8 mg oral/2 x tägl.</b>	<b>8 mg oral/2 x tägl.</b>
5-HT <sub>3</sub> -Antagonist	5-HT <sub>3</sub> -Antagonist in Standarddosierung. Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation des gewählten 5-HT <sub>3</sub> -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 <sub>3</sub> -Antagonist	5-HT <sub>3</sub> -Antagonist in Standarddosierung. Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation des gewählten 5-HT <sub>3</sub> -Antagonisten

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

Die Datenlage zur Wirksamkeit in Kombination mit anderen Kortikosteroiden und 5-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-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. IVEMEND sollte bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

*Kinder und Jugendliche*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von IVEMEND bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

*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 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 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, 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 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 angewandeter Wirkstoffe vorübergehend erhöhen. Die Gesamtexposition angewandeter 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<sub>0-24Std.</sub> 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 Einzelgabe an Tag 1 gegeben, erhöhte die AUC<sub>0-∞</sub> 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 hormonale unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit Fosaprepitant und während der 2 Monate nach der letzten Dosis von Aprepitant ergriffen werden.

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

Wechselwirkungsstudien mit Fosaprepitant 150 mg und 5-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-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 hormonale 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

In klinischen Studien wurden unterschiedliche Zubereitungen von Fosaprepitant insgesamt 2.687 Erwachsenen gegeben, darunter waren 371 Probanden und 2.084 Patienten 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 Personen untersucht.

##### Aprepitant zum Einnehmen

Bei hoch emetogener Chemotherapie (HEC) 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 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 bei Erwachsenen 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).

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



Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
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 Bindegewebserkrankungen	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 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.

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 Einmaldosis von 150 mg IVEMEND erhielten, im Vergleich zu 497 Patienten die das Kontrollregime erhielten.

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

### 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:

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)

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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-(NK<sub>1</sub>)-Rezeptor-Antagonist. Die pharmakologische Wirkung von Fosaprepitant wird auf Aprepitant zurückgeführt.

#### Hoch emetogene Chemotherapie (HEC)

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 erwachsenen Patienten unter HEC einschließlich Cisplatin ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>) verglichen. Das Fosaprepitant-Regime bestand aus Fosaprepitant 150 mg an Tag 1 in Kombination mit Ondansetron 32 mg intravenös 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-HT<sub>3</sub>-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 des primären und der sekundären Endpunkte ist in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1  
 Prozent der erwachsenen 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)
<b>Vollständiges Ansprechen‡</b>			
<b>Gesamtzeitraum§</b>	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
<b>Verzögerte Phase§§</b>	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
<b>Kein Erbrechen</b>			
<b>Gesamtzeitraum§</b>	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.

#### Moderat emetogene Chemotherapie (MEC)

In einer randomisierten, parallelarmigen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurde IVEMEND 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 2 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 2  
 Prozent der erwachsenen Patienten unter moderat emetogener Chemotherapie, die auf die Therapie ansprachen (nach Behandlungs-Gruppe und -Phase)

ENDPUNKTE*	Fosaprepitant-Regime (n=502) ** %	Kontroll- regime (n=498) ** %	p-Wert
<b>Vollständiges Ansprechen†</b>			
Verzögerte Phase‡	78,9	68,5	< 0,001
<b>Vollständiges Ansprechen†</b>			
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.

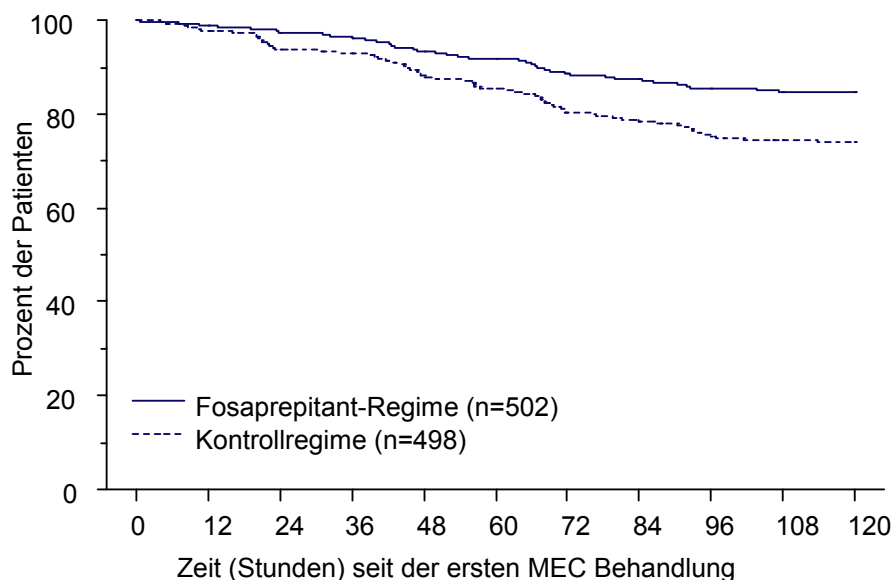
‡ Verzögerte Phase = 25 bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.

