PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IVEMEND 150 mg prášek pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje fosaprepitanti dimegluminum odpovídající fosaprepitantum 150 mg, což odpovídá aprepitantum 130,5 mg. Po rekonstituci a naředění obsahuje 1 ml roztoku 1 mg fosaprepitantu (1 mg/ml) (viz bod 6.6).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.
Bílý až téměř bílý amorfní prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence nauzey a zvracení, vyvolaných vysoce a středně emetogenní protinádorovou chemoterapií u dospělých a pediatrických pacientů od 6 měsíců.

IVEMEND 150 mg se podává jako součást kombinované terapie (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování
Dospělí
Doporučená dávka je 150 mg podaná1. den ve formě infuze **trvající 20 až 30 minut** zahájené přibližně 30 minut před chemoterapií (viz bod 6.6). Přípravek IVEMEND se podává spolu s kortikosteroidy a antagonisty 5-HT_3, jak je blíže uvedeno v tabulkách níže.

K prevenci nauzey a zvracení spojených s emetogenní protinádorovou chemoterapií se doporučují následující režimy.

Tabulka 1: Doporučené dávkování při prevenci nauzey a zvracení spojených s vysoce emetogenní chemoterapií u dospělých

	1. den	**2. den**	**3. den**	**4. den**
IVEMEND	150 mg intravenózně	žádný	žádný	žádný
Dexamethason	12 mg perorálně	8 mg perorálně	**8 mg perorálně dvakrát denně**	**8 mg perorálně dvakrát denně**
antagonisté 5-HT_3	Standardní dávka antagonistů 5-HT_3. Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT_3 viz informace o daném přípravku	žádný	žádný	žádný

Dexamethason se podává 1. den 30 minut před chemoterapií a 2. až 4. den ráno. 3. a 4. den se dexamethason podává rovněž večer. Dávka dexamethasonu přispívá k interakcím účinných látek.

Tabulka 2: Doporučené dávkování při prevenci nauzey a zvracení spojených se středně emetogenní chemoterapií u dospělých

	1. den
IVEMEND	150 mg intravenózně
Dexamethason	12 mg perorálně
antagonisté 5-HT_3	Standardní dávka antagonistů 5-HT_3. Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT_3 viz informace o daném přípravku

Dexamethason se podává 1.den 30 minut před zahájením chemoterapie. Dávka dexamethasonu přispívá k interakcím léčivých látek.

Pediatrická populace
Pediatričtí pacienti ve věku od 6 měsíců s tělesnou hmotností nejméně 6 kg
Doporučený dávkovací režim přípravku IVEMEND, který se podává s antagonistou 5-HT_3 a s kortikosteroidem nebo bez něj, k prevenci nauzey a zvracení vyvolaných podáváním jednodenních, nebo vícedenních chemoterapeutických režimů vysoce emetogenní chemoterapie nebo středně emetogenní chemoterapie, je uveden v tabulce 3. Jednodenní chemoterapeutické režimy zahrnují režimy, kdy se vysoce emetogenní chemoterapie nebo středně emetogenní chemoterapie podává pouze jeden den. Vícedenní chemoterapeutické režimy zahrnují chemoterapeutické režimy, kdy se vysoce emetogenní chemoterapie nebo středně emetogenní chemoterapie podávají 2 nebo více dní.

Tabulka 4 uvádí alternativní dávkovací režim, který lze využít u jednodenních chemoterapeutických režimů.

Dávkování u jednodenních nebo vícedenních chemoterapeutických režimů
U pediatrických pacientů léčených jednodenními nebo vícedenními režimy vysoce emetogenní chemoterapie nebo středně emetogenní chemoterapie se přípravek IVEMEND podává 1., 2. a 3. den jako intravenózní infuze centrálním žilním katetrem. Místo přípravku IVEMEND lze 2. a 3. den použít přípravek EMEND tobolky nebo EMEND pro perorální suspenzi, jak je uvedeno v tabulce 3. Ohledně příslušných pokynů k dávkování viz souhrn údajů o přípravku EMEND tobolky nebo EMEND pro perorální suspenzi.

Tabulka 3: Doporučené dávkování k prevenci nauzey a zvracení vyvolaných podáváním jednodenních nebo vícedenních chemoterapeutických režimů vysoce emetogenní chemoterapie nebo středně emetogenní chemoterapie u pediatrických pacientů

	Populace	**1. den**	**2. den**	**3. den**
IVEMEND*	Pediatričtí pacienti od 12 let	115 mg intravenózně	80 mg intravenózně NEBO 80 mg perorálně (EMEND tobolky)	80 mg intravenózně NEBO 80 mg perorálně (EMEND tobolky)
	Pediatričtí pacienti od 6 měsíců do 12 let s hmotností nejméně 6 kg	3 mg/kg intravenózně Maximální dávka 115 mg	2 mg/kg intravenózně NEBO 2 mg/kg perorálně (EMEND perorální suspenze) Maximální dávka 80 mg	2 mg/kg intravenózně NEBO 2 mg/kg perorálně (EMEND perorální suspenze) Maximální dávka 80 mg
Dexamethason**	Všichni pediatričtí pacienti	Pokud se současně podává kortikosteroid, jako je dexamethason, podává se 1. až 4. den 50 % doporučené dávky kortikosteroidu		
Antagonista 5-HT_3	Všichni pediatričtí pacienti	Ohledně doporučené dávky viz informace o předepisování antagonisty 5-HT_3		

* U pediatrických pacientů od 12 let se přípravek IVEMEND podává intravenózně po dobu 30 minut, přičemž infuze se dokončí přibližně 30 minut před chemoterapií.
U pediatrických pacientů mladších 12 let se přípravek IVEMEND podává intravenózně po dobu 60 minut, přičemž infuze se dokončí přibližně 30 minut před chemoterapií.
** **Dexamethason** je nutno podat 1. den léčby 30 minut před chemoterapií.

Alternativní dávkování při jednodenních chemoterapeutických režimech
U pediatrických pacientů léčených jednodenními režimy vysoce emetogenní chemoterapie nebo středně emetogenní chemoterapie lze přípravek IVEMEND podat 1. den jako intravenózní infuzi centrálním žilním katetrem.

Tabulka 4: Alternativní dávkování k prevenci nauzey a zvracení při jednodenních chemoterapeutických režimech vysoce emetogenní chemoterapie nebo středně emetogenní chemoterapie u pediatrických pacientů

	Populace	1. den
IVEMEND*	Pediatričtí pacienti od 12 let	150 mg intravenózně
	Pediatričtí pacienti od 2 let do 12 let	4 mg/kg intravenózně Maximální dávka 150 mg
	Pediatričtí pacienti od 6 měsíců do 2 let s hmotností nejméně 6 kg	5 mg/kg intravenózně Maximální dávka 150 mg
Dexamethason**	Všichni pediatričtí pacienti	Pokud se současně podává kortikosteroid, jako je dexamethason, podává se 1. a 2. den 50 % doporučené dávky kortikosteroidu.
Antagonista 5-HT_3	Všichni pediatričtí pacienti	Ohledně doporučené dávky viz informace o předepisování antagonisty 5-HT_3

* U pediatrických pacientů od 12 let se přípravek IVEMEND podává intravenózně po dobu 30 minut, přičemž infuze se dokončí přibližně 30 minut před chemoterapií.
U pediatrických pacientů mladších 12 let se přípravek IVEMEND podává intravenózně po dobu 60 minut, přičemž infuze se dokončí přibližně 30 minut před chemoterapií.
** **Dexamethason** je nutno podat 1. den léčby 30 minut před chemoterapií.

Bezpečnost a účinnost přípravku IVEMEND u kojenců mladších 6 měsíců nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Obecně
Údaje o účinnosti při kombinaci s jinými kortikosteroidy a antagonisty 5-HT_3 jsou omezené. Další informace o současném podávání přípravku s kortikosteroidy jsou uvedeny v bodu 4.5.

U současně podávaných léčivých přípravků obsahujících antagonistu 5-HT_3 nahlédněte do jejich souhrnu informací o přípravku.

