

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IVEMEND 150 mg прах за инфузионен разтвор

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа фосапрепитант димеглумин (fosaprepitant dimeglumine), еквивалентен на 150 mg фосапрепитант (fosaprepitant), който съответства на 130,5 mg апрепитант. След разтваряне и разреждане 1 ml от разтвора съдържа 1 mg фосапрепитант (1 mg/ml) (вж. точка 6.6).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор
Бял до почти бял аморфен прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Предотвратяване на гадене и повръщане, свързани със силно и умерено еметогенна химиотерапия при карцином при възрастни и педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и по-големи.

IVEMEND 150 mg се дава като част от комбинирано лечение (вж. точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е 150 mg, приложена в Ден 1 като инфузия, **в продължение на 20-30 минути**, въведена приблизително 30 минути преди химиотерапия (вж. точка 6.6). IVEMEND трябва да се прилага заедно с кортикостероиди и 5-HT₃ антагонист, както е показано в таблиците по-долу.

Представените по-долу схеми се препоръчват за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с еметогенна химиотерапия при карцином:

Таблица 1: Препоръчителни дози за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна химиотерапевтична схема при възрастни

| | Ден 1 | Ден 2 | Ден 3 | Ден 4 |
|-------------------------------|---|----------------|---|---|
| IVEMEND | 150 mg интравенозно | не се прилага | не се прилага | не се прилага |
| Дексаметазон | 12 mg перорално | 8 mg перорално | 8 mg перорално два пъти дневно | 8 mg перорално два пъти дневно |
| 5-НТ ₃ антагонисти | Стандартни дози 5-НТ ₃ антагонисти. За подходящото дозирание на избрания 5-НТ ₃ антагонист вижте продуктовата информация. | не се прилага | не се прилага | не се прилага |

Дексаметазон трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтично лечение в Ден 1 и на сутринта в Ден 2 до 4. Дексаметазон трябва да се прилага също и вечер в Ден 3 и 4. Взаимодействията на активното вещество зависят от дозата на дексаметазон.

Таблица 2: Препоръчителни дози за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна химиотерапевтична схема при възрастни

| | Ден 1 |
|-------------------------------|---|
| IVEMEND | 150 mg интравенозно |
| Дексаметазон | 12 mg перорално |
| 5-НТ ₃ антагонисти | Стандартни дози 5-НТ ₃ антагонисти. За подходящото дозирание на избрания 5-НТ ₃ антагонист вижте продуктовата информация. |

Дексаметазон трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтично лечение в Ден 1. Взаимодействията на активното вещество зависят от дозата на дексаметазон.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и по-големи, но не по-малко от 6 kg
Препоръчителната схема на прилагане на IVEMEND с 5-НТ₃ антагонист, със или без кортикостероид, за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с приложение на еднократно или няколкодневни химиотерапевтични схеми на силно еметогенна химиотерапия (СЕХ) или умерено еметогенна химиотерапия (УЕХ), е показана в Таблица 3. Еднократните химиотерапевтични схеми включват тези схеми, при които СЕХ или УЕХ се прилага само за един ден. Няколкодневните химиотерапевтични схеми включват химиотерапевтични схеми, при които СЕХ или УЕХ се прилага в продължение на 2 или повече дни.

В Таблица 4 е показана алтернативна схема на прилагане, която може да се използва с еднократно химиотерапевтични схеми.

Прилагане при еднокдневни или няколкодневни химиотерапевтични схеми

При педиатрични пациенти, получаващи еднокдневни или няколкодневни химиотерапевтични схеми на СЕХ или УЕХ, приложете IVEMEND като интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър в Ден 1, 2 и 3. EMEND капсули или EMEND за перорална суспензия може да се използват в Ден 2 и 3 вместо IVEMEND, както е показано в Таблица 3. За съответни указания за дозата вижте кратката характеристика на продукта (КХП) на EMEND капсули или на EMEND за перорална суспензия.

Таблица 3: Препоръчителни дози за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с еднокдневни или няколкодневни схеми на СЕХ или УЕХ при педиатрични пациенти

| | Популация | Ден 1 | Ден 2 | Ден 3 |
|------------------------------|--|--|---|---|
| IVEMEND* | Педиатрични пациенти на възраст 12 и повече години | 115 mg интравенозно | 80 mg интравенозно ИЛИ 80 mg перорално (EMEND капсули) | 80 mg интравенозно ИЛИ 80 mg перорално (EMEND капсули) |
| | Педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до по-малко от 12 години и не по-малко от 6 kg | 3 mg/kg интравенозно Максимална доза 115 mg | 2 mg/kg интравенозно ИЛИ 2 mg/kg перорално (EMEND перорална суспензия) Максимална доза 80 mg | 2 mg/kg интравенозно ИЛИ 2 mg/kg перорално (EMEND перорална суспензия) Максимална доза 80 mg |
| Дексаметазон** | Всички педиатрични пациенти | Ако се прилага едновременно кортикостероид, например дексаметазон, приложете 50 % от препоръчителната доза кортикостероид в ден 1 до 4 | | |
| 5-НТ ₃ антагонист | Всички педиатрични пациенти | За препоръчителната дозировка вижте КХП на избрания 5-НТ ₃ антагонист | | |

* При педиатрични пациенти на възраст 12 години и по-големи, приложете IVEMEND интравенозно в продължение на 30 минути, като приключите инфузията приблизително 30 минути преди химиотерапията. При педиатрични пациенти на възраст по-малко от 12 години, приложете IVEMEND интравенозно в продължение на 60 минути, като приключите инфузията приблизително 30 минути преди химиотерапията.