§ 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

Die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit und die exploratorische Wirksamkeit von intravenösem Fosaprepitant, das gleichzeitig mit Ondansetron, mit oder ohne Dexamethason,

verabreicht wurde, wurde in einer klinischen Phase-I-Studie (n=34) bei pädiatrischen Krebspatienten untersucht, die eine moderat oder hoch emetogene Chemotherapie erhielten. Aus den Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus dieser kleinen Studie lassen sich jedoch keine Schlussfolgerungen bezüglich des optimalen Dosierungsschemas ableiten. Weitere Studien zur Beurteilung der Anwendung von Fosaprepitant bei Kindern und Jugendlichen laufen derzeit.

## 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 zahlreichen 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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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 [ $^{14}\text{C}$ ]-markierten Fosaprepitant-Dosis wurden auch nach einer oralen [ $^{14}\text{C}$ ]-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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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  $AUC_{0-\infty}$  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  $AUC_{0-\infty}$  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:* Nach Gabe einer intravenösen Einzeldosis von 150 mg Fosaprepitant bei jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis 17 Jahre), waren die mittlere  $C_{max}$ - und  $AUC_{0-\infty}$  für Aprepitant annähernd 5,9 µg/ml beziehungsweise 43,6 µg•h/ml. Nach Gabe einer intravenösen Einzeldosis von 3 mg/kg Fosaprepitant bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 12 Jahre, waren die mittleren  $C_{max}$  und  $AUC_{0-\infty}$  für Aprepitant annähernd 2,4 µg/ml beziehungsweise 20,8 µg•h/ml.

### Konzentrations-Wirkungsbeziehung

Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-Untersuchungen unter Verwendung eines hochspezifischen  $NK_1$ -Rezeptor-Tracers bei gesunden jungen Männern, die eine einzelne intravenöse Dosis von 150 mg Fosaprepitant (N = 8) erhalten hatten, zeigten eine Besetzung der  $NK_1$ -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  $NK_1$ -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 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.

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 präputialen 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 Vollblut noch bei gereinigten 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**

Natriumedetat (Ph. Eur.) (E386)  
Polysorbat 80 (E433)  
Lactose  
Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Einstellung) und/oder  
Salzsäure 3,6 % (E507) (zur pH-Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

IVEMEND ist inkompatibel mit jeglichen Lösungen, die zweiwertige Kationen enthalten (z. B.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), 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 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 bis 8 °C nicht überschreiten sollte.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen 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. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Merck Sharp & Dohme B. V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON 150 mg

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IVEMEND 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Fosaprepitant

### 2. WIRKSTOFF(E)

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

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumedetat (Ph. Eur.), Polysorbat 80, Lactose, NaOH und/oder HCl 3,6 % (zur pH-Einstellung).  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche

10 Durchstechflaschen

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.  
Keine Anwendung von Aprepitant zum Einnehmen erforderlich  
Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

**Nach Auflösung und Verdünnung:** 24 Stunden bei 25 °C.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/437/003 1 x 1 Durchstechflasche  
EU/1/07/437/004 1 x 10 Durchstechflaschen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

IVEMEND 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE 150 mg**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

IVEMEND 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung  
Fosaprepitant  
Intravenöse Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:  
oder  
Verw. bis:  
oder  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
oder  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### IVEMEND 150 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung Fosaprepitant

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist IVEMEND und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IVEMEND beachten?
3. Wie ist IVEMEND anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IVEMEND aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist IVEMEND und wofür wird es angewendet?