Zvláštní populace
Starší pacienti (≥65 let)
U starších osob není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Pohlaví
S ohledem na pohlaví není úprava dávkování nutná (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou renálních funkcí ani u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění podstupujících hemodialýzu není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater
U pacientů s mírnou poruchou jaterních funkcí není nutno dávku nijak upravovat. Pokud se týče pacientů se středně těžkou poruchou jaterních funkcí, je k dispozici pouze omezené množství dat a u pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí nejsou dostupné žádné údaje. Přípravek IVEMEND se u těchto pacientů musí používat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání
IVEMEND 150 mg se podává intravenózně a nesmí se podávat intramuskulární nebo subkutánní cestou. Intravenózní podání u dospělých je nejlepší provést trvalou intravenózní infuzí po dobu 20 až 30 minut. Intravenozní podání pediatrickým pacientům od 6 měsíců se doporučuje pomocí centrálního žilního katetru, přičemž pacientům starším 12 let je nutno přípravek podat během 30 minut a pacientům mladším 12 let během 60 minut (viz bod 6.6). Nepodávejte IVEMEND jako bolusovou injekci nebo nenaředěný roztok.

Pokyny k rekonstituci a ředění léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, aprepitant nebo polysorbát 80 nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

Současné podávání spolu s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater
Pro pacienty se středně těžkou poruchou jaterních funkcí existuje pouze omezené množství dat a pro pacienty s těžkou poruchou jaterních funkcí nejsou k dispozici žádné údaje. U těchto pacientů je nutno IVEMEND používat s opatrností (viz bod 5.2).

Interakce na CYP3A4
IVEMEND je nutno podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se primárně metabolizují cestou CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako jsou cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, deriváty námelových alkaloidů, fentanyl a chinidin (viz bod 4.5). K podávání současně s irinotekanem je navíc nutno přistupovat s obzvláštní opatrností, protože uvedená kombinace by mohla mít za následek zvýšenou toxicitu.

Současné podávání s warfarinem (substrát CYP2C9)
U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno během 14 dnů po užití fosaprepitantu pozorně sledovat hodnotu mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz bod 4.5).

Současné podávání s hormonálními kontraceptivy
Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání aprepitantu a 28 dní poté snížena. Během léčby fosaprepitantem a 2 měsíce po poslední dávce fosaprepitantu je nutno používat alternativní nehormonální pomocné metody antikoncepce (viz bod 4.5).

Hypersenzitivní reakce
Během podání infuze fosaprepitantu nebo krátce poté se vyskytly reakce časné přecitlivělosti zahrnující zrudnutí, erytém, dušnost a anafylaxi/anafylaktický šok. Tyto hypersenzitivní reakce většinou po přerušení podání infuze fosaprepitantu a po příslušné léčbě ustoupily. Opětovné podání infuze přípravku pacientům, u kterých se objevila hypersenzitivní reakce, se nedoporučuje.

Podání a reakce v místě aplikace
Při používání přípravku IVEMEND byly hlášeny reakce v místě aplikace infuze (viz bod 4.8). Většina závažných reakcí v místě aplikace infuze, včetně tromboflebitidy a vaskulitidy, byla hlášena při současném podání vesikantní chemoterapie (např. na bázi antracyklinu), zejména když bylo spojeno s extravazací. Při současném podávání vesikantní chemoterapie byla u některých pacientů také hlášena nekróza. Při vyšších dávkách bez současného podání vesikantní chemoterapie byla pozorována mírná trombóza v místě aplikace.

IVEMEND se nesmí podávat jako bolusová injekce, ale vždy se musí naředit a podat jako pomalá intravenózní infuze (viz bod 4.2). IVEMEND se nesmí podávat intramuskulárně nebo subkutánně

(viz bod 5.3). Pokud se objeví známky nebo příznaky lokálního podráždění, je nutno injekci nebo infuzi ukončit a znovu začít na jiné žíle.

Sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při intravenózním podání se fosaprepitant rychle přeměňuje na aprepitant.

Fosaprepitant v dávce 150 mg podané v jediné dávce je slabým inhibitorem CYP3A4. Nezdá se, že by fosaprepitant interagoval s P-glykoproteinovým transportérem, jak naznačuje nepřítomnost interakce perorálně podaného aprepitantu s digoxinem. Předpokládá se, že fosaprepitant by mohl způsobovat menší nebo stejnou indukci CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidace, než jakou způsobuje perorální podání aprepitantu. Ohledně účinků na CYP2C8 a CYP2C19 údaje chybějí.

Interakce s jinými léčivými přípravky po intravenózním podání fosaprepitantu jsou pravděpodobné u léčivých látek, které interagují s perorálním aprepitantem. Nepředpokládá se, že by při vícedenních režimech podávání fosaprepitantu byl potenciál k interakcím vyšší, než u perorálních režimů podávání aprepitantu. Proto jsou doporučení pro používání přípravku IVEMEND s dalšími léčivými přípravky u pediatrických pacientů založeny na údajích získaných u dospělých ve studiích s fosaprepitantem a aprepitantem. Při použití kombinovaných režimů přípravků IVEMEND a EMEND si prosím přečtěte bod 4.5 souhrnu údajů o přípravku EMEND tobolky nebo EMEND pro perorální suspenzi.

Následující informace byly odvozeny ze studií provedených s perorálním aprepitantem a ze studií provedených s intravenózním jednodávkovým fosaprepitantem podávaným společně s dexamethasonem, midazolamem nebo diltiazemem.

Účinek aprepitantu na farmakokinetiku dalších léčivých látek
Inhibice CYP3A4
Jako slabý inhibitor CYP3A4 může fosaprepitant v jediné 150mg dávce zvýšit plazmatické koncentrace současně podávaných perorálních léčivých látek, které se metabolizují cestou CYP3A4. Celková expozice perorálně podávaným substrátům CYP3A4 se může 1. a 2. den současného podávání s jedinou 150mg dávkou fosaprepitantu zvýšit dvojnásobně. Fosaprepitant se nesmí podávat současně s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem. Inhibice CYP3A4 fosaprepitantem by mohla mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace uvedených léčivých látek, což může vyvolat závažné nebo život ohrožující reakce (viz bod 4.3). Při současném podávání fosaprepitantu a perorálně podávaných látek, které jsou metabolizovány převážně prostřednictvím CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin, se doporučuje opatrnost (viz bod 4.4).

Kortikosteroidy
Dexamethason: dávka perorálního dexamethasonu musí být snížena o přibližně 50 %, pokud se podává s fosaprepitantem (viz bod 4.2).Fosaprepitant v dávce 150 mg podaný 1. den jako jediná intravenózní dávka zvyšoval $AUC_{0\text{-}24hod}$ dexamethasonu, což je substrát CYP3A4, o 100 % 1. den, o 86 % 2. den a o 18 % 3. den, pokud se dexamethason podával jako jediná 8mg perorální dávka 1., 2. a 3. den.

Chemoterapeutické léčivé přípravky
Studie interakcí s fosaprepitantem v dávce 150 mg a chemoterapeutickými léčivými přípravky nebyly provedeny; nicméně na základě studií provedených s perorálním aprepitantem a docetaxelem a vinorelbinem se nepředpokládá, že by přípravek IVEMEND 150 mg měl klinicky významné interakce s intravenózně podávaným docetaxelem a vinorelbinem. Nelze vyloučit interakce s perorálně podávanými chemoterapeutickými léčivými přípravky, které se metabolizují převážně nebo částečně cestou CYP3A4 (např. etoposid, vinorelbin). U pacientů dostávajících léčivé přípravky, které se metabolizují především nebo i částečně CYP3A4, se doporučuje opatrnost, přičemž může být vhodné

tyto pacienty dodatečně sledovat (viz bod 4.4). Po uvedení na trh byly hlášeny při současném podávání aprepitantu a ifosfamidu případy neurotoxicity, potenciální nežádoucí účinek ifosfamidu.

Imunosupresiva
Po jediné 150mg dávce fosaprepitantu se předpokládá přechodné dvoudenní střední zvýšení následované mírným poklesem expozice imunosupresivům metabolizovaným prostřednictvím CYP3A4 (např. cyklosporin, takrolimus, everolimus a sirolimus). S ohledem na krátké trvání zvýšené expozice se snížení dávky imunosupresiva založené na terapeutickém monitorování dávky v den podání přípravku IVEMEND a v den následující nedoporučuje.

Midazolam
Fosaprepitant v dávce 150 mg podaný 1. den jako jediná intravenózní dávka zvyšoval $AUC_{0-\infty}$ midazolamu o 77 % 1. den a 4. den neměl žádný vliv, pokud byl midazolam podáván současně jako jediná 2mg perorální dávka 1. až 4. den. Fosaprepitant v dávce 150 mg je slabým inhibitorem CYP3A4 pokud se podá v jediné dávce 1. den, přičemž 4. den se nepozorují žádné důkazy inhibice ani indukce CYP3A4.