** Дексаметазон трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтично лечение в Ден 1.

Алтернативна схема на прилагане при еднокдневни химиотерапевтични схеми

При педиатрични пациенти, получаващи еднокдневна СЕХ или УЕХ, IVEMEND може да се прилага като интравенозна инфузия чрез централен венозен катетър в Ден 1.

Таблица 4: Алтернативна схема на прилагане за предотвратяване на гадене и повръщане, свързано с еднокдневни или няколкодневни схеми на СЕХ или УЕХ при педиатрични пациенти

| | Популация | Ден 1 |
|------------------------------|---|--|
| IVEMEND* | Педиатрични пациенти на възраст 12 години и по-големи | 150 mg интравенозно |
| | Педиатрични пациенти на възраст от 2 до по-малко от 12 години | 4 mg/kg интравенозно Максимална доза 150 mg |
| | Педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до по-малко от 2 години и не по-малко от 6 kg | 5 mg/kg интравенозно Максимална доза 150 mg |
| Дексаметазон** | Всички педиатрични пациенти | Ако се прилага едновременно кортикостероид, например дексаметазон, приложете 50 % от препоръчителната доза кортикостероид в ден 1 и 2. |
| 5-НТ ₃ антагонист | Всички педиатрични пациенти | За препоръчителната дозировка вижте КХП на избрания 5-НТ ₃ антагонист |

* При педиатрични пациенти на възраст 12 години и по-големи, приложете IVEMEND интравенозно в продължение на 30 минути, като приключите инфузията приблизително 30 минути преди химиотерапията. При педиатрични пациенти на възраст по-малко от 12 години, приложете IVEMEND интравенозно в продължение на 60 минути, като приключите инфузията приблизително 30 минути преди химиотерапията.

** Дексаметазон трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтично лечение в Ден 1.

Безопасността и ефикасността на IVEMEND при кърмачета на възраст под 6 месеца не са установени. Липсват данни.

Общи

Данните за ефикасност при комбиниране с други кортикостероиди и 5-НТ₃ антагонисти са ограничени. За допълнителна информация относно едновременното приложение с кортикостероиди, вижте точка 4.5.

Направете справка с кратката характеристика на продукта относно едновременното приложение с 5-НТ₃ антагонисти.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст (вж. точка 5.2).

Пол

Не се налага корекция на дозата в зависимост от пола (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с бъбречно заболяване в крайна фаза, подложени на хемодиализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Има ограничени данни при пациенти с умерено чернодробно увреждане и няма данни при пациенти с тежко

чернодробно увреждане. IVEMEND трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

IVEMEND 150 mg трябва да се прилага интравенозно и не трябва да се прилага интрамускулно или подкожно. Интравенозното приложение при възрастни става предимно чрез непрекъснатата интравенозна инфузия в продължение на 20-30 минути. Препоръчва се интравенозното приложение при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца и по-големи да става чрез централен венозен катетър, като трябва да се извършва в продължение на 30 минути при пациенти на възраст 12 години и по-големи или в продължение на 60 минути при пациенти на възраст по-малко от 12 години (вж. точка 6.6). Да не се прилага IVEMEND като болус инжекция или неразреден разтвор.

За указания относно разтваряне и разреждане на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или полисорбат 80 или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с пимозид, терфенадин, астемизол или цисаприд (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане

Има ограничени данни при пациенти с умерено чернодробно увреждане и няма данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане. IVEMEND трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.2).

CYP3A4 взаимодействия

IVEMEND трябва да се използва внимателно при пациенти, получаващи едновременно активни вещества, които се метаболизират основно чрез CYP3A4 и с тесни терапевтични граници, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, евролимус, алфентанил, производни на ерго алкалоидите, фентанил и хинидин (вж. точка 4.5). Освен това, едновременното приложение с иринотекан трябва да се провежда особено внимателно, тъй като комбинацията може да доведе до повишена токсичност.

Едновременно приложение с варфарин (CYP2C9 субстрат)

При пациенти на продължително лечение с варфарин, международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) би следвало да бъде мониторирано непрекъснато по време на лечение с перорален апрепитант и 14 дни след всяка тридневна схема с фосапрепитант, последвана от перорален апрепитант (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с хормонални контрацептиви

Ефикасността на хормонални контрацептиви може да бъде намалена по време на и до 28 дни след приложение на апрепитант. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи на контрацепция по време на лечение с фосапрепитант и в продължение на 2 месеца след последната доза фосапрепитант (вж. точка 4.5).

