

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

IVEMEND 150 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder fosaprepitantdimeglumin tilsvarende 150 mg fosaprepitant, tilsvarende 130,5 mg aprepitant. Én ml oppløsning inneholder 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml) etter rekonstituering og fortynning (se pkt. 6.6).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt til gråhvitt amorft pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Forebygging av akutt og forsinket kvalme og oppkast i forbindelse med sterkt emetogen cisplatinbasert cancer-kjemoterapi hos voksne.

Forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med moderat emetogen cancer-kjemoterapi hos voksne.

IVEMEND 150 mg gis som en del av en kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 150 mg administrert som en infusjon **i løpet av 20-30 minutter** på dag 1 som igangsettes ca. 30 minutter før kjemoterapi (se pkt. 6.6.). IVEMEND skal gis sammen med et kortikosteroid og en 5-HT₃-antagonist som spesifisert i tabellene nedenfor.

Følgende doseringsregimer anbefales til forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med emetogen cancer-kjemoterapi:

Regime ved sterkt emetogen kjemoterapi

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
IVEMEND	150 mg intravenøst	ingen	ingen	ingen
Deksametason	12 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt, to ganger daglig	8 mg oralt, to ganger daglig
5-HT ₃ -antagonister	Standarddose av 5-HT ₃ -antagonister. Se produktinformasjon for aktuell 5-HT ₃ -antagonist for riktig doseringsinformasjon.	ingen	ingen	ingen

Deksametason skal gis 30 minutter før kjemoterapibehandling på dag 1 og om morgenen på dag 2 til 4. Deksametason skal også gis om kvelden på dag 3 og 4. Dosen av deksametason tar hensyn til virkestoffinteraksjoner.

Regime ved moderat emetogen kjemoterapi

	Kun Dag 1
IVEMEND	150 mg intravenøst
Deksametason	12 mg oralt
5-HT ₃ -antagonister	Standarddose av 5-HT ₃ -antagonister. Se produktinformasjon for aktuell 5-HT ₃ -antagonist for riktig doseringsinformasjon.

Deksametason gis 30 minutter før kjemoterapibehandling på dag 1. Dosen av deksametason tar hensyn til virkestoffinteraksjoner.

Det er begrenset med effektdata for kombinasjon med andre kortikosteroider og 5-HT₃-antagonister. Se pkt. 4.5 for mer informasjon om samtidig administrering med kortikosteroider.

Det henvises til preparatomtalen (SPC) for de 5-HT₃-antagonister som administreres samtidig.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre (se pkt. 5.2).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig på grunn av kjønn (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller for pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. Det er begrenset med data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. IVEMEND må brukes med forsiktighet til disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av IVEMEND hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

IVEMEND 150 mg skal gis intravenøst. Skal ikke gis intramuskulært eller subkutant. Intravenøs administrering skjer fortrinnsvis ved uavbrutt intravenøs infusjon over 20-30 minutter (se pkt. 6.6). Ikke gi IVEMEND som bolusinjeksjon eller ufortynnet oppløsning.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor polysorbat 80 eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Skal ikke gis sammen med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset med data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. IVEMEND må brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

CYP3A4-interaksjoner

IVEMEND må gis med forsiktighet til pasienter som samtidig står på behandling med virkestoffer som primært metaboliseres via CYP3A4 og som har smalt terapeutisk vindu, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloidderivater, fentanyl og kinidin (se pkt. 4.5). I tillegg må samtidig behandling med irinotekan utøves med spesiell forsiktighet, da denne kombinasjonen kan resultere i økt toksisitet.

Samtidig administrering med warfarin (et CYP2C9-substrat)

Hos pasienter som står på kronisk behandling med warfarin, må protrombintid (rapportert som International Normalized Ratio (INR)) overvåkes nøye i 14 dager etter behandling med fosaprepitant (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med hormonelle antikonseptiva

Effekten av hormonelle antikonseptiva kan bli redusert under bruk og i 28 dager etter avsluttet bruk av fosaprepitant. Alternative ikke-hormonelle metoder for prevensjon bør benyttes under behandling med fosaprepitant og i 2 måneder etter siste dose med fosaprepitant (se pkt. 4.5).

Hypersensitivitetsreaksjoner

Umiddelbare hypersensitivitetsreaksjoner som rødme, erytem, dyspné og anafylaksi/anafylaktisk sjokk under eller kort tid etter infusjon med fosaprepitant har forekommet. Disse hypersensitivitetsreaksjonene har vanligvis respondert på seponering av infusjonen og administrering av hensiktsmessig behandling. Det anbefales ikke å gjenoppta infusjonen hos pasienter som har hatt hypersensitivitetsreaksjoner.

Administrasjon og reaksjoner på infusjonsstedet

IVEMEND skal ikke gis som bolusinjeksjon, men skal fortynnes og gis som langsom intravenøs infusjon (se pkt. 4.2). IVEMEND skal ikke gis intramuskulært eller subkutant (se pkt. 5.3). Mild trombose på injeksjonsstedet er sett ved høyere doser. Dersom det oppstår tegn eller symptomer på lokal irritasjon, skal injeksjonen eller infusjonen avsluttes og startes opp igjen i en annen vene.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Fosaprepitant omdannes raskt til aprepitant når det gis intravenøst.

Det er sannsynlig at virkestoffer som interagerer med aprepitant gitt oralt, også vil interagere med fosaprepitant gitt intravenøst. Følgende informasjon er utledet av data fra studier med aprepitant gitt oralt og fra studier med fosaprepitant gitt intravenøst samtidig med deksametason, midazolam eller diltiazem.

Fosaprepitant 150 mg, gitt som enkeltdose, er en svak hemmer av CYP3A4. Fosaprepitant ser ikke ut til å interagere med P-glykoprotein-transportøren, som antydnet ut fra manglende interaksjon mellom oral aprepitant og digoksin. Det antas at fosaprepitant forårsaker mindre eller ingen større induksjon av CYP2C9, CYP3A4 og glukuronisering enn den som forårsakes av administrering av oral aprepitant. Dokumentasjon mangler vedrørende effekt på CYP2C8 og CYP2C19.