Možné účinky zvýšených plazmatických koncentrací midazolamu nebo jiných benzodiazepinů metabolizovaných cestou CYP3A4 (alprazolam, triazolam) je nutno vzít v úvahu při současném podávání těchto léčivých přípravků spolu s přípravkem IVEMEND.

Diltiazem
Studie interakcí s fosaprepitantem v dávce 150 mg a diltiazemem nebyly provedeny, nicméně při používání přípravku IVEMEND 150 mg s diltiazemem je nutno vzít v potaz následující studii provedenou s fosaprepitantem v dávce 100 mg. U pacientů s mírnou až středně těžkou hypertenzí vedla infuze 100 mg fosaprepitantu podaná během 15 minut spolu se 120 mg diltiazemu 3krát denně k 1,4násobnému zvýšení AUC diltiazemu a k malému, nicméně klinicky významnému snížení krevního tlaku, ale nevedla ke klinicky významné změně tepové frekvence nebo intervalu PR.

Indukce
Fosaprepitant v jediné 150mg dávce ve studii interakce s midazolamem neindukoval CYP3A4 1. až 4. den. Předpokládá se, že by přípravek IVEMEND mohl způsobovat nižší nebo stejnou indukci CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidace, než jakou způsobuje podání 3denního režimu perorálního aprepitantu, u kterého byla pozorována přechodná indukce dosahující maxima 6 až 8 dní po první dávce aprepitantu. Třídenní režim perorálního aprepitantu vedl k asi 30 až 35% snížení AUC substrátů CYP2C9 a až k 64% poklesu minimálních koncentrací ethinylestradiolu. Pokud jde o vliv na CYP2C8 a CYP2C19, nejsou údaje k dispozici. Opatrnosti je třeba, pokud se spolu s přípravkem IVEMEND podává warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin nebo jiné léčivé látky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány CYP2C9.

Warfarin
U pacientů chronicky léčených warfarinem je během léčby přípravkem IVEMEND k prevenci chemoterapií navozené nauzey a zvracení a 14 dnů poté nutno pečlivě sledovat protrombinový čas (INR) (viz bod 4.4).

Hormonální antikoncepce
Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání fosaprepitantu a po dobu 28 dní po ukončení jeho podávání snížena. Během léčby fosaprepitantem a ještě 2 měsíce po poslední dávce fosaprepitantu je třeba používat alternativních nehormonálních pomocných metod antikoncepce.

Antagonisté 5-HT_3
Studie lékových interakcí s fosaprepitantem v dávce 150 mg a antagonisty 5-HT_3 nebyly provedeny, nicméně v klinických studiích lékových interakcí nevykazoval aprepitant podávaný v perorálním režimu žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku ondansetronu, granisetronu nebo hydrodolasetronu (aktivní metabolit dolasetronu). Proto ohledně interakcí při používání přípravku IVEMEND 150 mg a antagonistů 5-HT_3 neexistují žádné důkazy.

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku aprepitantu vyplývající z podání 150 mg fosaprepitantu
K současnému podávání fosaprepitantu s léčivými přípravky, které inhibují aktivitu CYP3A4 (např. ketokonazolem, itrakonazolem, vorikonazolem, posakonazolem, klarithromycinem, telithromycinem, nefazodonem a inhibitory proteázy), je třeba přistupovat opatrně, protože se předpokládá, že uvedené kombinace povedou k několikanásobnému zvýšení plazmatické koncentrace aprepitantu (viz bod 4.4). Ketokonazol prodlužoval terminální poločas perorálně podaného aprepitantu asi 3násobně.

Je nutno se vyvarovat současného podávání fosaprepitantu s léčivými přípravky, které silně indukují aktivitu CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital), protože tato kombinace vede ke snížení plazmatických koncentrací aprepitantu, což může vést ke snížení účinnosti. Současné podávání fosaprepitantu s třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nedoporučuje. Rifampicin zkracoval průměrný terminální poločas perorálně podaného aprepitantu o 68 %.

Diltiazem
Studie interakcí s fosaprepitantem v dávce 150 mg a diltiazemem nebyly provedeny, nicméně při používání přípravku IVEMEND 150 mg s diltiazemem je nutno vzít v potaz následující studii provedenou s fosaprepitantem v dávce 100 mg. Infuze 100 mg fosaprepitantu podaná během 15 minut spolu se 120 mg diltiazemu 3krát denně vedla k 1,5násobnému zvýšení AUC aprepitantu. Tento účinek nebyl vyhodnocen jako klinicky významný.

Pediatrická populace
Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen
Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání fosaprepitantu a 28 dní poté snížena. Během léčby fosaprepitantem a 2 měsíce po poslední dávce fosaprepitantu je nutno používat alternativní nehormonální pomocné metody antikoncepce (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství
Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o podávání fosaprepitantu a aprepitantu během těhotenství. Potenciální reprodukční toxicita fosaprepitantu a aprepitantu nebyla zcela stanovena, protože míra expozice vyšší než hodnoty terapeutické expozice u člověka nemohla být ve studiích se zvířaty dosažena. Tyto studie nenaznačily žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Možné účinky na reprodukci změnami v regulaci neurokininů nejsou známy. IVEMEND se nesmí podávat během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení
Aprepitant se po intravenózním podání fosaprepitantu stejně jako po perorálním podání aprepitantu vylučuje do mléka kojících potkanů. Není známo, zda se aprepitant vylučuje do lidského mléka. Proto se během léčby přípravkem IVEMEND kojení nedoporučuje.

Fertilita
Potenciál k účinkům fosaprepitantu a aprepitantu na fertilitu nebyl plně charakterizován, protože míra expozice vyšší než hodnoty terapeutické expozice u člověka nemohla být ve studiích se zvířaty dosažena. Studie fertility neukazují na přímé ani nepřímé škodlivé účinky pokud jde o páření, fertilitu, embryonální/fetální vývoj či počty a motilitu spermií (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek IVEMEND může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání přípravku IVEMEND se mohou objevit závratě a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu
V klinických studiích byly různé lékové formy fosaprepitantu podány celkem 2 687 dospělým včetně 371 zdravých subjektů a 2 084 pacientů a 299 dětem a dospívajícím s chemoterapií navozenou nauzeou a zvracením (CINV). Jelikož se fosaprepitant přeměňuje na aprepitant, očekává se, že nežádoucí účinky spojované s aprepitantem se budou vyskytovat i u fosaprepitantu. Bezpečnostní profil aprepitantu byl hodnocen přibližně u 6 500 dospělých a 184 dětí a dospívajících.

Perorální aprepitant
Nejčastějšími nežádoucími účinky u dospělých léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly hlášeny s vyšší incidencí u pacientů léčených v režimu s aprepitantem než při standardní terapii, byly: škytavka (4,6 % oproti 2,9 %), zvýšení alaninaminotransferázy (ALT) (2,8 % oproti 1,1 %), dyspepsie (2,6 % oproti 2,0 %), zácpa (2,4 % oproti 2,0 %), bolesti hlavy (2,0 % 1,8 %) a pokles chuti k jídlu (2,0 % oproti 0,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným s vyšší incidencí u pacientů léčených režimem s aprepitantem než při standardní terapii u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byla únava (1,4 % oproti 0,9 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými s vyšší incidencí u pediatrických pacientů léčených režimem s aprepitantem, než u pacientů léčených kontrolním režimem během léčby emetogenní protinádorovou chemoterapií, byla škytavka (3,3 % versus 0,0 %) a zarudnutí (1,1 % versus 0,0 %).

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce - aprepitant
Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v souhrnné analýze studií provedených s vysoce a středně emetogenní chemoterapií s vyšší incidencí u perorálního aprepitantu než při standardní terapii u dospělých nebo pediatrických pacientů, nebo po uvedení na trh.

Kategorie četnosti uvedené v tabulce jsou založeny na studiích provedených u dospělých; četnosti pozorované v pediatrických studiích byly podobné nebo nižší, pokud nejsou v tabulce uvedeny. Některé méně bežné nežádoucí účinky pozorované u dospělé populace v pediatrických studiích pozorovány nebyly.