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност от бърз тип, включително зачервяване, еритема, диспнея и анафилаксия/анафилактичен шок са настъпили по време на или непосредствено след инфузия на фосапрепитант. Тези реакции на свръхчувствителност обикновено отзвучават при прекъсване на инфузията и прилагането на подходяща терапия. Не се препоръчва повторна инфузия при пациенти, които са получили реакции на свръхчувствителност.

Приложение и реакции на мястото на инфузията

При употреба на IVEMEND се съобщава за реакции на мястото на инфузията (РМИ) (вж. точка 4.8). Повечето тежки РМИ, включително тромбофлебит и васкулит, са съобщени при съпътстващо приложение на везикулантна химиотерапия (например на базата на антрациклини), особено когато се свързват с екстравазация. При някои пациенти със съпътстваща везикулантна химиотерапия се съобщава и за некроза. При високи дози без съпътстваща везикулантна химиотерапия са наблюдавани леки тромбози на мястото на инжектиране.

IVEMEND не трябва да се прилага като болус инжекция, като винаги трябва да бъде разреждан и прилаган като бавна интравенозна инфузия (вж. точка 4.2). IVEMEND не трябва да се прилага интрамускулно или подкожно (вж. точка 5.3). Ако се появят симптоми на локално дразнене, инжекцията или инфузията трябва да бъде прекратена и да се продължи в друга вена.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При интравенозно приложение фосапрепитант бързо се превръща в апрепитант.

Фосапрепитант 150 mg, приложен като еднократна доза, е слаб инхибитор на CYP3A4. При фосапрепитант не се наблюдава взаимодействие с Р-глицеропротеин транспортера, което се доказва от липсата на взаимодействие на перорален апрепитант с дигоксин. Очаква се, че фосапрепитант може да предизвика по-малка или не по-голяма индукция на CYP2C9, CYP3A4 и глюкурониране, както при прилагане с перорален апрепитант. Липсват данни относно ефекта върху CYP2C8 и CYP2C19.

Възможно е след интравенозно приложение на фосапрепитант да се проявят взаимодействия с други лекарствени продукти при активни вещества, които взаимодействат с перорален апрепитант. Очаква се потенциалът за взаимодействия при неколкодневните схеми на фосапрепитант да не е по-голям от този при пероралните схеми на апрепитант. Поради това, препоръките за употреба на IVEMEND с други лекарствени продукти при педиатрични пациенти се основават на данните от проучвания с фосапрепитант и апрепитант при възрастни. Когато прилагате комбинирани схеми с IVEMEND и EMEND, моля вижте КХП точка 4.5 на EMEND капсули или на EMEND за перорална суспензия.

Следващата информация е получена от проучвания, проведени с перорален апрепитант и проучвания, проведени с единична доза интравенозен фосапрепитант при едновременно приложение с дексаметазон, мидазолам или дилтиазем.

Ефект на апрепитант върху фармакокинетиката на други активни вещества

CYP3A4 инхибиране

Като слаб инхибитор на CYP3A4, еднократна доза фосапрепитант 150 mg може да доведе до преходно повишение в плазмените концентрации на едновременно прилагани активни вещества, които се метаболизират чрез CYP3A4. Общата експозиция на субстрати на CYP3A4 може да се увеличи до 2 пъти в Ден 1 и 2 след едновременно приложение с еднократна доза фосапрепитант 150 mg. Фосапрепитант не трябва да се използва едновременно с пимозид, терфенадин, астемизол или цизаприд. Инхибирането на CYP3A4 от фосапрепитант може да

доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези активни вещества, които могат да причинят сериозни или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.3). Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане на фосапрепитант и активни вещества, които се метаболизират главно чрез CYP3A4 и са с тесни терапевтични граници, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, алфентанил, диерготамин, ерготамин, фентанил и хинидин (вж. точка 4.4).

Кортикостероиди

Дексаметазон: Обичайната перорална доза дексаметазон трябва да се намали с приблизително 50 % при едновременното приложение с фосапрепитант (вж. точка 4.2). Фосапрепитант 150 mg приложен като еднократна интравенозна доза в Ден 1 повишава AUC_{0-24hr} на дексаметазон, който е субстрат на CYP3A4, до 100 % в Ден 1, 86 % в Ден 2 и 18 % в Ден 3, когато дексаметазон е прилаган едновременно като еднократна 8 mg перорална доза в Ден 1, 2 и 3.

Химиотерапевтични лекарствени продукти

Не са провеждани проучвания за взаимодействие с фосапрепитант 150 mg и химиотерапевтични лекарствени продукти. На базата на проучвания с перорален апрепитант и доцетаксел и винорелбин обаче не се очаква IVEMEND 150 mg да има клинично значими взаимодействия с интравенозно приложени доцетаксел и винорелбин. Не може да се изключи взаимодействие при перорално прилагани химиотерапевтични лекарствени продукти, метаболизирани основно или частично чрез CYP3A4 (напр. етопозид, винорелбин). Препоръчва се повишено внимание и може да е уместно допълнително наблюдение при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, метаболизирани основно или частично чрез CYP3A4 (вж. точка 4.4). Постмаркетингови събития, свързани с невротоксичност, се съобщават като възможна нежелана реакция към ифосфамид, след едновременно приложение на апрепитант и ифосфамид.