Effekt av fosaprepitant på farmakokinetikken til andre virkestoffer

CYP3A4-hemming

Som svak hemmer av CYP3A4 kan enkeltdose fosaprepitant 150 mg øke plasmakonsentrasjonene av oralt administrerte virkestoffer som gis samtidig og som metaboliseres via CYP3A4. Total eksponering av CYP3A4-substrater kan bli opp til ca. 2 ganger høyere på dag 1 og 2 etter samtidig behandling med en enkeltdose fosaprepitant 150 mg. Fosaprepitant må ikke brukes samtidig med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Hemming av CYP3A4 forårsaket av fosaprepitant kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse virkestoffene og potensielt forårsake alvorlige eller livstruende reaksjoner (se pkt. 4.3). Forsiktighet anbefales ved samtidig behandling av fosaprepitant og oralt administrerte virkestoffer som primært metaboliseres via CYP3A4 og som har smalt terapeutisk vindu, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og kinidin (se pkt. 4.4).

Kortikosteroider

Deksametason: Den orale dosen av deksametason på dag 1 og 2 må reduseres med ca. 50 % når den gis sammen med et regime med fosaprepitant 150 mg på dag 1 for å oppnå tilsvarende eksponering av deksametason som den som oppnås når fosaprepitant 150 mg ikke gis samtidig. Ved behandling med en enkeltdose intravenøs aprepitant 150 mg på dag 1 sammen med enkeltdose 8 mg deksametason gitt oralt på dagene 1, 2 og 3 økte AUC_{0-24 timer} for deksametason, et CYP3A4-substrat, med 100 % på dag 1, 86 % på dag 2 og 18 % på dag 3.

Kjemoterapeutika

Det er ikke gjort interaksjonsstudier med fosaprepitant 150 mg og kjemoterapeutika. Basert på studier med oral aprepitant, docetaxel og vinorelbin forventes imidlertid ikke IVEMEND å ha klinisk relevant interaksjon med intravenøst administrert docetaxel og vinorelbin. Interaksjon med oralt administrerte kjemoterapeutiske legemidler som metaboliseres primært eller delvis via CYP3A4 (f. eks. etoposid, vinorelbin). Det anbefales forsiktighet og nøye overvåking av pasienter som får legemidler som metaboliseres primært eller delvis av CYP3A4 (se pkt. 4.4). Tilfeller av nevrotoksisitet etter markedsføring, en potensiell bivirkning av ifosfamid, er blitt rapportert etter at aprepitant og ifosfamid ble administrert sammen.

Immunosuppressiva

Etter en enkeltdose fosaprepitant 150 mg er det forventet en forbigående moderat økning, etterfulgt av en mild nedgang, i eksponeringen av immunosuppressiva som metaboliseres via CYP3A4 (f. eks. ciklosporin, takrolimus, everolimus og sirolimus). Som følge av den korte varigheten av økt eksponering, er reduksjon i dosen av immunosuppressiva basert på TDM, terapeutisk dosemonitorering, ikke anbefalt på dagen for og dagen etter administrering av IVEMEND.

Midazolam

En enkeltdose intravenøs fosaprepitant 150 mg på dag 1 økte AUC_{0-∞} for midazolam med 77 % på dag 1 og hadde ingen effekt på dag 4 når midazolam ble gitt samtidig som en enkeltdose på 2 mg på dag 1 og 4. Fosaprepitant 150 mg er en svak CYP3A4 hemmer ved enkeltdose på dag 1 og ingen bekreftet observert hemming eller induksjon på CYP3A4 på dag 4.

De potensielle effektene av økte plasmakonsentrasjoner av midazolam eller andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) må vurderes når disse virkestoffene gis sammen med IVEMEND.

Diltiazem

Det er ikke utført interaksjonsstudier med fosaprepitant 150 mg og diltiazem. Imidlertid bør følgende studie med 100 mg fosaprepitant vurderes ved bruk av IVEMEND 150 mg samtidig med diltiazem. Infusjon av 100 mg fosaprepitant i 15 minutter sammen med diltiazem 120 mg 3 ganger daglig resulterte i 1,5 ganger økning i AUC for aprepitant. Effekten er ikke vurdert å være klinisk viktig.

Induksjon

I interaksjonsstudien med midazolam induserte ikke enkelt-dose fosaprepitant 150 mg CYP3A4 på dag 1 og 4. Det antas at IVEMEND gir mindre eller ikke større induksjon av CYP2C9, CYP3A4 og glukuronisering enn den som forårsakes av administrering av 3 dagers regime med oral aprepitant, der forbigående induksjon med maksimal effekt er observert etter 6-8 dager etter første aprepitant-dose. 3 dagers behandling med oral aprepitant resulterte i ca 30-35 % reduksjon i AUC for CYP2C9 substrater og inntil 64 % reduksjon i etinyløstradiolkonsentrasjoner. Data mangler vedrørende effekt på CYP2C8 og CYP2C19. Forsiktighet bør utvises når warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin eller andre virkestoffer som er kjent for å metaboliseres via CYP2C9 og som gis samtidig med IVEMEND.

Warfarin

Hos pasienter som står på kronisk behandling med warfarin, må protrombintid (INR) overvåkes nøye i løpet av og i 14 dager etter behandling med IVEMEND mot kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast (se pkt. 4.4).

Hormonelle antikonsepsjonsmidler

Effekten av hormonelle antikonsepsjonsmidler kan bli redusert under bruk og i 28 dager etter avsluttet bruk av fosaprepitant. Alternative ikke-hormonelle metoder for prevensjon bør benyttes under behandling med fosaprepitant og i 2 måneder etter siste dose med fosaprepitant.

5-HT₃-antagonister

Det er ikke utført interaksjonsstudier med fosaprepitant 150 mg og 5-HT₃-antagonister. Imidlertid, i kliniske interaksjonsstudier hadde ikke behandling med aprepitant oralt klinisk betydningsfulle effekter på farmakokinetikken til ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (den aktive metabolitten av dolasetron). Derfor foreligger ingen bekreftelse på interaksjoner ved bruk av IVEMEND 150 mg og 5-HT₃-agonister.

Effekten av andre legemidler på aprepitants farmakokinetikk etter administrering av fosaprepitant 150 mg

Samtidig behandling med fosaprepitant og virkestoffer som hemmer CYP3A4-aktivitet (f.eks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og proteasehemmere) bør utøves med forsiktighet, da denne kombinasjonen er forventet å resultere i økte plasmakonsentrasjoner av aprepitant (se pkt. 4.4). Ketokonazol omtrent tredoblet terminal halveringstid av oral aprepitant.

Samtidig behandling med fosaprepitant og virkestoffer som sterkt induserer CYP3A4-aktivitet (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital) må unngås, da denne kombinasjonen kan resultere i reduserte plasmakonsentrasjoner av aprepitant som kan føre til redusert effekt. Samtidig administrering av fosaprepitant og urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) anbefales ikke. Rifampicin reduserte gjennomsnittlig terminal halveringstid for oral aprepitant med 68 %.