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000) a velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 5: Tabulkový přehled nežádoucích účinků - aprepitant

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Infekce a infestace	kandidóza, stafylokokové infekce	vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie, anémie	méně časté
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí	není známo
Poruchy metabolismu a výživy	pokles chuti k jídlu	časté
	polydipsie	vzácné
Psychiatrické poruchy	úzkost	méně časté
	dezorientace, euforická nálada	vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	závrať, somnolence	méně časté
	kognitivní porucha, letargie, dysgeuzie	vzácné
Poruchy oka	zánět spojivek	vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	vzácné

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Srdeční poruchy	palpitace	méně časté
	bradykardie, kardiovaskulární porucha	vzácné
Cévní poruchy	návaly horka/zčervenání	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	škytavka	časté
	bolesti v orofaryngu, kýchání, kašel, nadměrné hromadění hlenu v nasofaryngu, podráždění hrdla	vzácné
Gastrointestinální poruchy	zácpa, dyspepsie	časté
	říhání, nauzea*, zvracení*, gastroezofageální refluxní choroba, bolesti břicha, sucho v ústech, flatulence	méně časté
	perforace duodenálního vředu, stomatitida, abdominální distenze, tuhá stolice, neutropenická kolitida	vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka, akné	méně časté
	fotosenzitivní reakce, hyperhidróza, seborea, kožní léze, svědivá vyrážka, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza	vzácné
	svědění, kopřivka	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	svalová slabost, svalové spasmy	vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	dysurie	méně časté
	polakisurie	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	časté
	astenie, malátnost	méně časté
	edém, nepříjemný pocit na hrudi, poruchy chůze	vzácné
Vyšetření	zvýšení ALT	časté
	zvýšení AST, zvýšení alkalické fosfatázy	méně časté
	pozitivní reakce na červené krvinky v moči, pokles sodíku v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pokles počtu neutrofilů, přítomnost glukózy v moči, zvýšení výdeje moči	vzácné

* Nauzea a zvracení byly parametry účinnosti v prvních 5 dnech léčby po chemoterapii a potom byly hlášeny pouze jako nežádoucí účinky.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Profily nežádoucích účinků v prodloužených studiích provedených u dospělých s vysoce nebo středně emetogenní chemoterapií s opakovanými až 6 dalšími cykly chemoterapie byly celkově podobné jako profily pozorované v 1. cyklu.

V další klinické studii kontrolované aktivním komparátorem, prováděné u 1 169 dospělých pacientů, kterým byl podáván aprepitant a vysoce emetogenní chemoterapie, byl profil nežádoucích účinků celkově podobný jako profily pozorované v jiných studií vysoce emetogenní chemoterapie s aprepitantem.

Studie u pacientů s nauzeou a zvracením, které nejsou indukovány chemoterapií

U dospělých pacientů léčených aprepitantem kvůli pooperační nauzee a zvracení (PONV) byly pozorovány další nežádoucí účinky, které měly vyšší incidenci než u ondansetronu: bolesti v horní části břicha, abnormální střevní zvuky, zácpa*, dysartrie, dušnost, hypestézie, nespavost, mióza, nauzea, poruchy čití, nepříjemný pocit v oblasti břicha, subileus*, snížená ostrost vidění, sípání.

*Hlášeno u pacientů užívajících vyšší dávku aprepitantu.

Fosaprepitant
V klinické studii kontrolované aktivním komparátorem, prováděné u dospělých pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií, byla bezpečnost přípravku hodnocena u 1 143 pacientů léčených v 1denním režimu přípravkem IVEMEND 150 mg v porovnání s 1 169 pacienty léčenými ve 3denním režimu s aprepitantem. Bezpečnost byla dále hodnocena v placebem kontrolovaném klinickém hodnocení u 504 dospělých pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií (MEC), kteří dostali jednu dávku přípravku IVEMEND, v porovnání se 497 pacienty, kteří dostávali kontrolní režim.

Bezpečnost 1denního intravenózního režimu byla podpořena souhrnnou analýzou tří aktivním komparátorem kontrolovaných klinických studií u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 17 let) léčených buď vysoce emetogenní chemoterapií nebo středně emetogenní chemoterapií a jednou dávkou přípravku IVEMEND v dávce doporučené pro jednodenní režim nebo vyšší.

Bezpečnost 3denního intravenózního režimu je podpořena jednoramennou klinickou studií u 100 pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 17 let) léčených buď HEC nebo MEC a jednou dávkou přípravku IVEMEND v dávce doporučené pro 3denní režim (viz bod 4.2). Bezpečnostní profil 3denního intravenózního režimu fosaprepitantu je u pediatrických pacientů podobný bezpečnostnímu profilu 1denního režimu fosaprepitantu.

Bezpečnostní profil fosaprepitantu u dospělých a pediatrických pacientů byl obecně podobný profilu pozorovanému u aprepitantu.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků - fosaprepitant
Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a v poregistračních studiích u dospělých pacientů, kterým byl podáván fosaprepitant a které nebyly hlášeny při podávání aprepitantu, jak je popsáno výše. Kategorie četností uvedené v tabulce jsou založeny na studiích provedených u dospělých; četnosti pozorované v pediatrických studiích byly podobné nebo nižší. Některé nežádoucí účinky, které jsou běžně pozorovány v dospělé populaci, v pediatrických studiích pozorovány nebyly. Při používání přípravku IVEMEND byly hlášeny reakce v místě aplikace infuze (viz bod 4.4).

Četnosti jsou definovány jako: velmi časté (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1 000 až <1/100); vzácné (≥1/10 000 až <1/1000) a velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 6: Tabulkový přehled nežádoucích účinků - fosaprepitant

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Cévní poruchy	zrudnutí, tromboflebitida (převážně tromboflebitida v místě infuze)	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	erytém	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	erytém v místě infuze, bolest v místě infuze, pruritus v místě aplikace	méně časté
	indurace v místě infuze	vzácné
	reakce časné přecitlivělosti zahrnující zrudnutí, erytém, dušnost, anafylaktické reakce/anafylaktický šok	není známo
Vyšetření	zvýšení krevního tlaku	méně časté

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V případě předávkování je nutno podávání fosaprepitantu ukončit a zajistit obecnou podpůrnou terapii a sledování pacienta. Vzhledem k antiemetogennímu účinku aprepitantu může snaha o vyvolání zvracení podáním léčivého přípravku selhat.

Aprepitant nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a léčiva k terapii nauzey, ATC kód: A04AD12.

Fosaprepitant je proléčivo aprepitantu a po intravenózním podání je rychle konvertován na aprepitant (viz bod 5.2). Podíl fosaprepitantu na celkovém antiemetickém účinku nebyl zatím zcela charakterizován, ale přechodný přínos během iniciální fáze nemůže být vyloučen. Aprepitant je selektivní antagonista s vysokou afinitou k receptorům neurokinin 1 (NK_1) humánní substance P. Farmakologický účinek fosaprepitantu se přičítá aprepitantu.

Jednodenní režim podávání fosaprepitantu dospělým
Vysoce emetogenní chemoterapie (HEC)
V randomizované, dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii s paralelními skupinami byl přípravek IVEMEND 150 mg (N = 1 147) porovnáván s 3denním režimem aprepitantu (N = 1 175) u dospělých pacientů léčených vysoce emetogenním režimem chemoterapie, který zahrnoval cisplatinu ($\geq$ 70 mg/m^2). Režim podávání fosaprepitantu sestával z fosaprepitantu v dávce 150 mg 1. den v kombinaci s ondansetronem 32 mg i.v. 1. den a dexamethasonem v dávce 12 mg 1. den, 8 mg 2. den a 8 mg dvakrát denně 3. a 4. den. Režim podávání aprepitantu sestával z aprepitantu v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem v dávce 32 mg i.v. 1. den a dexamethasonem v dávce 12 mg 1. den a 8 mg denně 2. až 4. den. K zaslepení se používalo placebo fosaprepitantu, aprepitantu a dexamethasonu (večer 3. a 4. den) (viz bod 4.2). I když se v klinických hodnoceních používala 32mg intravenózní dávka ondansetronu, nejedná se již o doporučenou dávku. Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT_3 viz informace o daném přípravku.

Hodnocení účinnosti bylo založeno na vyhodnocení následujících složených kritérií hodnocení: úplná odpověď za celou dobu a v pozdní fázi a žádné zvracení za celou dobu. Prokázalo se, že přípravek IVEMEND 150 mg byl noninferiorní 3dennímu režimu aprepitantu. Souhrn primárních a sekundárních cílových parametrů je uveden v tabulce 7.

Tabulka 7: Procento dospělých pacientů léčených vysoce emetogenní terapií odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze – cyklus 1

CÍLOVÉ PARAMETRY*	Režim fosaprepitantu (N = 1 106)** %	Režim aprepitantu (N = 1 134)** %	Rozdíl† (95% interval spolehlivosti)
Úplná odpověď‡			
Za celou dobu§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Pozdní fáze §§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Žádné zvracení			
Za celou dobu§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Primární cílový parametr je uveden tučně.
**N: počet dospělých pacientů zařazených do primární analýzy úplné odpovědi.
†Rozdíl a interval spolehlivosti byly vypočítány za pomoci metody navržené Miettinenem a Nurminenem a upraveny podle pohlaví.
‡Úplná odpověď = žádné zvracení a žádné použití záchranné terapie.
§ Celá doba = 0 až 120 hodin po zahájení chemoterapie cisplatinou.
§§Pozdní fáze = 25 až 120 hodin po zahájení chemoterapie cisplatinou.