Имуносупресори

След еднократна доза 150 mg фосапрепитант се очаква преходно умерено повишаване за два дни, което е възможно да бъде последвано от леко понижаване на експозицията на имуносупресори, метаболизирани чрез CYP3A4 (т.е. циклоспорин, такролимус, евролимус и сиролимус). Предвид кратката продължителност на повишената експозиция, понижаване на дозата на имуносупресора, базирана на наблюдение на терапевтичната доза, не се препоръчва в деня на и в деня след прием на IVEMEND.

Мидазолам

Фосапрепитант 150 mg приложен като еднократна интравенозна доза в Ден 1 повишава $AUC_{0-\infty}$ на мидазолам с 77 % в Ден 1 и няма ефект в Ден 4, когато мидазолам е приложен едновременно като еднократна перорална доза от 2 mg в Ден 1 и 4. Фосапрепитант 150 mg, приложен като еднократна доза в Ден 1, е слаб CYP3A4 инхибитор с липса на данни за наблюдавано инхибиране или индукция на CYP3A4 в Ден 4.

Потенциалните ефекти от повишените плазмени концентрации на мидазолам или други бензодиазепини, метаболизирани чрез CYP3A4 (алпразолам, триазолам), би следвало да се вземат предвид, когато тези активни вещества се прилагат едновременно с IVEMEND.

Дилтиазем

Не са провеждани проучвания за взаимодействие на фосапрепитант 150 mg и дилтиазем, все пак следното проучване със 100 mg фосапрепитант трябва да се вземе предвид при употребата на IVEMEND 150 mg с дилтиазем. При пациенти с лека до умерена хипертония, инфузията на 100 mg фосапрепитант за 15 минути с дилтиазем 120 mg 3 пъти дневно води до увеличаване 1,4 пъти на AUC на дилтиазем и малко, но клинично значимо понижаване на кръвното налягане, но не води до клинично значима промяна в сърдечната честота или PR интервала.

Индукция

Еднократната доза фосапрепитант 150 mg не индуцира CYP3A4 в Ден 1 и 4 при проучване, свързано с лекарствено взаимодействие с мидазолам. Очаква се, че IVEMEND може да предизвика по-малка или не по-голяма индукция на CYP2C9, CYP3A4 и глюкурониране, отколкото предизвиканите при прилагане на перорален апрепитант в тридневна схема, за който е наблюдавана преходна индукция с максимален ефект 6-8 дни след първата приета доза апрепитант. Тридневна схема на перорален апрепитант води до приблизително 30-35 % намаление в AUC на CYP2C9 субстратите и до 64 % намаление на най-ниските концентрации на етинилестрадиол. Няма данни за ефектите върху CYP2C8 и CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при приложение на IVEMEND едновременно с варфарин, аценокумарол, толбутамид, фенитоин или други активни вещества, за които е известно, че се метаболизират чрез CYP2C9.

Варфарин

При пациенти на продължително лечение с варфарин, протромбиновото време (INR) би следвало да бъде мониторирано непрекъснато по време на лечение със и 14 дни след употребата на IVEMEND за предотвратяване на свързано с химиотерапия гадене и повръщане.

Хормонални контрацептиви

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде намалена по време на и до 28 дни след приложение на фосапрепитант. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи на контрацепция по време на лечение с фосапрепитант и 2 месеца след последната доза фосапрепитант.

5-HT₃ антагонисти

Не са провеждани проучвания за взаимодействия на фосапрепитант 150 mg и 5-HT₃ антагонисти, все пак в клинични проучвания за взаимодействие, схемата на прилагане на перорален апрепитант не оказва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ондансетрон, гранисетрон или хидродоласетрон (активният метаболит на доласетрон). Следователно няма данни за взаимодействие при употреба на IVEMEND 150 mg и 5-HT₃ антагонист.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на апрепитант, вследствие от приложение на фосапрепитант 150 mg.

Едновременното приложение на фосапрепитант с активни вещества, които инхибират CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазни инхибитори) трябва да става внимателно, тъй като се очаква комбинирането да доведе до неколкостратно повишени плазмени концентрации на апрепитант (вж.точка 4.4). Кетоконазол повишава терминалния полуживот на перорален апрепитант приблизително 3 пъти.

Едновременното приложение на фосапрепитант с активни вещества, които силно индуцират CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) трябва да се избягва, тъй като комбинацията може да доведе до понижени плазмени концентрации на апрепитант, което може да доведе до намалена ефикасност. Едновременното приложение на фосапрепитант и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) не се препоръчва. Рифамицин понижава средният терминален полуживот на перорален апрепитант до 68 %.

Дилтиазем

Не са провеждани проучвания за взаимодействия на фосапрепитант 150 mg и дилтиазем; все пак трябва да се вземе под внимание следното проучване със 100 mg фосапрепитант, когато се използва IVEMEND 150 mg с дилтиазем. Инфузия на 100 mg фосапрепитант за 15 минути с дилтиазем 120 mg 3 пъти дневно, води до 1,5 пъти увеличение на AUC на апрепитант. Този ефект не се счита за клинично значим.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

По време на и 28 дни след приложението на фосапрепитант или перорален апрепитант, ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена. По време на лечението с фосапрепитант или перорален апрепитант и 2 месеца след приема на последната доза трябва да се използват алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.5).