Diltiazem

Det er ikke utført interaksjonsstudier med fosaprepitant 150 mg og diltiazem. Imidlertid bør man ved bruk av IVEMEND 150 mg ta hensyn til følgende studie med 100 mg fosaprepitant sammen med diltiazem. Infusjon med 100 mg fosaprepitant over 15 minutter sammen med diltiazem 120 mg

3 ganger daglig, resulterte i 1,5 ganger økning i AUC for aprepitant. Denne effekten ble ikke vurdert å være av klinisk betydning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Effekten av hormonelle antikonseptiva kan bli redusert i løpet av og i 28 dager etter administrering av fosaprepitant. Alternativ ikke-hormonell tilleggsprevensjon bør benyttes under behandling med fosaprepitant og i 2 måneder etter siste dose med fosaprepitant (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Kliniske data på graviditeter eksponert for fosaprepitant og aprepitant finnes ikke. Muligheten for at fosaprepitant og aprepitant kan ha reproduksjonstoksiske effekter er ikke klarlagt fordi det i dyrestudier ikke kunne oppnås eksponeringsnivåer høyere enn den terapeutiske eksponeringen hos mennesker. Disse studiene indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryonal/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Mulige effekter på reproduksjon på grunn av endringer i neurokininreguleringen er ukjent. IVEMEND skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Aprepitant utskilles i melk hos diende rotter etter intravenøs administrering av fosaprepitant slik som etter oral administrering av aprepitant. Det er ikke kjent om aprepitant utskilles i morsmelk. Amming anbefales derfor ikke under behandling med IVEMEND.

Fertilitet

Potensielle effekter på fertilitet av fosaprepitant og aprepitant er ikke fullstendig klarlagt fordi det i dyrestudier ikke kunne oppnås eksponeringsnivåer høyere enn den terapeutiske eksponeringen hos mennesker. Fertilitetsstudiene indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til parringsaktivitet, fertilitet, embryoføtal utvikling eller spermieantall og motilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

IVEMEND kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet og tretthet kan forekomme etter inntak av IVEMEND (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen.

I kliniske studier er ulike formuleringer av fosaprepitant blitt administrert til totalt 2687 voksne, inkludert 371 friske personer og 2084 pasienter med kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV). Som følge av at fosaprepitant omdannes til aprepitant, forventes det at bivirkninger assosiert med aprepitant vil kunne inntreffe ved bruk av fosaprepitant. Sikkerhetsprofilen til aprepitant er vurdert hos ca. 6500 individer.

Oral aprepitant

De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert med høyere insidens hos voksne behandlet med aprepitant sammenlignet med standardbehandling hos pasienter behandlet med sterkt emetogen kjemoterapi (Highly Emetogenic Chemotherapy; HEC) var: hikke (4,6 % versus 2,9 %), økning i alaninaminotransferase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsi (2,6 % versus 2,0 %), forstoppelse (2,4 % versus 2,0 %), hodepine (2,0 % versus 1,8 %) og nedsatt appetitt (2,0 % versus 0,5 %). De mest vanlige bivirkningene som er rapportert med høyere insidens hos pasienter behandlet med aprepitant sammenlignet med standardbehandling hos pasienter behandlet med moderat emetogen kjemoterapi (Moderately Emetogenic Chemotherapy; MEC) var tretthet (1,4 % versus 0,9 %).

Bivirkninger i tabellform – aprepitant

I en samlet analyse av HEC- og MEC-studiene hos voksne ble følgende legemiddelrelaterte bivirkninger observert med en høyere insidens enn ved standardbehandling eller etter markedsføring:

Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	kandidainfeksjon, stafylokokkinfeksjon	sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	febril nøyтроpeni, anemi	mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktisk reaksjon	ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	nedsatt appetitt	vanlige
	polydipsi	sjeldne
Psykiatriske lidelser	uro	mindre vanlige
	desorientering, eufori	sjeldne
Nevrologiske sykdommer	hodepine	vanlige
	svimmelhet, somnolens	mindre vanlige
	kognitive lidelser, letargi, dysgeusi	sjeldne
Øyesykdommer	konjunktivitt	sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	tinnitus	sjeldne
Hjertesykdommer	hjerterbank	mindre vanlige
	bradykardi, hjerte-og karsykdom	sjeldne
Karsykdommer	hetetokter	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	hikke	vanlige
	smarter i munn og svelg, nysing, hoste, postnasalt drypp, halsirritasjon	sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	forstoppelse, dyspepsi	vanlige
	raping, kvalme*, oppkast*, gastroøsofageal reflukssykdom, abdominal smerte, tørr munn, flatulens	mindre vanlige
	perforerende duodenalsår, stomatitt, abdominal distensjon, hard avføring, nøyтроpen kolitt	sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	utslett, akne,	mindre vanlige
	fotosensibilitet, hyperhidrose, seborré, hudlesjon, kløende utslett, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse	sjeldne
	pruritus, urticaria	ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskelsvakhet, muskelspasmer	sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	dysuri	mindre vanlige
	pollakiuri	sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	tretthet	vanlige
	asteni, utilpasshet	mindre vanlige
	ødem, ubehag i brystet, gangforstyrrelse	sjeldne

Undersøkelser	økning i ALAT	vanlige
	økning i ASAT, økning i alkalisk fosfatase i blodet	mindre vanlige
	positiv test for blod i urinen, redusert natriuminnhold i blodet, vektreduksjon, redusert antall nøytrofile blodceller, glukose i urinen, økt urinutskillelse	sjeldne

*Kvalme og oppkast var effektparametre i de første 5 dagene etter kjemoterapibehandling og ble deretter bare rapportert som bivirkninger.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I forlengelsen av HEC- og MEC-studier hos voksne med behandling av flere sykluser med kjemoterapi (opp til 6 tilleggssykluser) var bivirkningsprofilen generelt lik den som ble observert i syklus 1.

I en annen aktivt kontrollert klinisk studie hos 1169 voksne pasienter som fikk aprepitant og HEC, var bivirkningsprofilen generelt lik bivirkningsprofilen i andre HEC-studier med aprepitant.

Ytterligere bivirkninger ble observert hyppigere hos voksne pasienter som ble behandlet med aprepitant mot postoperativ kvalme og oppkast (PONV) enn hos pasienter som ble behandlet med ondansetron: smerter i øvre del av buken, unormale tarmlyder, forstoppelse*, dysartri, dyspné, hypoestesi, insomnia, miøse, kvalme, sanseforstyrrelse, mageubehag, subileus*, redusert synsskarphet, hvesing.