Středně emetogenní chemoterapie (MEC)
V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelní skupinou byl u dospělých pacientů léčených režimem středně emetogenní chemoterapie přípravek IVEMEND 150 mg (N=502) v kombinaci s ondansetronem a dexamethasonem porovnáván s ondansetronem a dexamethasonem samotnými (kontrolní režim) (N=498). Režim s fosaprepitantem sestával z podání fosaprepitantu v dávce 150 mg 1. den v kombinaci se dvěma 8mg dávkami perorálního ondansetronu a perorálním dexamethasonem v dávce 12 mg. Ve 2. a 3. dni dostávali pacienti ze skupiny léčené fosaprepitantem místo ondansetronu každých 12 hodin placebo. Kontrolní režim sestával z placeba fosaprepitantu 150 mg i.v. 1. den v kombinaci se dvěma 8mg dávkami perorálního ondansetronu a perorálním dexamethasonem v dávce 20 mg. Ve 2. a 3. dni dostávali pacienti z kontrolní skupiny každých 12 hodin 8 mg perorálního ondansetronu. K uchování zaslepení se využívalo placebo fosaprepitantu a placebo dexamethasonu (1. den).

Účinnost fosaprepitantu byla hodnocena s ohledem na primární a sekundární cílové parametry uvedené v tabulce 8, přičemž se prokázalo, že s ohledem na úplnou odpověď v pozdní fázi a za celou dobu léčby je vyšší než u kontrolního režimu.

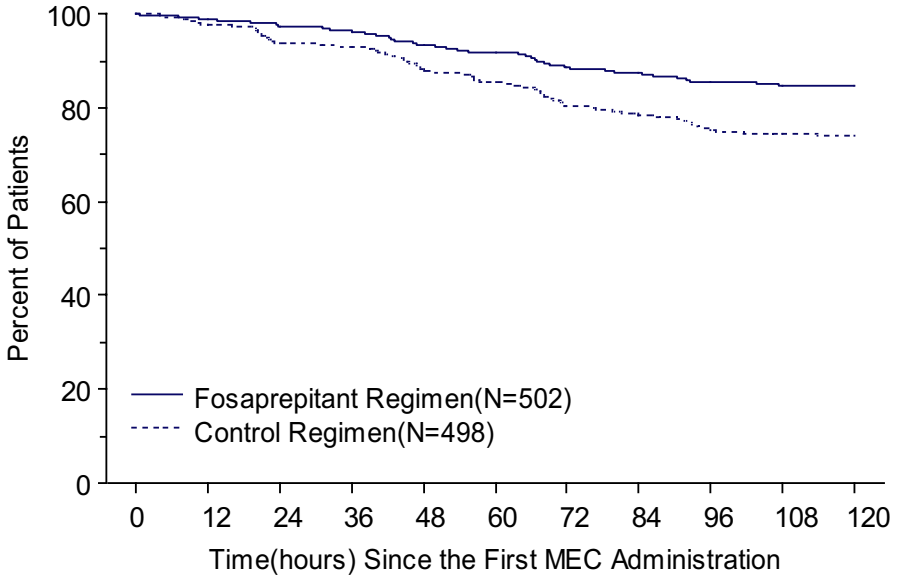
Tabulka 8: Procento dospělých pacientů léčených středně emetogenní terapií odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze

CÍLOVÉ PARAMETRY*	Režim fosaprepitantu (N =502)** %	Kontrolní režim (N =498)** %	Hodnota p
Úplná odpověď†			
Pozdní fáze‡	78,9	68,5	<0,001
Úplná odpověď†			
Za celou dobu§	77,1	66,9	<0,001
Akutní fáze§§	93,2	91	0,184

*Primární cílový parametr je tučně.
**N: počet dospělých pacientů zahrnutý do populace všech zařazených pacientů (intention to treat population).
†Úplná odpověď = žádné zvracení a žádné použití záchranné terapie.
‡Pozdní fáze = 25 až 120 hodin po zahájení chemoterapie.
§Za celou dobu = 0 až 120 hodin po zahájení chemoterapie.
§§Akutní fáze = 0 až 24 hodin po zahájení chemoterapie.

Odhad doby do prvního zvracení je zobrazen metodou vynesení hodnot dle Kaplana-Meiera v grafu 1.

Graf 1: Procento dospělých pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií, kteří v průběhu doby nezvraceli



Pediatrická populace

Ve 3 aktivním komparátorem kontrolovaných, otevřených klinických studiích dostávali pediatričtí pacienti ve věku 6 měsíců až 17 let buď vysoce nebo středně emetogenní chemoterapii a jednu dávku fosaprepitantu v dávce doporučené pro jednodenní režim nebo vyšší (139 pacientů) nebo pro třídenní režim (199 pacientů), v kombinaci s ondansetronem s dexametasonem nebo bez něj.

Pediatričtí pacienti léčení jednodenním režimem fosaprepitantu
Účinnost jednodenního režimu fosaprepitantu u pediatrických pacientů byla extrapolována z účinnosti prokázané u dospělých léčených jednodenním režimem fosaprepitantu, jak je popsáno v části „Jednodenní režim fosaprepitantu u dospělých".

Předpokládá se, že účinnost jednodenního režimu fosaprepitantu bude u pediatrických pacientů podobná účinnosti jednodenního režimu fosaprepitantu u dospělých.

Pediatričtí pacienti léčení třídenním režimem fosaprepitantu
Účinnost třídenního režimu fosaprepitantu u pediatrických pacientů byla založena na účinnosti prokázané u pediatrických pacientů léčených třídenním perorálním režimem aprepitantu.

Předpokládá se, že účinnost třídenního režimu fosaprepitantu bude u pediatrických pacientů podobná účinnosti třídenního perorálního režimu aprepitantu. Úplné klinické informace o studiích provedených s perorálním aprepitantem naleznete v souhrnech údajů o přípravcích EMEND tobolky a EMEND prášek pro perorální suspenzi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Fosaprepitant, proléčivo aprepitantu, se při intravenózním podání rychle přeměňuje na aprepitant. Plazmatické koncentrace fosaprepitantu jsou do 30 minut po dokončení infuze pod kvantifikovatelnými hladinami.

Aprepitant po podání fosaprepitantu
Po jedné intravenózní 150mg dávce fosaprepitantu podané ve formě 20minutové infuze zdravým dospělým dobrovolníkům byla střední hodnota $AUC_{0-\infty}$ aprepitantu 35,0 µg•hod/ml a střední hodnota maximální koncentrace aprepitantu byla 4,01 µg/ml.

Distribuce v organismu
Aprepitant se ve vysoké míře váže na proteiny, v průměru z 97 %. Střední geometrický zdánlivý distribuční objem za ustáleného stavu (Vd_{ss}) aprepitantu je u člověka po podání jediné 150mg intravenózní dávky fosaprepitantu přibližně 82 litrů.

Biotransformace
Fosaprepitant byl při *in vitro* inkubacích s lidskými jaterními preparáty rychle přeměněn na fosaprepitant. Navíc fosaprepitant podstoupil rychlou a téměř úplnou konverzi na aprepitant u preparátů S9 z jiných lidských tkání včetně ledvin, plic a ilea. Zdá se tedy, že ke konverzi fosaprepitantu na aprepitant může vedle jater docházet v rozmanitých tkáních. U člověka byl intravenózně podaný fosaprepitant rychle přeměněn na aprepitant do 30 minut po ukončení infuze.

Aprepitant prochází rozsáhlou biotransformací. Po jednorázovém intravenózním podání 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu, což je proléčivo aprepitantu, zdravým mladým dospělým jedincům činil po dobu 72 hodin po aplikaci podíl aprepitantu pouze 19 % z celkové radioaktivity v plazmě, což ukazuje na značnou přítomnost metabolitů v plazmě. V lidské plazmě bylo zjištěno dvanáct metabolitů aprepitantu. Metabolismus aprepitantu probíhá ve velké míře cestou oxidace v morfolinovém kruhu a jeho postranních řetězcích a výsledné metabolity jsou pouze slabě aktivní. *In vitro* studie s lidskými jaterními mikrosomy ukázaly, že aprepitant se metabolizuje primárně cestou CYP3A4, případně s malým podílem CYP1A2 a CYP2C19.