IVEMEND enthält als Wirkstoff Fosaprepitant, das in Ihrem Körper zu Aprepitant umgewandelt wird. Er gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als "Neurokinin-1(NK<sub>1</sub>)-Rezeptorantagonisten" bezeichnet wird. Im Gehirn gibt es einen speziellen Bereich, der Übelkeit und Erbrechen kontrolliert. IVEMEND wirkt über die Blockierung von Signalen an diesen Bereich, wodurch Übelkeit und Erbrechen vermindert werden. IVEMEND wird bei Erwachsenen **zusammen mit anderen Arzneimitteln** zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen als Folge einer Chemotherapie (Krebsbehandlung) mit Cisplatin (das starke Übelkeit und Erbrechen auslösen kann) und bei einer Chemotherapie, die moderate Übelkeit und Erbrechen auslösen kann (wie z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Epirubicin), angewendet.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IVEMEND beachten?

##### IVEMEND darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Fosaprepitant, Aprepitant oder gegen Polysorbat 80 oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- zusammen mit Arzneimitteln, die Pimozid (zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen), Terfenadin und Astemizol (zur Behandlung von Heuschnupfen und anderen Allergien) oder Cisaprid (zur Behandlung von Verdauungsstörungen) enthalten. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie diese Arzneimittel einnehmen, da Ihre Behandlung vor Beginn der Anwendung von IVEMEND geändert werden muss.

##### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IVEMEND anwenden.

Teilen Sie Ihrem Arzt vor der Behandlung mit diesem Arzneimittel mit, ob Sie eine Lebererkrankung haben, denn Ihre Leber ist für den Abbau dieses Arzneimittels in Ihrem Körper wichtig. Daher muss Ihr Arzt gegebenenfalls den Zustand Ihrer Leber überwachen.

## **Kinder und Jugendliche**

IVEMEND darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren nicht gegeben werden, da das Arzneimittel in dieser Patientengruppe nicht untersucht wurde.

## **Anwendung von IVEMEND zusammen mit anderen Arzneimitteln**

IVEMEND kann Auswirkungen auf andere Arzneimittel sowohl während als auch nach der Behandlung mit IVEMEND haben. Einige Arzneimittel dürfen nicht zusammen mit IVEMEND eingenommen werden (wie Pimozid, Terfenadin, Astemizol und Cisaprid) oder es ist eine Dosisanpassung notwendig (siehe auch unter "IVEMEND darf nicht angewendet werden").

Die Wirkungen von IVEMEND oder anderen Arzneimitteln können beeinflusst werden, wenn Sie IVEMEND zusammen mit z. B. den folgenden unten aufgeführten Arzneimitteln anwenden. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Arzneimittel zur Empfängnisverhütung einschließlich der "Pille", Hautpflastern, Implantaten und bestimmten hormonabgebenden "Spiralen" (IUDs), diese wirken möglicherweise nicht ausreichend, wenn sie zusammen mit IVEMEND angewendet werden. Während der Behandlung mit IVEMEND und bis zu 2 Monate im Anschluss an die Behandlung mit IVEMEND sollte eine andere oder zusätzliche nicht hormonale Verhütungsmethode verwendet werden.
- Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus (sog. Immunsuppressiva, Arzneimittel zur Unterdrückung des Immunsystems),
- Alfentanil, Fentanyl (Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen),
- Chinidin (Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen),
- Irinotecan, Etoposid, Vinorelbin, Ifosfamid (Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen),
- Arzneimittel, die Mutterkornalkaloid-Abkömmlinge enthalten, wie Ergotamin und Dihydroergotamin (zur Behandlung von Migräne),
- Warfarin, Acenocoumarol (Blutverdünner; Bluttests können erforderlich sein),
- Rifampicin, Clarithromycin, Telithromycin (Antibiotika zur Behandlung von Infektionen),
- Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen),
- Carbamazepin (Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Epilepsie),
- Midazolam, Triazolam, Phenobarbital (Arzneimittel zur Beruhigung oder zum Schlafen),
- Johanniskraut (pflanzliches Präparat zur Behandlung von Depressionen),
- Proteaseinhibitoren (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen),
- Ketoconazol, ausgenommen Shampoo (wird zur Behandlung des sogenannten Cushing-Syndroms angewendet, wenn der Körper zu viel Cortisol produziert),
- Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen),
- Nefazodon (Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen),
- Diltiazem (ein Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck),
- Kortison-Präparate (wie Dexamethason),
- Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen (wie Alprazolam) und
- Tolbutamid (ein Arzneimittel zur Behandlung der Zuckerkrankheit).