*Rapportert hos pasienter som tok en høyere dose aprepitant.

Fosaprepitant

I en aktivt kontrollert klinisk studie hos voksne pasienter som fikk HEC, ble sikkerheten vurdert hos 1143 pasienter som fikk én dags behandling med fosaprepitant 150 mg sammenlignet med 1169 pasienter som fikk 3-dagers behandlingsregimet med aprepitant. I tillegg ble sikkerheten vurdert i en placebokontrollert klinisk studie hos voksne pasienter som fikk MEC. 504 pasienter fikk én enkelt dose IVEMEND 150 mg sammenlignet med 497 pasienter som fikk kontrollregimet.

Sikkerhetsprofilen var generelt lik den som fremgår av tabellen for aprepitant ovenfor.

Bivirkninger i tabellform – fosaprepitant

Bivirkningene nedenfor er rapportert i kliniske studier eller etter markedsføring hos voksne pasienter som fikk fosaprepitant, men som ikke er rapportert for aprepitant som beskrevet ovenfor. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Organklasser	Bivirkning	Frekvens
Karsykdommer	rødme, tromboflebitt (fremtredende, tromboflebitt på infusjonsstedet)	mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	erytem	mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	erytem på infusjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, kløe på infusjonsstedet	mindre vanlige
	hardhet på infusjonsstedet	sjeldne
	umiddelbare hypersensitivitetsreaksjoner inkludert rødme, erytem, dyspné, anafylaktiske reaksjoner/anafylaktisk sjokk	ikke kjent
Undersøkelser	økt blodtrykk	mindre vanlige

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*.

4.9 Overdosering

Ved overdosering må fosaprepitant seponeres og generell støttebehandling og overvåking iverksettes. På grunn av aprepitants antiemetiske virkning, kan det være at legemiddelindusert brekning ikke er effektivt.

Aprepitant kan ikke fjernes ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, ATC-kode: A04A D12.

Fosaprepitant er prodrug til aprepitant og omdannes raskt til aprepitant når det gis intravenøst (se pkt. 5.2). Bidraget fra fosaprepitant til den totale antiemetiske effekten er ukjent, men et forbigående bidrag i løpet av startfasen kan ikke utelukkes. Aprepitant er en selektiv antagonist med høy affinitet til humane substans-P-neurokinin-1-(NK₁)-reseptorer. Den farmakologiske effekten av fosaprepitant tilskrives aprepitant.

Sterkt emetogen kjemoterapi (HEC)

I en randomisert, parallell, dobbeltblind, aktiv-kontrollert studie, ble IVEMEND 150 mg (N=1147) sammenlignet med 3 dagers aprepitantbehandling (N=1175) med voksne pasienter som fikk HEC-regime som inkluderte cisplatin (≥ 70 mg/m²). Fosaprepitantbehandlingen besto av fosaprepitant 150 mg på dag 1 i kombinasjon med ondansetron 32 mg intravenøst på dag 1 og deksametason 12 mg på dag 1, 8 mg på dag 2 og 8 mg to ganger daglig på dag 3 og 4. Aprepitantbehandlingen besto av aprepitant 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 i kombinasjon med ondansetron 32 mg intravenøst på dag 1 og deksametason 1 mg på dag 1 og 8 mg daglig på dag 2 til 4. Placebo for fosaprepitant, aprepitant og deksametason (om kveldene på dag 3 og 4) ble brukt for å opprettholde blinding (se pkt. 4.2). Selv om den intravenøse dosen ondansetron var 32 mg i kliniske studier, så er det ikke den dosen som anbefales i dag. Se produktinformasjonen for den valgte 5-HT₃-antagonisten for riktig informasjon om dosering.

Effekten ble vurdert basert på følgende sammensatte måleparametre: fullstendig respons både i hele perioden og i forsinket fase og ingen emese i hele perioden. Effekten av IVEMEND 150 mg tilsvarte effekten av 3 dagers regimet med aprepitant. Sammendrag av primære og sekundære endepunkter er vist i tabell 1.

Tabell 1
Prosent av voksne pasienter som responderer på HEC etter behandlingsgruppe og fase - syklus 1

Endepunkter*	Fosaprepitant- behandling (N =1106) ** %	Aprepitant- behandling (N =1134) ** %	Forskjeller† (95 % KI)
Fullstendig respons†			
I hele perioden§	71.9	72.3	-0,4 (-4.1, 3.3)
Forsinket fase§§	74.3	74.2	0,1 (-3.5, 3.7)
Ingen emese			
Hele perioden§	72.9	74.6	-1.7 (-5.3, 2.0)

*Primært endepunkt er uthevet.

**N: Antall pasienter inkludert i primæranalyse av fullstendig respons.

†Forskjell og konfidensintervall (CI) ble kalkulert ved hjelp av metode foreslått av Miettinen and Nurminen og justert for kjønn.

‡Fullstendig respons = ingen emese eller bruk av akuttbehandling.

§Hele perioden = 0 til 120 timer etter start av cisplatin kjemoterapi.

§§Forsinket fase = 25 til 120 timer etter start av cisplatin kjemoterapi.

Moderat emetogen kjemoterapi (MEC)

I en randomisert, parallell, dobbeltblind, placebokontrollert studie, ble IVEMEND 150 mg (N=502) i kombinasjon med ondansetron og deksametason sammenlignet med ondansetron og deksametason alene (kontrollbehandling) (N=498) hos voksne pasienter som fikk moderat emetogen kjemoterapi. Fosaprepitantbehandling besto av fosaprepitant 150 mg på dag 1 i kombinasjon med oral ondansetron 8 mg i 2 doser og oral deksametason 12 mg. På dag 2 og 3 fikk pasienter i fosaprepitantgruppen placebo for ondansetron hver 12. time. Kontrollbehandling besto av placebo for fosaprepitant 150 mg i.v. på dag 1 i kombinasjon med oral ondansetron 8 mg i 2 doser og oral deksametason 20 mg. På dag 2 og 3 fikk pasienter i kontrollgruppen 8 mg oral ondansetron hver 12. time. Placebo for fosaprepitant og deksametason (på dag 1) ble brukt for å opprettholde blinding.

Effekten av fosaprepitant ble vurdert basert på primære og sekundære endepunkter listet opp i tabell 2, og viste seg å være bedre enn kontrollbehandling med hensyn på fullstendig respons i den forsinkede fasen og i hele perioden.