Všechny metabolity zjištěné v moči, stolici a plazmě po intravenózním podání 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu byly rovněž zjištěny po podání perorální dávky [^{14}C]-aprepitantu. Po konverzi 245,3 mg dimegluminové soli fosaprepitantu (což odpovídá 150 mg fosaprepitantu) na aprepitant se uvolní 23,9 mg kyseliny fosforečné a 95,3 mg megluminu.

Eliminace z organismu
Aprepitant se nevylučuje močí v nezměněné podobě. Metabolity se vylučují močí a žlučí do stolice. Po jednorázovém intravenózním podání dávky 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu zdravým jedincům bylo 57 % radioaktivity zjištěno v moči a 45 % ve stolici.

Farmakokinetika aprepitantu je napříč rozpětím klinických dávek nelineární. Terminální biologický poločas aprepitantu po podání 150mg intravenózní dávky fosaprepitantu je přibližně 11 hodin. Střední geometrická plasmatická clearance aprepitantu po 150mg intravenózní dávce fosaprepitantu je přibližně 73 ml/min.

Farmakokinetika u zvláštních populací
Porucha jaterních funkcí: Fosaprepitant je metabolizován v různých extrahepatálních tkáních; proto se neočekává, že by porucha jaterních funkcí měnila konverzi fosaprepitantu na aprepitant. Mírná porucha funkce jater (Child-Pughova třída A) farmakokinetiku aprepitantu v klinicky významné míře neovlivňuje. U pacientů s mírnou poruchou jaterních funkcí není třeba dávkování nijak upravovat. Z dostupných dat nelze činit žádné závěry ohledně vlivu středně těžké poruchy jaterních funkcí (Child-Pughova třída B) na farmakokinetiku aprepitantu. K dispozici nejsou žádné klinické ani farmakokinetické údaje od pacientů s těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pughova třída C).

Porucha funkce ledvin: Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a pacientům s terminálním renálním onemocněním (end stage renal disease, ESRD) s potřebou hemodialýzy byla podána jednorázová 240mg dávka perorálního aprepitantu.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se hodnota $AUC_{0-\infty}$ celkového aprepitantu (nevázaného i vázaného na proteiny) ve srovnání se zdravými jedinci snížila o 21 % a hodnota C_{max} se snížila o 32 %. U pacientů s ESRD podstupujících hemodialýzu se hodnota $AUC_{0-\infty}$ celkového aprepitantu snížila o 42 % a hodnota C_{max} se snížila o 32 %. Vzhledem k mírnému poklesu vazby aprepitantu na proteiny u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla hodnota AUC farmakologicky aktivní části nenavázaného aprepitantu u pacientů s renální nedostatečností ve srovnání se zdravými jedinci významně ovlivněna. Hemodialýza prováděná 4 nebo 48 hodin po podání dávky neměla na farmakokinetiku aprepitantu významný účinek; v dialyzátu bylo zjištěno méně než 0,2 % dávky.

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů s ESRD podstupujících hemodialýzu není úprava dávky nutná.

Pediatrická populace: Jako součást třídenního režimu i.v/i.v./i.v. je v tabulce 9 uveden simulovaný medián $AUC_{0-24hod}$ aprepitantu s mediánem maximálních plasmatických koncentrací (C_{max}) 1. den a medián koncentrací na konci 1., 2. a 3. dne u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 17 let).

Tabulka 9: Farmakokinetické parametry aprepitantu při třídenním intravenózním režimu fosaprepitantu u pediatrických pacientů

Populace	Třídenní i.v/i.v./i.v. dávka	$AUC_{0-24\ hod.}$ (ng*hod/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 - 17 let	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2 475	454	424	417
6 - < 12 let	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25 901	2 719	518	438	418
2 - < 6 let		20 568	2 335	336	248	232
6 měsíců – < 2 roky		16 979	1 916	256	179	167

V jednodenním uspořádání intravenózního podávání fosaprepitantu je v tabulce 10 uveden simulovaný medián $AUC_{0-24hod}$ aprepitantu s mediánem maximálních plasmatických koncentrací (C_{max}) 1. dne a

medián koncentrací 1., 2. a 3. den u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až < 12 let) a pozorovaná střední hodnota $AUC_{0-24hod}$ s mediánem maximálních plasmatických koncentrací (C_{max}) 1. den a střední hodnota koncentrací na konci 1, 2. a 3. dne u pediatrických pacientů (ve věku 12 až 17 let).

Tabulka 10: Farmakokinetické parametry aprepitantu při jednodenním intravenózním režimu fosaprepitantu u pediatrických pacientů

Populace	Jednodenní i.v. dávka	$AUC_{0-24\ hod.}$ (ng*hod/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 - 17 let	150 mg	30 400	3 500	735	NR*	NR*
6 - < 12 let	4 mg/kg	35 766	3 637	746	227	69,2
2 - < 6 let		28 655	3 150	494	108	23,5
6 měsíců – < 2 roky	5 mg/kg	30 484	3 191	522	112	24,4

*NR = Nebylo hlášeno

Populační farmakokinetická analýza aprepitantu u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 17 let) naznačuje, že pohlaví a rasa nemají na farmakokinetiku aprepitantu žádný klinicky významný vliv.

Vztah mezi koncentrací a účinkem
Zobrazovací studie využívající pozitronovou emisní tomografii (PET) s použitím vysoce specifického značení receptorů NK_1 u zdravých mladých mužů, kterým byla podávána jednorázová intravenózní dávka 150 mg fosaprepitantu (N = 8), která se projeví obsazeností mozkových NK_1 receptorů z > 100 % při T_{max} za 24 hodin, > 97 % za 48 hodin a mezi 41 % a 75 % za 120 hodin po podání dávky. V této studii dobře koreluje obsazení mozkových NK_1 receptorů s koncentrací aprepitantu v krevní plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané při intravenózním podání fosaprepitantu a perorálním podání aprepitantu založené na konvenčních studiích toxicity po jediné dávce a po opakovaném podání, studiích genotoxicity (včetně testů *in vitro*) a studiích reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Kancerogenní potenciál u hlodavců byl hodnocen pouze u perorálně podávaného aprepitantu. Je však nutno podotknout, že hodnota studií toxicity provedených na hlodavcích, králících a opicích, včetně studií reprodukční toxicity, je omezená, protože systémové expozice fosaprepitantu a aprepitantu byly pouze podobné nebo dokonce nižší, než je terapeutická expozice u dospělých. V provedených studiích farmakologické bezpečnosti a studiích toxicity s opakovanou dávkou u psů, byly hodnoty C_{max} fosaprepitantu až 3krát a hodnoty AUC aprepitantu až 40krát vyšší než klinické hodnoty.

Ve studii toxicity na juvenilních psech ošetřovaných fosaprepitantem od 14. do 42. dne po vrhu byla u samců při dávkách 6 mg/kg/den pozorována snížená hmotnost varlat a velikost Leydigových buněk a u samic od dávek 4 mg/kg/den byla pozorována zvýšená hmotnost dělohy, hypertrofie dělohy a děložního hrdla a edém vaginálních tkání. Ve studii toxicity u juvenilních potkanů ošetřovaných aprepitantem od 10. do 63. dne po vrhu bylo u samic, kterým se podávala dávka od 250 mg/kg dvakrát denně, pozorováno časnější otevírání poševního vchodu a u samců, kterým se podávala dávka 10 mg/kg dvakrát denně, byla pozorována opožděná separace předkožky. Nebyly pozorovány žádné účinky na páření, fertilitu nebo přežívání embryí/plodů související s podáváním látky, ani žádné patologické změny reprodukčních orgánů. Nejsou žádná omezení pro klinicky relevantní expozici

aprepitantu. Má se za to, že při krátkodobé léčbě není pravděpodobné, že by tato zjištění byla klinicky relevantní.

U laboratorních zvířat fosaprepitant v nekomerčních lékových formách vyvolával při koncentracích pod 1 mg/ml a vyšších cévní toxicitu a hemolýzu v závislosti na formulaci. U lidských promytých krvinek byly u nekomerčních lékových forem při koncentracích fosaprepitantu 2,3 mg/ml a vyšších rovněž zjištěny známky hemolýzy, i když testy v plné lidské krvi byly negativní. U komerčních lékových forem nebyla do koncentrací fosaprepitantu až 1 mg/ml v lidské plné krvi a v promytých lidských erytrocytech zjištěna žádná hemolýza.