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um pflanzliche Arzneimittel handelt.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Sie sollten dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht anwenden, außer es ist eindeutig erforderlich. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie Ihren Arzt um Rat, bevor Sie dieses Arzneimittel verabreicht bekommen.

Zu Informationen hinsichtlich Schwangerschaftsverhütung siehe unter "Anwendung von IVEMEND zusammen mit anderen Arzneimitteln".

Es ist nicht bekannt, ob IVEMEND in die Muttermilch abgegeben wird; Stillen wird deshalb während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht empfohlen. Es ist wichtig, dass Sie vor der Behandlung mit diesem Arzneimittel Ihren Arzt informieren, wenn Sie stillen oder stillen möchten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es sollte in Betracht gezogen werden, dass nach der Anwendung von IVEMEND einigen Menschen schwindlig wird oder sie schläfrig werden. Wenn Ihnen nach der Anwendung von diesem Arzneimittel schwindlig wird oder Sie schläfrig werden, sollten Sie es vermeiden zu fahren oder Maschinen zu bedienen (siehe "Welche Nebenwirkungen sind möglich?").

### **IVEMEND enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist IVEMEND anzuwenden?**

Die empfohlene Dosis von IVEMEND ist 150 mg Fosaprepitant an Tag 1 (Tag der Chemotherapie).

Das Pulver wird vor der Anwendung aufgelöst und verdünnt. Die Infusionslösung wird über eine intravenöse Infusion (Tropfinfusion) 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie von medizinischem Fachpersonal, wie einem Arzt oder Pflegepersonal, gegeben. Ihr Arzt wird Sie bitten, weitere Arzneimittel zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen anzuwenden. Dazu gehören ein Kortikosteroid (wie Dexamethason) und ein "5-HT<sub>3</sub>-Antagonist" (wie Ondansetron). Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

**Beenden Sie die Anwendung von IVEMEND und konsultieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, die schwerwiegend sein können und die unter Umständen dringend ärztlich behandelt werden müssen:**

- Nesselsucht, Hautausschlag, Juckreiz, Atemnot oder Schluckbeschwerden, oder einen schwerwiegenden Blutdruckabfall (Häufigkeit nicht bekannt, kann auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden); dies sind Anzeichen einer schwerwiegenden allergischen Reaktion.

Andere Nebenwirkungen, über die berichtet wurde, sind nachfolgend aufgelistet.

**Häufig auftretende Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:**

- Verstopfung, Verdauungsbeschwerden,
- Kopfschmerzen,
- Müdigkeit,
- Appetitverlust,
- Schluckauf,
- erhöhte Mengen von Leberenzymen in Ihrem Blut.

**Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) sind:**

- Schwindel, Schläfrigkeit,
- Akne, Ausschlag,
- Angstgefühl,

- Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen, saures Aufstoßen, Bauchschmerzen, trockener Mund, Blähungen,
- vermehrt Schmerzen und Brennen beim Wasserlassen,
- Schwäche, allgemeines Unwohlsein,
- Gesicht-/Hautrötung, Hitzewallungen,
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag, erhöhter Blutdruck,
- Fieber mit erhöhtem Infektionsrisiko, verminderte Anzahl roter Blutkörperchen,
- Schmerzen an der Infusionsstelle, Rötung an der Infusionsstelle, Juckreiz an der Infusionsstelle, Venenentzündung an der Infusionsstelle.