Tabell 2
Prosent av voksne pasienter som responderer på MEC etter behandlingsgruppe og fase

Endepunkter*	Fosaprepitant- behandling (N=502)** %	Kontroll- behandling (N=498)** %	p-verdi
Fullstendig respons†			
Forsinket fase‡	78,9	68,5	< 0,001
Fullstendig respons†			
Hele perioden§	77,1	66,9	< 0,001
Akutt fase§§	93,2	91	0,184

*Primært endepunkt er uthevet.

**N: Antall voksne pasienter inkludert i «Intention to treat»-populasjonen.

† Fullstendig respons = ingen emese eller bruk av akuttbehandling.

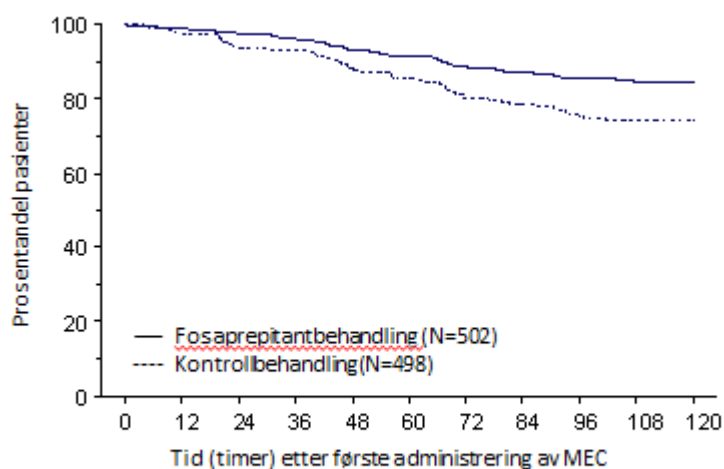
‡ Forsinket fase = 25 til 120 timer etter start av kjemoterapi.

§Hele perioden = 0 til 120 timer etter start av kjemoterapi.

§§Akutt fase = 0 til 24 timer etter start av kjemoterapi.

Estimert tid til første emese er avbildet i et Kaplan-Meier plot i figur 1.

Figur 1
Prosentandel voksne pasienter som får MEC og som forblir frie for emese over tid



Pediatrik populasjon

I en klinisk fase I-studie (N=34) hos pediatriske kreftpasienter som fikk moderat eller sterkt emetogen kjemoterapi, ble farmakokinetikk, sikkerhet og toleranse, og forsøkseffekt av intravenøs fosaprepitant administrert samtidig med ondansetron, med eller uten deksametason, vurdert. Effekt- og sikkerhetsdata fra denne lille studien støtter derimot ikke en konklusjon på optimalt doseringsregime. Ytterligere studier som evaluerer bruk av fosaprepitant hos pediatriske pasienter pågår.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Fosaprepitant, som er et prodrug av aprepitant, omdannes raskt til aprepitant når det gis intravenøst. Plasmakonsentrasjoner av fosaprepitant er under kvantifiserbart nivå innen 30 minutter etter avsluttet infusjon.

Aprepitant etter administrering av fosaprepitant

Etter en enkelt intravenøs dose fosaprepitant 150 mg gitt som infusjon over 20 minutter til friske voksne frivillige, var gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ for aprepitant 35,0 mikrog•timer/ml, og gjennomsnittlig maksimal konsentrasjon av aprepitant var 4,01 mikrog/ml.

Distribusjon

Aprepitant er sterkt proteinbundet, med et gjennomsnitt på 97 %. Geometrisk gjennomsnitt for distribusjonsvolum ved steady state ($V_{d,ss}$) av aprepitant estimert fra en enkelt intravenøs dose fosaprepitant 150 mg er ca. 82 liter hos mennesker.

Biotransformasjon

Fosaprepitant ble raskt omdannet til aprepitant ved *in vitro* inkubering av humane leverprøver. Fosaprepitant gjennomgikk også en rask og nesten fullstendig omdanning til aprepitant i S9-prøver fra annet humant vev som nyre, lunge og ileum. Det ser derfor ut til at omdanning av fosaprepitant til aprepitant kan foregå i flere vev. Hos mennesker ble fosaprepitant gitt intravenøst raskt omdannet til aprepitant i løpet av 30 minutter etter avsluttet infusjon.

Aprepitant gjennomgår utstrakt metabolisme. Hos unge friske voksne utgjør aprepitant ca. 19 % av radioaktiviteten i plasma i løpet av 72 timer etter en intravenøs enkeltdose på 100 mg av [^{14}C]-fosaprepitant, som er et prodrug til aprepitant, noe som indikerer en betydelig tilstedeværelse av

metabolitter i plasma. Tolv metabolitter av aprepitant er identifisert i humant plasma. Metabolismen av aprepitant skjer hovedsaklig via oksydasjon ved morfolin-ringen og dens sidekjeder, og de resulterende metabolittene er bare svakt aktive. *In vitro* studier med humane levermikrosomer indikerer at aprepitant hovedsaklig metaboliseres via CYP3A4, og potensielt med et minimalt bidrag via CYP1A2 og CYP2C19.

Samtlige metabolitter sett i urin, feces og plasma etter intravenøs dosering av 100 mg [¹⁴C]-fosaprepitant, ble også sett etter oral dosering av [¹⁴C]-aprepitant. Etter omdanning av 245,3 mg fosaprepitantdimeglumin (tilsvarende 150 mg fri syre av fosaprepitant) til aprepitant, utskilles 23,9 mg fosforsyre og 95,3 mg meglumin.

Eliminasjon

Aprepitant utskilles ikke uforandret i urin. Metabolitter utskilles i urin og via galleutskilling i feces. Etter en enkel intravenøs dose med 100 mg [¹⁴C]-fosaprepitant til friske forsøkspersoner, ble 57 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 45 % i feces.