Бременност

Няма клинични данни за експозиция на фосапрепитант и апрепитант при бременни. Потенциалът на фосапрепитант и апрепитант за репродуктивна токсичност не е напълно определен, тъй като при проучванията при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора. Тези проучвания не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вж. точка 5.3). Потенциалните ефекти на промените в неврокининовата регулация върху репродукцията не са известни. IVEMEND не трябва да се използва по време на бременност, ако това не е категорично необходимо.

Кърмене

Апрепитант се екскретира в млякото при лактиращи плъхове след интравенозно приложение на фосапрепитант, както и след перорално приложение на апрепитант. Не е известно дали апрепитант се екскретира в кърмата при хора. Поради това при лечение с IVEMEND не се препоръчва кърмене.

Фертилитет

Потенциалът на фосапрепитант и апрепитант за въздействие върху фертилитета не е напълно определен, защото при проучванията при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора. Тези проучвания за фертилитета не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на чифтосването, фертилитета ембрионалното/феталното развитие или броя и подвижността на сперматозоидите (вижте точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

IVEMEND може да повлияе незначително способността за шофиране и работа с машини. След използване на IVEMEND може да се появят замаяване и умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

При клинични проучвания различни лекарствени форми на фосапрепитант са приложени общо на 2 687 възрастни, от които 371 здрави доброволци и 2 084 пациенти и 299 деца и юноши с гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия (CINV). Тъй като фосапрепитант се превръща в апрепитант, очаква се нежеланите лекарствени реакции свързани с апрепитант да се наблюдават и при фосапрепитант. Профилът на безопасност на апрепитант е оценен при приблизително 6 500 възрастни и 184 деца и юноши.

Перорален апрепитант

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, по-често срещани при възрастни лекувани по схема с апрепитант, отколкото при стандартно лечение при пациенти на СЕХ, са: хълцане (4,6 % срещу 2,9 %), повишени стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) (2,8 % срещу 1,1 %), диспепсия (2,6 % срещу 2,0 %), запек (2,4 % срещу 2,0 %), главоболие (2,2 % срещу 1,8 %) и намален апетит (2,0 % срещу 0,5 %). Най-често, наблюдаваната нежелана реакция, по-

често срещана при пациенти лекувани по схема с апрепитант, отколкото при стандартно лечение при пациенти на УЕХ, е умора (1,4 % срещу 0,9 %).

Най-често съобщаваните нежелани реакции, с по-висока честота при педиатрични пациенти, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при контролната схема, докато са получавали еметогенна химиотерапия за карцином, са: хълцане (3,3 % срещу 0,0 %) и зачервяване (1,1 % срещу 0,0 %).

Табличен списък на нежеланите реакции – апрепитант

Следните нежелани реакции са наблюдавани при сборен анализ на СЕХ и УЕХ проучвания с по-висока честота при апрепитант, прилаган перорално отколкото при стандартно лечение при възрастни или педиатрични пациенти, или при постмаркетингова употреба.

Категориите по честота, представени в таблицата, се базират на проучвания при възрастни; честотите, наблюдавани в педиатричните проучвания, са сходни или по-ниски, освен ако не са представени в таблицата. Някои по-редки нежелани реакции при възрастната популация не са наблюдавани в педиатричните проучвания.

Честотата на реакциите се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 5: Табличен списък на нежеланите реакции – апрепитант

| Системо-органи класове | Нежелана лекарствена реакция | Честота |
|--|---|----------------------|
| Инфекции и инфестации | кандидоза, стафилококова инфекция | редки |
| Нарушения на кръвта и лимфна система | фебрилна неутропения, анемия | нечести |
| Нарушения на имунната система | реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции | с неизвестна честота |
| Нарушения на метаболизма и храненето | намален апетит | чести |
| | полидипсия | редки |
| Психични нарушения | тревожност | нечести |
| | дезориентация, еуфорично настроение | редки |
| Нарушения на нервната система | главоболие | чести |
| | замайване, сънливост | нечести |
| | когнитивни нарушения, летаргия, дисгеузия | редки |
| Нарушения на окото | конюнктивит | редки |
| Нарушения на ухото и лабиринта | тинитус | редки |
| Сърдечни нарушения | палпитации | нечести |
| | брадикардия, сърдечно-съдово нарушение | редки |
| Съдови нарушения | горещи вълни/зачервяване | нечести |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | хълцане | чести |
| | орофарингеална болка, кихане, кашлица, постназална секреция, дразнене в гърлото | редки |
| Стомашно-чревни нарушения | запек, диспепсия | чести |