U králíků způsoboval fosaprepitant po paravenózním, subkutánním a intramuskulárním podání počáteční přechodný akutní zánět. Na konci doby pozorování (8 dní po dávce) byl po paravenózním a intramuskulárním podání zaznamenán až lehký lokální subakutní zánět a po intramuskulárním podání až další středně silná fokální svalová degenerace/nekróza, přičemž sval se regeneroval.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dinatrium-edetát (E386)
Polysorbát 80 (E433)
Laktóza
Hydroxid sodný (E524) (k úpravě pH) a/nebo
Zředěná kyselina chlorovodíková (E507) (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

IVEMEND je inkompatibilní s jakýmikoli roztoky obsahujícími dvoumocné kationty (např. Ca^{2+}, Mg^{2+}), včetně Hartmannova a Ringerova laktátového roztoku. Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodu 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím (in-use stability) byla prokázána na dobu 24 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C).

Podmínky uchovávání po rekonstituci a naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička z čirého skla typu I s chlorbutylovou nebo brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s šedým plastovým flip-off víčkem.

Velikosti balení: 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek IVEMEND musí být před podáním rekonstituován a poté naředěn.

Příprava přípravku IVEMEND 150 mg k intravenóznímu podání:

1. Vstříkněte 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky. Zajistěte, aby byl injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky přidáván po stěně, aby se zabránilo vzniku pěny. Obsah injekční lahvičky promíchejte mírným krouživým pohybem. Neprotřepávejte a injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky nevstřikujte proudem.

2. Připravte infuzní vak naplněný **145 ml** injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (např. odebráním 105 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) z infuzního vaku s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)).

3. Nasajte celý objem injekční lahvičky a přeneste jej do infuzního vaku obsahujícího 145 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), **čímž získáte celkový objem 150 ml a konečnou koncentraci 1 mg/ml.** Infuzní vak 2–3krát opatrně obraťte.

4. Na základě doporučené dávky stanovte objem, který se má z tohoto připraveného infuzního vaku podat (viz bod 4.2).

   <u>Dospělí</u>
   Je nutno podat celý objem připraveného infuzního vaku (150 ml).

   <u>Pediatričtí pacienti</u>
   U pacientů od 12 let se podávaný objem vypočítá následovně:
   - podávaný objem (ml) se rovná doporučené dávce (mg)

   U pacientů od 6 měsíců do 12 let se podávaný objem vypočítá následovně:
   - podávaný objem (ml) = doporučená dávka (mg/kg) x tělesná hmotnost (kg)
     - **Poznámka: nepřekračujte maximální dávky (viz bod 4.2).**

5. Je-li to nezbytné, lze pro objemy nižší než 150 ml vypočtený objem před podáním infuze přenést do vaku nebo injekční stříkačky o vhodné velikosti.

Vzhled rekonstituovaného roztoku je stejný jako vzhled rozpouštědla.

Rekonstituovaný a naředěný přípravek se musí před podáním vizuálně zkontrolovat na výskyt částic a změnu zabarvení.

Veškerý zbývající infuzní roztok a odpadní materiál zlikvidujte. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Tento léčivý přípravek se nesmí rekonstituovat ani mísit s roztoky, pro něž nebyla prokázána fyzikální a chemická kompatibilita (viz bod 6.2).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. ledna 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 12. listopadu 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/ VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 150 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IVEMEND 150 mg prášek pro infuzní roztok
fosaprepitantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje fosaprepitanti dimegluminum odpovídající fosaprepitantum 150 mg, což odpovídá aprepitantum 130,5 mg. Po rekonstituci a naředění obsahuje 1 ml roztoku fosaprepitantum 1 mg (1 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Dinatrium-edetát, polysorbát 80, laktóza, NaOH a/nebo zředěná HCl (k úpravě pH).
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
10 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému podání.
Použití perorálního aprepitantu není nutné.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Po rekonstituci a naředění: 24 hodin při 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/437/003 1 x 1 injekční lahvička
EU/1/07/437/004 1 x 10 injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

IVEMEND 150 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE 150 mg

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

IVEMEND 150 mg prášek pro infuzní roztok
fosaprepitantum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

IVEMEND 150 mg prášek pro infuzní roztok
fosaprepitantum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je IVEMEND a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete IVEMEND používat
3. Jak se IVEMEND používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak IVEMEND uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je IVEMEND a k čemu se používá

Přípravek IVEMEND obsahuje léčivou látku fosaprepitant, která se v těle přeměňuje na aprepitant. Patří do skupiny léčiv nazývaných "antagonisté receptoru neurokininu 1 (NK_1)". Mozek má zvláštní oblast, která řídí pocit na zvracení a zvracení. Přípravek IVEMEND funguje tak, že blokuje signály do této oblasti, čímž omezuje pocit na zvracení a zvracení. Přípravek IVEMEND se používá u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 měsíců **v kombinaci s jinými léky** k zabránění vzniku pocitu na zvracení a zvracení zapříčiněných chemoterapií (léčbou rakoviny), která vyvolává silný nebo středně silný pocit na zvracení a zvracení.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete IVEMEND používat

Nepoužívejte IVEMEND
- Jestliže jste alergický(á) na fosaprepitant, aprepitant nebo polysorbát 80 nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Spolu s léky obsahujícími pimozid (používá se k léčbě psychiatrických onemocnění), terfenadin a astemizol (používají se k léčbě senné rýmy a jiných alergických stavů), cisaprid (používá se k léčbě trávicích potíží). Pokud tyto léky užíváte, informujte o tom svého lékaře, protože léčba musí být předtím, než začnete používat IVEMEND, upravena.

Upozornění a opatření
Před použitím přípravku IVEMEND se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud trpíte onemocněním jater, řekněte to před léčbou tímto přípravkem svému lékaři, protože játra hrají důležitou roli při rozkladu léku v těle. Proto Váš lékař může potřebovat sledovat stav Vašich jater.

Děti a dospívající
Přípravek IVEMEND nepodávejte dětem mladším 6 měsíců nebo s tělesnou hmotností menší než 6 kg, protože nebyl u této populace hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek IVEMEND
IVEMEND může ovlivnit jiné léky, a to jak během léčby, tak i po léčbě přípravkem IVEMEND. Existují určité léky, které se nesmí užívat spolu s přípravkem IVEMEND (jako je pimozid, terfenadin, astemizol a cisaprid) nebo které vyžadují úpravu dávky (viz také "Nepoužívejte IVEMEND").

Účinky přípravku IVEMEND nebo jiných léčiv mohou být ovlivněny, pokud budete přípravek IVEMEND užívat spolu s dalšími léky, včetně léků uvedených dále. Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z níže uvedených léčivých přípravků:

- léčivé přípravky k zabránění početí, které mohou zahrnovat pilulky, kožní náplasti, implantáty a některá nitroděložní tělíska (IUD), která uvolňují hormony, nemusí odpovídajícím způsobem účinkovat, pokud se používají spolu s přípravkem IVEMEND. Během léčby přípravkem IVEMEND a po dobu až 2 měsíců po jeho použití se musí používat jiná nebo dodatečná nehormonální forma antikoncepce,
- cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus (imunosupresiva),
- alfentanil, fentanyl (používají se k léčbě bolesti),
- chinidin (používá se k léčbě nepravidelného tepu srdce),
- irinotekan, etoposid, vinorelbin, ifosfamid (léky používané k léčbě rakoviny),
- léky obsahující deriváty námelových alkaloidů, jako je ergotamin a diergotamin (používané k léčbě migrén),
- warfarin, acenokumarol (léky na ředění krve; může být požadováno provedení krevních testů),
- rifampicin, klarithromycin, telithromycin (antibiotika užívaná k léčbě infekcí),
- fenytoin (léčivý přípravek používaný k léčbě záchvatů),
- karbamazepin (léčivý přípravek používaný k léčbě depresí a epilepsie),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (uklidňující léčivé přípravky nebo léčivé přípravky usnadňující spánek),
- třezalka tečkovaná (rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese),
- inhibitory proteázy (používají se k léčbě infekcí HIV),
- ketokonazol, kromě šampónu (používá se k léčbě Cushingova syndromu – kdy tělo vytváří nadměrná množství kortisolu),
- nefazodon (používá se k léčbě deprese),
- diltiazem (léčivý přípravek používaný k léčbě vysokého krevního tlaku),
- kortikosteroidy (jako je dexamethason),
- léky proti úzkosti (jako je alprazolam)
- tolbutamid (léčivý přípravek používaný k léčbě cukrovky).