**Selten auftretende Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen) sind:**

- Konzentrationsstörung, Energielosigkeit, Geschmacksstörungen,
- Lichtempfindlichkeit, übermäßiges Schwitzen, ölige Haut, wunde Haut, juckender Ausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse (seltene schwere Hautreaktion),
- Euphorie (Hochgefühl), Desorientiertheit,
- bakterielle Infektion, Pilzinfektion,
- schwere Verstopfung, Zwölffingerdarmgeschwür, Entzündung des Dün- und Dickdarms, wunde Mund, Oberbauchbeschwerden,
- häufiges Wasserlassen, übermäßiges Wasserlassen, Zucker oder Blut im Urin,
- Beschwerden im Brustkorb, Schwellungen, Gangunsicherheit,
- Husten, Schleim aus der Nase im Hals, Halsreizung, Niesen, Halsschmerzen,
- Augenausfluss und Juckreiz,
- Ohrgeräusche,
- Muskelspasmen, Muskelschwäche,
- übermäßiger Durst,
- verlangsamter Herzschlag, Herzkreislauferkrankungen,
- verminderte Anzahl weißer Blutzellen, niedrige Natrium-Werte im Blut, Gewichtsabnahme,
- Verhärtung der Infusionsstelle.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist IVEMEND aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach "Verwendbar bis" und der Durchstechflasche nach "Verwendbar bis", "Verw. bis" oder "EXP" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Die ersten beiden Ziffern bezeichnen den Monat; die nächsten vier Ziffern bezeichnen das Jahr.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die gelöste und verdünnte Lösung ist 24 Stunden bei 25 °C stabil.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was IVEMEND enthält

- Der Wirkstoff ist: Fosaprepitant. Jede Durchstechflasche enthält Fosaprepitant-Dimeglumin, entsprechend 150 mg Fosaprepitant. Nach Auflösung und Verdünnung enthält 1 ml Lösung 1 mg Fosaprepitant (1 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumedetat (Ph. Eur.) (E 386), Polysorbat 80 (E 433), Lactose, Natriumhydroxid (E 524) (zur pH-Einstellung) und/oder Salzsäure 3,6 % (E 507) (zur pH-Einstellung).

### Wie IVEMEND aussieht und Inhalt der Packung

IVEMEND ist ein weißes bis gebrochen weißes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver ist in einer klaren Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen und einer Aluminiumversiegelung mit grauem abnehmbaren Schnappdeckel aus Plastik enthalten.

Jede Durchstechflasche enthält 150 mg Fosaprepitant.  
Packungsgrößen: 1 oder 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

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

#### Hersteller:

Merck Sharp & Dohme B. V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com



**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

**Weitere Informationsquellen**

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

-----

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Auflösung und Verdünnung von IVEMEND 150 mg:

1. Injizieren Sie 5 ml einer 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung in die Durchstechflasche. Stellen Sie sicher, dass die 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung bei Zugabe an der Wand der Durchstechflasche entlangläuft, um Schaumbildung zu vermeiden. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig. Vermeiden Sie Schütteln und Druckstrahlen der 9 mg/ml (0,9%ige) Natriumchlorid-Injektionslösung in die Durchstechflasche.
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 (siehe "Wie ist IVEMEND anzuwenden?").

Die aufgelöste und verdünnte gebrauchsfertige Lösung ist 24 Stunden bei 25 °C stabil.

Parenterale Arzneimittel müssen vor Anwendung auf Partikel und Verfärbung visuell überprüft werden, wann immer Lösung und Behältnis dies zulassen.

Das Aussehen der rekonstituierten Lösung entspricht dem Aussehen des Verdünnungsmittels.

## **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Fosaprepitant zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Während des Berichtszeitraums wurden 8 Fälle von anaphylaktischem Schock berichtet; kumulativ waren es 19 Fälle. Bei zwei dieser 19 Fälle, bei denen über anaphylaktischen Schock berichtet wurde, lagen keine Störfaktoren vor. Basierend auf der Fallanalyse wird eine Aktualisierung der Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen, um eine Information bezüglich anaphylaktischer Reaktionen und Schock aufzunehmen.

Der PRAC hält daher in Anbetracht der Daten, die im überprüften PSUR vorgelegt wurden, Änderungen der Produktinformation für Arzneimittel, die Fosaprepitant enthalten, für begründet.

Es wird empfohlen, das maßgeblich identifizierte Risiko "Hypersensitivität" um Informationen zu anaphylaktischen Reaktionen/Schock zu erweitern; diese Änderung kann im Rahmen der nächsten regulatorischen Gelegenheit, die eine Aktualisierung des RMP erfordert, implementiert werden.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Fosaprepitant der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Fosaprepitant enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.