| Системо-органични класове | Нежелана лекарствена реакция | Честота |
|---|--|----------------------|
| | оригване, гадене*, повръщане*, гастроезофагеална рефлуксна болест, коремна болка, сухота в устата, подуване на корема | нечести |
| | перфорация на дуоденална язва, стоматит, раздуване на корема, твърди изпражнения, неутропеничен колит | редки |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | обрив, акне | нечести |
| | светочувствителни реакции, хиперхидроза, себорея, кожна лезия, сърбящ обрив, синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза | редки |
| | сърбеж, уртикария | с неизвестна честота |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | мускулна слабост, мускулни спазми | редки |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | дизурия | нечести |
| | полакиурия | редки |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | умора | чести |
| | астения, общо неразположение | нечести |
| | оток, дискомфорт в гърдите, нарушение в походката | редки |
| Изследвания | повишена ALT | чести |
| | повишена AST повишена алкална фосфатаза в кръвта | нечести |
| | наличие на червени кръвни клетки в урината, понижен натрий в кръвта, понижено тегло, понижен брой неутрофили, наличие на глюкоза в урината, повишено отделяне на урина | редки |

*Гадене и повръщане са параметри за ефикасност през първите 5 дни след прилагане на химиотерапия и се съобщават, като нежелани реакции, само след това.

Описание на избрани нежелани реакции

Профилите на нежеланите реакции в Multiple-Cycle разширение на СЕХ и УЕХ изпитванията при възрастни до 6 допълнителни цикъла на химиотерапия са като цяло подобни на наблюдаваните в Цикъл 1.

При допълнително, активно контролирано клинично проучване при 1 169 възрастни пациенти, получаващи апрепитант и СЕХ, профилът на нежеланите реакции като цяло е сходен с този наблюдаван при другите изпитвания с апрепитант и СЕХ.

Проучвания, които не включват гадене и повръщане, предизвикани от химиотерапия
Допълнителни нежелани реакции се наблюдават при възрастни пациенти, лекувани с апрепитант за постоперативно гадене и повръщане (ПОГП) и с по-висока честота от тази при ондансетрон: болка в горната част на корема, абнормни коремни шумове, запек*, дизартрия, задух, хипоестезия, безсъние, миоза, гадене, сетивни смущения, стомашен дискомфорт, субилеус*, намалена зрителна активност, хрипове.

*Съобщени са при пациенти приемащи по-висока доза апрепитант.

Фосапрепитант

При активно контролирано клинично проучване при възрастни пациенти получаващи СЕХ, безопасността е оценена при 1 143 пациенти, получаващи схема 150 mg фосапрепитант на

ден 1, в сравнение с 1 169 пациенти, получаващи схема с апрепитант 3 дни. В допълнение, в плацебо-контролирано клинично изпитване при възрастни пациенти, получаващи УЕХ, безопасността е оценена при 504 пациенти, получаващи единична доза IVEMEND 150 mg, в сравнение с 497 пациенти, получаващи контролната схема.

Безопасността на еднократна i.v. схема е подкрепена от сборен анализ на 3 контролирани с активно вещество клинични проучвания при 139 педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до 17 години), получаващи или СЕХ или УЕХ и единична доза IVEMEND, равна или надвишаваща препоръчителната доза при еднократна схема на прилагане.

Безопасността на тродневна i.v. схема е подкрепена от клинично проучване с едно рамо при 100 педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до 17 години), получаващи или СЕХ или УЕХ и тродневна схема с IVEMEND равна на препоръчителната доза (вж. точка 4.2). Профилът на безопасност при тродневната схема на i.v. фосапрепитант при педиатрични пациенти е сходен с този на еднократна схема на фосапрепитант.

Профилът на безопасност при фосапрепитант при възрастни и педиатрични пациенти като цяло е сходен с този, наблюдаван при апрепитант.

Табличен списък на нежеланите реакции - фосапрепитант

Следните нежелани лекарствени реакции, съобщени при възрастни пациенти, получаващи фосапрепитант по време на клинични или постмаркетингови проучвания, не са били съобщавани при апрепитант, както описаните по-горе. Категориите по честота в таблицата се базират на проучвания при възрастни; наблюдаваните честоти при педиатрични пациенти са сходни или по-ниски. Някои нежелани реакции, често наблюдавани при възрастната популация, не са наблюдавани при педиатрични проучвания. При употреба на IVEMEND се съобщава за реакции на мястото на инфузията (РМИ) (вж. точка 4.4).

Честотата на реакциите се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 6: Табличен списък на нежеланите реакции – фосапрепитант

| Системо-органни класове | Нежелана реакция | Честота |
|--|--|----------------------|
| Съдови нарушения | зачервяване, тромбоза (тромбоза предимно на мястото на инжектиране) | нечести |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | еритем | нечести |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, пруритус на мястото на инжектиране | Нечести |
| | индурация на мястото на инжектиране | редки |
| | реакции на свръхчувствителност от бърз тип включително зачервяване, еритем, диспнея, анафилактични реакции/анафилактичен шок | с неизвестна честота |
| Изследвания | повишено кръвно налягане | нечести |

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

При случай на предозиране, приложението на фосапрепитант трябва да се преустанови и да се осигурят общо поддържащо лечение и наблюдение. Поради антиеметичната активност на апрепитант, повръщане, предизвикано от лекарствен продукт, може да се окаже неефикасно.