Farmakokinetikken til aprepitant er ikke-lineær over det kliniske doseområdet. Terminal halveringstid for aprepitant etter intravenøs dose fosaprepitant 150 mg er ca. 11 timer. Geometrisk gjennomsnittlig plasmaclearance av aprepitant etter en intravenøs dose fosaprepitant 150 mg var ca. 73 ml/min.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon: Fosaprepitant metaboliseres i ulike ekstrahepatiske vev. Nedsatt leverfunksjon er derfor ikke forventet å endre omdanningen av fosaprepitant til aprepitant. Mildt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) påvirker ikke farmakokinetikken til aprepitant på et klinisk relevant nivå. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon. På grunnlag av tilgjengelige data kan det ikke trekkes noen konklusjoner med hensyn til påvirkning på aprepitants farmakokinetikk ved moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B). Det finnes ingen kliniske eller farmakokinetiske data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

Nedsatt nyrefunksjon: En enkeltdose av aprepitant 240 mg ble gitt oralt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCl < 30 ml/min) og til pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) med behov for hemodialyse.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, falt AUC_{0-∞} for total aprepitant (ubundet og proteinbundet) med 21 %, og C_{maks} falt med 32 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Hos pasienter med ESRD som fikk hemodialyse, falt AUC_{0-∞} for total aprepitant med 42 % og C_{maks} falt med 32 %. På grunn av moderate reduksjoner i proteinbinding av aprepitant hos pasienter med nyresykdom, ble ikke AUC for farmakologisk aktivt ubundet aprepitant signifikant påvirket hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Hemodialyse gjennomført 4 eller 48 timer etter dosering hadde ingen signifikant effekt på aprepitants farmakokinetikk; mindre enn 0,2 % av dosen ble gjenfunnet i dialysatet.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter med ESRD som får hemodialyse.

Pediatrik populasjon: Etter administrering av en enkelt dose av 150 mg intravenøs fosaprepitant til ungdommer (i alderen fra 12 til 17 år), var gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-∞} for aprepitant henholdsvis ca. 5,9 mikrog/ml og 43,6 mikrog•timer/ml. Etter administrering av en enkelt dose av 3 mg/kg intravenøs fosaprepitant til pediatriske pasienter i alderen 6 måneder opptil 12 år, var gjennomsnittlig C_{max} og AUC_{0-∞} for aprepitant henholdsvis ca. 2,4 mikrog/ml og 20,8 mikrog•timer/ml.

Sammenheng mellom konsentrasjon og effekt

Positronemisjonstomografi (PET)-studier og bruk av en svært spesifikk NK₁-reseptor-indikator hos friske unge menn som fikk en enkelt intravenøs dose med 150 mg fosaprepitant (N=8), viste NK₁-reseptor binding i hjernen på > 100 % ved T_{max} og 24 timer, > 97 % ved 48 timer, og mellom 41 % og

75 % ved 120 timer, etter dosering. Bindingsgrad til NK₁-reseptorer i hjernen i denne studien korrelerer til plasmakonsentrasjon av aprepitant.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data fra fosaprepitant gitt intravenøst og aprepitant gitt oralt indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier med toksisitetstester ved enkeltdosering og gjentatt dosering, gentoksisitet (inkludert *in vitro*-tester) eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Karsinogent potensial hos gnagere ble kun undersøkt for aprepitant gitt oralt. Det må imidlertid bemerkes at verdien av toksisitetsstudiene som ble utført med gnagere, kaniner og aper, inkludert reproduksjonstoksitetsstudier, er begrenset fordi systemisk eksponering av fosaprepitant og aprepitant bare var lik eller endog lavere enn terapeutisk eksponering hos mennesker. I de gjennomførte sikkerhetsfarmakologiske- og toksitetsstudiene med gjentatt dose utført på hunder, var C_{maks} for fosaprepitant og AUC for aprepitant henholdsvis 3 ganger og 40 ganger høyere enn kliniske verdier.

I en juvenil toksisitetsstudie med hunder behandlet med fosaprepitant fra dag 14 etter fødsel til dag 42, ble det observert en nedgang i testikkelvekt og Leydig-cellestørrelse hos hannedyr ved 6 mg/kg/dag. Det ble observert økende livmorvekt, hypertrofi av livmor og livmorhals, og ødem i vaginalt vev hos hunndyr fra 4 mg/kg/dag. I en juvenil toksisitetsstudie med rotter behandlet med aprepitant fra dag 10 etter fødsel til dag 63, ble det observert en tidligere vaginal åpning hos hunndyr fra 250 mg/kg to ganger daglig og forsinket preputial separasjon hos hannedyr fra 10 mg/kg to ganger daglig. Det var ingen behandlingsrelaterte effekter på paring, fertilitet eller embryo-/føtal overlevelse, og ingen patologiske forandringer i reproduksjonsorganene. Det var ingen forskjell fra klinisk relevant eksponering for aprepitant. Disse funnene er ikke ansett å være klinisk relevante for korttidsbehandling.

Fosaprepitant i ikke-kommersielle formuleringer forårsaket vaskulær toksisitet og hemolyse hos laboratoriedyr ved konsentrasjoner under 1 mg/ml og høyere, avhengig av formuleringen. Selv om tester tatt av humant fullblod var negative, ble det også sett hemolyse i humane vaskede blodceller ved bruk av ikke-kommersielle formuleringer av fosaprepitant i konsentrasjoner på 2,3 mg/ml og høyere. Hemolyse ble ikke sett i humant fullblod og vaskede humane erytrocytter ved bruk av den markedsførte formuleringen av fosaprepitant i konsentrasjoner opp til 1 mg/ml.

Hos kaniner forårsaket paravenøs, subkutan og intramuskulær administrering av fosaprepitant initial, forbigående lokal akutt inflammasjon. Ved slutten av oppfølgingsperioden (8 dager etter dosering) ble det sett opptil lett lokal subkutan inflammasjon etter paravenøs og intramuskulær administrering, og i tillegg opptil moderat fokal muskeldegenerasjon/nekrose med musklelregenerasjon etter intramuskulær administrering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumedetat (E386)
Polysorbat 80 (E433)
Laktose, vannfri
Natriumhydroksid (E524) (til justering av pH) og/eller
Saltsyre, fortynt (E507) (til justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

IVEMEND er uforlikelig med enhver oppløsning som inneholder divalente kationer (for eksempel Ca²⁺, Mg²⁺), inkludert Hartmans og Ringeroppløsninger med laktat. Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er nevnt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering og fortynning er kjemisk og fysisk holdbarhet ved bruk vist i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er bruker selv ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, som normalt ikke bør være mer enn 24 timer ved 2 til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass, 10 ml, i klart glass med gummipropp av klorbutyl eller brombutyl og aluminiumsforsegling med grå avrivbar plasthette.

Pakningsstørrelser: 1 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

IVEMEND må rekonstitueres og deretter fortynnes før administrering.