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
Tento léčivý přípravek neužívejte během těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Informace týkající se antikoncepce viz část "Další léčivé přípravky a přípravek IVEMEND".

Není známo, zda se IVEMEND u lidí vylučuje do mateřského mléka a tudíž se během léčby tímto přípravkem kojení nedoporučuje. Je důležité, před použitím tohoto přípravku informovat lékaře, že kojíte nebo že kojení plánujete.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Je nutné vzít v úvahu, že někteří lidé po použití přípravku IVEMEND mají závratě nebo cítí ospalost. Jestliže máte závratě nebo cítíte ospalost po použití tohoto přípravku, vyvarujte se řízení nebo obsluhy strojů (viz "Možné nežádoucí účinky").

IVEMEND obsahuje sodík
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek IVEMEND používá

U dospělých (od 18 let) je doporučená dávka přípravku IVEMEND 150 mg fosaprepitantu 1. den (den chemoterapie).

U dětí a dospívajících (6 měsíců až 17 let) je doporučená dávka přípravku IVEMEND založena na pacientově věku a tělesné hmotnosti. V závislosti na chemoterapii existují dva způsoby, kterými lze přípravek IVEMEND podat:

přípravek IVEMEND se podává pouze 1. den (jeden den chemoterapie)
přípravek IVEMEND se podává 1., 2. a 3. den (jeden nebo několik dní chemoterapie)
- 2. a 3. den mohou být místo přípravku IVEMEND předepsány perorální formy aprepitantu.

Prášek se před použitím rekonstituuje a naředí. Infuzní roztok Vám podá zdravotník, jako např. lékař nebo zdravotní sestra, intravenózní infuzí (kapačkou) přibližně 30 minut před zahájením chemoterapie u dospělých nebo 60 až 90 minut před zahájením chemoterapie u dětí a dospívajících. Váš lékař Vás může požádat, abyste užil(a) i další léky, včetně kortikosteroidů (jako dexamethason) a "antagonistů 5-HT_3" (jako ondansetron) k předcházení pocitu na zvracení a zvracení. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte přípravek IVEMEND používat a ihned navštivte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, které mohou být závažné a kvůli nimž můžete naléhavě potřebovat lékařské ošetření:
- kopřivka, vyrážka, svědění, potíže s dýcháním nebo polykáním nebo závažný pokles krevního tlaku (četnost není známa, z dostupných údajů ji nelze určit); jde o známky závažné alergické reakce.
- reakce v místě či v okolí podání infuze. K nejzávažnějším reakcím v místě podání infuze došlo při podávání s určitým typem chemoterapeutik, která mohou způsobit pálení a puchýře na kůži, s nežádoucími účinky zahrnujícími bolest, otoky a zarudnutí. U některých lidí dostávajících tento typ chemoterapeutik došlo k odumírání kožní tkáně (nekróze).

Další hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny níže.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 lidí) jsou:
- zácpa, poruchy trávení,
- bolest hlavy,
- únava,
- ztráta chuti k jídlu,
- škytavka,
- zvýšené množství jaterních enzymů v krvi.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 ze 100 lidí) jsou:
- závrať, ospalost,
- akné, vyrážka,
- úzkost,
- říhání, pocit nevolnosti, zvracení, pálení žáhy, bolest žaludku, sucho v ústech, plynatost,

- častější bolestivé nebo pálivé močení,
- slabost, celkový pocit nepohody,
- zčervenání obličeje/kůže, návaly horka,
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep, zvýšení krevního tlaku,
- horečka se zvýšeným rizikem infekce, snížení počtu červených krvinek,
- bolest v místě aplikace, zarudnutí v místě aplikace, svědění v místě aplikace, zánět žil v místě infuze.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 1 000 lidí) jsou:
- potíže při přemýšlení, nedostatek energie, poruchy vnímání chutí,
- citlivost kůže na sluneční světlo, nadměrné pocení, mastná kůže, boláky na kůži, svědivá vyrážka, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (vzácná závažná kožní reakce),
- euforie (pocit extrémního štěstí), dezorientace,
- bakteriální infekce, plísňové infekce,
- těžká zácpa, žaludeční vřed, zánět tenkého a tlustého střeva, boláky v ústech, nadýmání,
- časté močení, větší výdej moči, než je obvyklé, přítomnost cukru nebo krve v moči,
- pocit nepohody na hrudi, otok, změny způsobu chůze,
- kašel, zahlenění zadní části hrdla, podráždění hrdla, kýchání, bolest v krku,
- výtok z očí a svědění očí,
- zvonění v uších,
- svalové křeče, svalová slabost,
- nadměrná žízeň,
- pomalý srdeční tep, onemocnění srdce a cév,
- pokles počtu bílých krvinek, nízké hladiny sodíku v krvi, pokles tělesné hmotnosti,
- zatvrdnutí v místě infuze.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IVEMEND uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na injekční lahvičce za EXP. První 2 číslice označují měsíc; následující 4 číslice označují rok.

Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C).

Rekonstituovaný a naředěný roztok je stabilní po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co IVEMEND obsahuje
- Léčivou látkou je fosaprepitantum. Jedna injekční lahvička obsahuje fosaprepitanti dimegluminum odpovídající fosaprepitantum 150 mg. Po rekonstituci a naředění obsahuje 1 ml roztoku 1 mg fosaprepitantu (1 mg/ml).

– Pomocnými látkami jsou: dinatrium-edetát (E 386), polysorbát 80 (E 433), laktóza, hydroxid sodný (E 524) (k úpravě pH) a/nebo zředěná kyselina chlorovodíková (E 507) (k úpravě pH).

Jak IVEMEND vypadá a co obsahuje toto balení
IVEMEND je bílý až téměř bílý prášek pro infuzní roztok.

Prášek je obsažen v čiré skleněné injekční lahvičce s pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s šedým plastovým flip-off víčkem.

Jedna injekční lahvička obsahuje fosaprepitantum 150 mg. Velikosti balení: 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.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
dpoc_czechslovak@merck.com

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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cypru Limited
Tel : 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 99 99 000
(+31 23 5153513)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
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@msd.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@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Simi: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.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 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@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
inform_pt@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 1 520 4201
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 804650
info@msd.fi

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována:

Další zdroje informací
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: https://www.ema.europa.eu.

-

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny k rekonstituci a ředění přípravku IVEMEND 150 mg

1. Vstříkněte 5 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky. Zajistěte, aby byl injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky přidáván po stěně, aby se zabránilo vzniku pěny. Obsah injekční lahvičky promíchejte mírným krouživým pohybem. Neprotřepávejte a injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) do injekční lahvičky nevstřikujte proudem.

2. Připravte infuzní vak naplněný **145 ml** injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) (například odebráním 105 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) z infuzního vaku s 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%)).

3. Odeberte celý objem injekční lahvičky a přeneste jej do infuzního vaku obsahujícího 145 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), **čímž získáte celkový objem 150 ml a konečnou koncentraci 1 mg/ml**. Infuzní vak 2–3krát opatrně obraťte. (viz "Jak se IVEMEND používá").

4. Na základě doporučené dávky stanovte objem, který se má z tohoto připraveného infuzního vaku podat (viz souhrn údajů o přípravku (SmPC), bod 4.2).

   Dospělí
   Je nutno podat celý objem připraveného infuzního vaku (150 ml).

   Pediatričtí pacienti
   U pacientů ve věku od 12 let se podávaný objem vypočítá následovně:
   - podávaný objem (ml) se rovná doporučené dávce (mg)

   U pacientů od 6 měsíců do 12 let se podávaný objem vypočítá následovně:
   - podávaný objem (ml) = doporučená dávka (mg/kg) x tělesná hmotnost (kg)
     - **Poznámka: nepřekračujte maximální dávky (viz souhrn údajů o přípravku (SmPC), bod 4.2).**

5. Je-li to nezbytné, lze pro objemy nižší než 150 ml vypočtený objem před podáním infuze přenést do vaku nebo injekční stříkačky o vhodné velikosti.

Rekonstituovaný a naředěný konečný roztok je při teplotě 25 °C stabilní po dobu 24 hodin.

Parenterální léčivé přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány na výskyt částic a změnu zbarvení kdykoli to roztok a obal umožní.

Vzhled rekonstituovaného roztoku je stejný jako vzhled rozpouštědla.

Veškerý zbývající infuzní roztok a odpadní materiál zlikvidujte. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Tento léčivý přípravek se nesmí rekonstituovat ani mísit s roztoky, pro něž nebyla prokázána fyzikální a chemická kompatibilita (viz souhrn údajů o přípravku (SmPC), bod 6.2).