Апрепитант не може да се отстрани с хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметични средства и средства против гадене, АТС код: A04AD12

Фосапрепитант е предлекарство на апрепитант и когато се приложи интравенозно се превръща бързо в апрепитант (вж. точка 5.2). Участието на фосапрепитант в общия антиеметичен ефект не е напълно определено, но преходно участие в началната фаза не може да бъде изключено. Апрепитант е селективен антагонист, с висок афинитет към Р невroleвкин 1 (NK₁) рецепторите. Фармакологичният ефект на фосапрепитант се дължи на апрепитант.

Еднодневна схема на фосапрепитант при възрастни

Силно еметогенна химиотерапия (СЕХ)

В рандомизирано, паралелно, двойно сляпо, активно контролирано проучване IVEMEND 150 mg (N=1 147) е сравнен с триденна схема с апрепитант (N=1 175) при възрастни пациенти получаващи схема СЕХ, включваща цисплатин ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$). Схемата с фосапрепитант, състояща се от фосапрепитант 150 mg в Ден 1 и комбинация с онданстерон 32 mg IV в Ден 1 и дексаметазон 12 mg в Ден 1, 8 mg в Ден 2 и 8 mg два пъти дневно в Ден 3 и 4. Схемата с апрепитант се състои от апрепитант 125 mg в Ден 1 и 80 mg/дневно в Ден 2 и 3, в комбинация с ондастерон 32 mg IV в Ден 1 и даксаметазон 12 mg в Ден 1 и 8 mg дневно в Ден 2 до 4. Фосапрепитант плацебо, апрепитант плацебо и дексаметазон плацебо (вечер в Ден 3 и 4) са използвани за поддържане на заслепяването (вж. точка 4.2). Въпреки че е използвана в клинични изпитвания, ондансетрон 32 mg интравенозна доза не се препоръчва вече. За подходящото дозиране на избрания 5-HT₃ антагонист вижте продуктовата информация.

Ефикасността се базира на оценката на следните комбинирани показатели: пълно повлияване в двете фази, обща и късна, и липсата на повръщане в общата фаза. Доказано е, че IVEMEND 150 mg има не по-малка ефикасност от триденната схема с апрепитант. Обобщените първични и вторични крайни точки са показани в Таблица 7.

Таблица 7: Процент възрастни пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които се повлияват от лечението, по лекувана група и фаза – Цикъл 1

| КРАЙНИ ТОЧКИ* | Схема с фосапрепитант (N =1 106)** % | Схема с апрепитант (N =1 134)** % | Разлика† (95 % CI) |
|--------------------------|---|--|-------------------------------|
| Пълно повлияване‡ | | | |
| Общо§ | 71,9 | 72,3 | -0,4 (-4,1, 3,3) |
| Късна фаза§§ | 74,3 | 74,2 | 0,1 (-3,5, 3,7) |
| Без повръщане | | | |
| Общо§ | 72,9 | 74,6 | -1,7 (-5,3, 2,0) |

*Първичната крайна точка е изписана с удебелен шрифт.

**N: Брой възрастни пациенти, включени в първичния анализ за пълно повлияване.

†Разлика и доверителен интервал (CI) са изчислени по метода, предложен от Miettinen и Nurminen, и коригиран спрямо пола.

‡Пълно повлияване = без повръщане и без прилагане на спасителна терапия.

§Общо = 0 до 120 часа след започване на терапия с цисплатин.

§§ Късна фаза = 25 до 120 часа след започване на терапия с цисплатин.

Умерено еметогенна химиотерапия (УЕХ)

В рандомизирано, паралелно, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване IVEMEND 150 mg (N=502) в комбинация с ондансетрон и дексаметазон е сравнен с ондансетрон и дексаметазон самостоятелно (контролна схема) (N=498) при възрастни пациенти получаващи умерено еметогенна химиотерапия. Схемата с фосапрепитант се състои от фосапрепитант 150 mg в Ден 1 в комбинация с перорален ондансетрон 8 mg в 2 дози и перорален дексаметазон 12 mg. В Ден 2 и 3 пациентите в групата с фосапрепитант получават плацебо за ондансетрон на всеки 12 часа. Контролната схема се състои от фосапрепитант плацебо 150 mg i.v. в Ден 1, в комбинация с перорален ондансетрон 8 mg в 2 дози и перорален дексаметазон 20 mg. В Ден 2 и 3 пациентите в контролната група получават 8 mg перорален ондансетрон на всеки 12 часа. Фосапрепитант плацебо и дексаметазон плацебо (в Ден 1) са използвани за поддържане на заслепяването.

Ефикасността на фосапрепитант е оценена въз основа на първичната и вторичната крайна точка, описани в Таблица 8, и е доказано, че превъзхожда контролната схема по отношение на пълния отговор в късната и общата фаза.

Таблица 8: Процент възрастни пациенти, получаващи умерено еметогенна химиотерапия, които се повлияват от лечението, по лекувана група и фаза

| КРАЙНИ ТОЧКИ* | Схема с фосапрепитант (N =502)** % | Контролна схема (N =498)** % | P-стойност |
|-------------------------------------|---|---------------------------------------|------------|
| Пълно повлияване[†] | | | |
| Късна фаза [‡] | 78,9 | 68,5 | < 0,001 |
| Пълно повлияване[†] | | | |
| Общо [§] | 77,1 | 66,9 | < 0,001 |
| Остра фаза ^{§§} | 93,2 | 91 | 0,184 |

*Първичната крайна точка е изписана с удебелен шрифт.