Klargjøring av IVEMEND 150 mg til intravenøs administrering:

1. Injiser 5 ml natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) i hetteglasset. Forsikre deg om at natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) tilføres langs veggen i hetteglasset for å hindre skumdannelse. Drei hetteglasset forsiktig. Unngå å riste og sprøyte natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) raskt inn i hetteglasset.
2. Klargjør en infusjonspose med **145 ml** natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) (for eksempel ved å fjerne 105 ml natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) fra en 250 ml infusjonspose med natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Trekk opp hele volumet i hetteglasset og overfør det til infusjonsposen som inneholder 145 ml natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %). **Totalt volum er nå 150 ml.** Snu posen forsiktig 2-3 ganger.

Legemidlet må ikke rekonstitueres eller blandes med oppløsninger hvor den fysiske og kjemiske forlideligheten ikke er kjent (se pkt. 6.2).

Den rekonstituerte oppløsningen har samme utseende som fortynningsvæsken.

Det rekonstituerte og fortynnete legemidlet bør kontrolleres visuelt for partikler og misfarging før administrering.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddeson
Hertfordshire EN 11 9BU
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. januar 2008
Dato for siste fornyelse: 11. januar 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG 150 mg****1. LEGEMIDLETS NAVN**

IVEMEND 150 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
fosaprepitant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder fosaprepitandimeglumin tilsvarende 150 mg fosaprepitant, som tilsvarer 130,5 mg aprepitant. Etter rekonstituering og fortynning inneholder 1 ml oppløsning 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Dinatriumedetat, polysorbat 80, vannfri laktose, NaOH og/eller fortynnet HCl (til justering av pH).
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass

10 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Kun til engangsbruk.
Oral aprepitant skal ikke gis.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Etter rekonstituering og fortykning: 24 timer ved 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/437/003 1x1 hetteglass
EU/1/07/437/004 1x10 hetteglass

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

IVEMEND 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER
TEKST PÅ HETTEGLASS 150 mg**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

IVEMEND 150 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning
fosaprepitant
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

IVEMEND 150 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning fosaprepitant

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva IVEMEND er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker IVEMEND
3. Hvordan du bruker IVEMEND
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer IVEMEND
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva IVEMEND er og hva det brukes mot

IVEMEND inneholder virkestoffet fosaprepitant som omdannes til aprepitant i kroppen din. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles «neurokinin-1-(NK₁)-reseptor-antagonister». Hjernens har et spesifikt område som kontrollerer kvalme og oppkast. IVEMEND virker ved å blokkere signaler til dette området, og derved redusere kvalme og oppkast. IVEMEND brukes hos voksne **sammen med andre legemidler** for å forebygge kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi (kreftbehandling) med cisplatin (som sterkt fremkaller kvalme og oppkast) og med kjemoterapi som moderat fremkaller kvalme og oppkast (som for eksempel syklofosamid, doksorubicin eller epirubicin).

2. Hva du må vite før du bruker IVEMEND

Bruk ikke IVEMEND

- hvis du er allergisk overfor fosaprepitant, aprepitant, polysorbat 80 eller et av de andre innholdsstoffene (listet opp i avsnitt 6).
- sammen med legemidler som inneholder pimozid (brukes til behandling av psykiatiske sykdommer), terfenadin og astemizol (brukes mot høysnue og andre allergiske lidelser), cisaprid (brukes mot fordøyelsesproblemer). Informer legen din hvis du bruker disse legemidlene da behandlingen din må justeres før du begynner å ta IVEMEND.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du starter behandling med IVEMEND.

Før behandling med dette legemidlet må du informere legen din dersom du har leversykdom. Leveren er viktig for å bryte ned legemidlet i kroppen din. Det kan hende at legen må overvåke din levertilstand.

Barn og ungdom

IVEMEND skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år, fordi det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og IVEMEND

IVEMEND kan påvirke andre legemidler både under og etter avsluttet behandling. Det finnes noen legemidler som ikke må brukes sammen med IVEMEND (som pimozid, terfenadin, astemizol og cisaprid) eller som krever at dosen må justeres (se også avsnittet «Bruk ikke IVEMEND»).

Virkningen av IVEMEND eller andre legemidler kan bli påvirket hvis IVEMEND tas samtidig med andre legemidler. Dette inkluderer legemidlene som er listet opp under. Snakk med legen din eller en farmasøyt dersom du tar noen av følgende legemidler:

- prevensjonsmidler i form av p-piller, prevensjonsplaster, implantater og hormonspiraler kan komme til å virke dårligere når de brukes sammen med IVEMEND. Annen form for prevensjon eller tillegg av ikke-hormonell prevensjon bør benyttes når du behandles med IVEMEND og i opptil 2 måneder etter bruk av IVEMEND.
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus (immunsuppressiva)
- alfentanil, fentanyl (brukt til behandling av smerte)
- kinidin (brukt til behandling av uregelmessig hjerterytme)
- irinotekan, etoposid, vinorelbin, ifosfamid (legemidler til behandling av kreft)
- legemidler som inneholder sekalealkaloidderivater, som ergotamin og diergotamin (brukt til behandling av migrene)
- warfarin, acenokumarol (blodfortynnende midler, blodprøver kan være påkrevet.)
- rifampicin, klaritromycin, telitromycin (antibiotika brukt til behandling av infeksjoner)
- fenytoin (legemiddel brukt til behandling av epileptiske anfall)
- karbamazepin (brukt til behandling av epilepsi)
- midazolam, triazolam, fenobarbital (legemiddel brukt som beroligende eller som sovemedisin)
- johannesurt (urtepreparat brukt til behandling av depresjon)
- proteasehemmere (brukt til behandling av HIV-infeksjoner)
- ketokonazol, unntatt sjampo (brukt til behandling av Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol)
- itrakonazol, vorikonazol, posakonazol (midler mot sopp)
- nefazodon (brukt til behandling av depresjon)
- diltiazem (legemiddel brukt til behandling av høyt blodtrykk)
- kortikosteroider (som deksametason)
- angsthemmende legemidler (som alprazolam) og
- tolbutamid (legemiddel bruk til behandling av diabetes).

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Bruk ikke dette legemidlet når du er gravid med mindre det er helt nødvendig. Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

For informasjon om prevensjon, se avsnittet «Andre legemidler og IVEMEND».

Det er ukjent om IVEMEND utskilles i morsmelk. Amming er derfor ikke anbefalt under behandling med dette legemidlet. Det er viktig at du informerer legen din hvis du ammer eller planlegger å amme før du mottar dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær oppmerksom på at noen personer blir svimle og trøtte etter å ha tatt IVEMEND. Du bør unngå å kjøre bil og bruke maskiner dersom du blir svimmel eller trøtt etter å ha tatt dette legemidlet (se avsnittet «Mulige bivirkninger»).

IVEMEND inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. det er tilnærmet «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker IVEMEND

Anbefalt dose av IVEMEND er 150 mg fosaprepitant på dag 1 (den dagen man får kjemoterapibehandling).

Pulveret rekonstitueres og fortynnes før bruk. Infusjonsvæsken gis til deg av helsepersonell, for eksempel lege eller sykepleier, som intravenøs infusjon (drypp) ca. 30 minutter før kjemoterapibehandlingen starter. Legen din vil be deg ta andre legemidler inkludert kortikosteroider (som for eksempel deksametason) og en 5HT₃-antagonist (som for eksempel ondansetron) for å forebygge oppkast og kvalme. Snakk med lege eller apotek dersom du er usikker.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Stopp å ta IVEMEND og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende bivirkninger, som kan være alvorlige slik at du trenger umiddelbar medisinsk behandling:

- elveblest, utslett, kløe, vanskeligheter med å puste eller svelge, eller alvorlig blodtrykksfall (frekvensen ikke kjent, kan ikke beregnes ut fra tilgjengelige data): disse er tegn på en alvorlig allergisk reaksjon.

Andre bivirkninger som er rapportert, er listet opp nedenfor.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 10 pasienter) er:

- forstoppelse, fordøyelsesbesvær
- hodepine
- tretthet
- dårligere appetitt
- hikke
- økte nivåer av leverenzymmer i blodet.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 100 pasienter) er:

- svimmelhet, søvnighet
- kviser, utslett
- engstelse
- raping, kvalme, oppkast, halsbrann, magesmerter, tørr munn, luftavgang fra tarmen
- økt smertefull eller brennende vannlating
- svakhet, generell uvelhetsfølelse
- ansiktsrødme, rødhet i huden, hetetokter
- raske eller uregelmessige hjerteslag, økt blodtrykk
- feber med økt risiko for infeksjon, redusert antall røde blodlegemer
- smerter på infusjonsstedet, rødhet på infusjonsstedet, kløe på infusjonsstedet, venebetennelse på infusjonsstedet.

Sjeldne bivirkninger (kan påvirke opptil 1 av 1000 pasienter) er:

- vanskelig for å tenke, energiløshet, smaksforstyrrelser
- solømfintlig hud, kraftig svetting, oljeaktig hud, sår hud, kløende utslett, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (sjelden og alvorlig hudreaksjon)
- oppstemthet (følelse av ekstrem lykke), forvirring
- bakteriell infeksjon, soppinfeksjon
- alvorlig forstoppelse, magesår, betennelse i tynntarm og tykktarm, sår i munnen, oppblåst mage
- hyppig vannlating, mer vannlating enn normalt, sukker i urinen
- ubehag i brystet, hevelse, endret gange
- hoste, slim i bakre del av svelget, halsirritasjon, nysing, sår hals
- rennende og kløende øyne
- ringelyd i øret

- muskelspasmer, muskelsvakhet
- sterk tørste
- langsomme hjerteslag, sykdom i hjerte og blodkar
- redusert antall hvite blodceller, lave natriumnivå i blodet, vekttap
- hardere hud på infusjonsstedet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V***. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer IVEMEND

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartong og hetteglass etter Utløpsdato eller EXP. De to første tallene indikerer måneden, de neste fire tallene indikerer året.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Den rekonstituerte og fortynnede legemiddeloppløsningen er holdbar i 24 timer ved 25 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av IVEMEND

Virkestoffet er fosaprepitant. Hvert hetteglass inneholder fosaprepitantdimeglumin, tilsvarende 150 mg fosaprepitant. En ml oppløsning inneholder 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml) etter rekonstituering og fortynning.

Hjelpestoffer er: dinatriumedetat (E386), polysorbat 80 (E433), vannfri laktose, natriumhydroksid (E524) (til justering av pH) og/eller fortynnet saltsyre (E507) (til justering av pH).

Hvordan IVEMEND ser ut og innholdet i pakningen

IVEMEND er et hvitt til gråhvitt pulver til infusjonsvæske, oppløsning.

Pulveret oppbevares i hetteglass av klart glass med gummipropp av klorbutyl eller brombutyl og aluminiumsforsegling med grå avrivbar plasthette.

Hvert hetteglass inneholder 150 mg fosaprepitant. Pakningsstørrelser: 1 eller 10 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
UK-Hertfordshire EN11 9BU
Storbritannia

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@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.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dproc_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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_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

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Veiledning om rekonstituering og fortynning av IVEMEND 150 mg:

1. Injiser 5 ml natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) i hetteglasset. Forsikre deg om at natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) tilføres langs veggen i hetteglasset for å hindre skumdannelse. Drei hetteglasset forsiktig. Unngå å riste og sprøyte natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) raskt inn i hetteglasset.
2. Klargjør en infusjonspose med **145 ml** natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) (for eksempel ved å fjerne 105 ml natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %) fra en 250 ml infusjonspose med natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Trekk opp hele volumet i hetteglasset og overfør det til infusjonsposen som inneholder 145 ml natriumklorid injeksjonsvæske 9 mg/ml (0,9 %). **Totalt volum er nå 150 ml.** Snu posen forsiktig 2-3 ganger (se avsnittet «Hvordan du bruker IVEMEND»).

Den rekonstituerte og ferdigfortynnede oppløsningen er holdbar i 24 timer ved 25 °C.

Såfremt oppløsning og beholder gjør det mulig, skal parenterale legemidler undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering.

Den rekonstituerte oppløsningen har samme utseende som fortynningsvæsken.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for fosaprepitant har CHMP kommet frem til følgende vitenskapelige konklusjoner:

Det ble rapportert 8 tilfeller av anafylaktisk sjokk i løpet av perioden, kumulativt 19 tilfeller. To av de 19 tilfellene som begge rapporterte anafylaktisk sjokk fremstod uten forvekslingsfaktorer. Basert på analyse av tilfellene anbefales en oppdatering av punktene 4.4 og 4.8 i preparatomtalen for å inkludere informasjon om anafylaktiske reaksjoner og sjokk.

Med henblikk på de data som ble presentert i PSUR-gjennomgangen, har PRAC derfor ansett endringene i produktinformasjonen for legemidler inneholdende fosaprepitant som berettiget.

Den viktige identifiserte risikoen for hypersensitivitet anbefales å bli oppdatert med informasjon om anafylaktiske reaksjoner/sjokk. Denne endringen kan implementeres ved neste regulatoriske anledning som krever en oppdatering av RMP.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for fosaprepitant mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder fosaprepitant er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelse(n).