**N: Брой възрастни пациенти, включени в intention to treat популацията.

†Пълно повлияване = без повръщане и без прилагане на спасителна терапия.

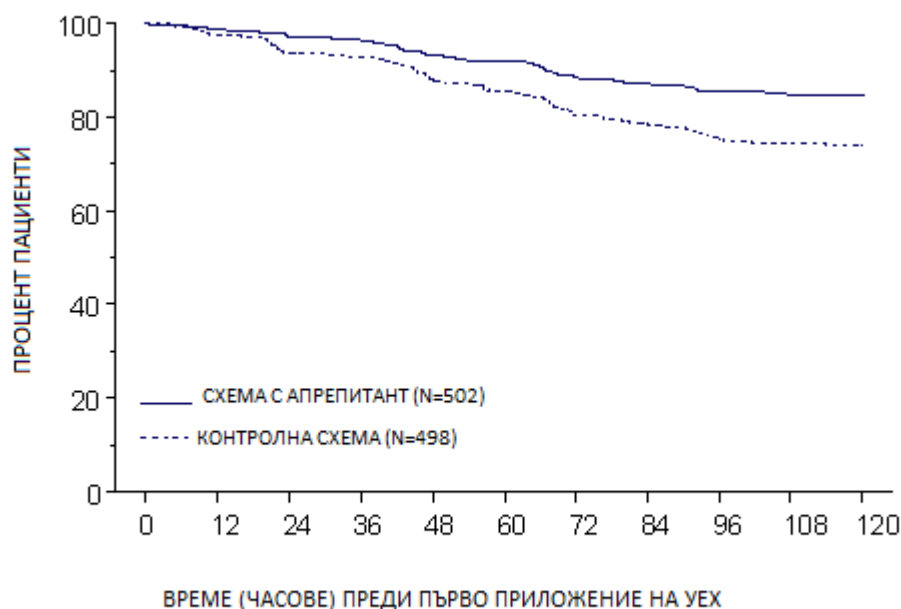
‡Късна фаза = 25 до 120 часа след започване на химиотерапия.

§Общо = 0 до 120 часа след започване на химиотерапия.

§§Остра = 0 до 24 часа след започване на химиотерапия.

Очакваното време до първо повръщане в комбинирания анализ е изобразено графично по Kaplan-Meier на Фигура 1.

Фигура 1:Процент възрастни пациенти, получаващи умерено еметогенна химиотерапия които не са повръщали през дадения период



Педиатрична популация

При 3 контролирани с активно вещество, отворени клинични проучвания, педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 17 години получават силно или умерено еметогенна химиотерапия и единична доза фосапрепитант, равна или надвишаваща препоръчителната доза при еднократна схема на прилагане (139 пациенти) или триденна схема на прилагане (199 пациенти), в комбинация с ондансетрон, със или без дексаметазон.

Педиатрични пациенти, получаващи еднократна схема на фосапрепитант

Ефикасността на еднократната схема на фосапрепитант при педиатрични пациенти е екстраполирана от тази, доказана при възрастни, получаващи еднократна схема на фосапрепитант, както е описано в подточка „еднократна схема на фосапрепитант при възрастни“.

Ефикасността на еднократната схема на фосапрепитант при педиатрични пациенти се очаква да е сходна с тази на еднократната схема на фосапрепитант при възрастни.

Педиатрични пациенти, получаващи триденна схема на фосапрепитант

Ефикасността на триденната схема на фосапрепитант при педиатрични пациенти се основава на тази, доказана при педиатрични пациенти, получаващи триденна схема на перорален апрепитант.

Ефикасността на триденната схема на фосапрепитант при педиатрични пациенти се очаква да е сходна с тази на триденна схема на перорален апрепитант. Вижте КХП на EMEND капсули и EMEND прах за перорална суспензия за цялостна клинична информация във връзка с проучванията, проведени с перорален апрепитант.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, при интравенозно приложение бързо се превръща в апрепитант. Плазмените концентрации на фосапрепитант са под определените нива до 30 минути след приключване на инфузията.

Апрепитант след приложение на фосапрепитант

След еднократна интравенозна доза 150 mg фосапрепитант, приложен като 20 минутна инфузия на здрави възрастни доброволци, средната $AUC_{0-\infty}$ на апрепитант е 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ и средната максимална концентрация на апрепитант е 4,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Разпределение

Апрепитант се свързва с протеините във висока степен, средно в 97 %. Средно геометричният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ($V_{d_{ss}}$) на апрепитант, оценен от еднократна интравенозна доза 150 mg фосапрепитант при хора е приблизително 82 l.

Биотрансформация

Фосапрепитант бързо се превръща в апрепитант при инкубация *in vitro* с препарати от човешки черен дроб. Освен това фосапрепитант бързо и почти напълно се превръща в апрепитант в S9 препарати от други човешки тъкани, включително бъбрек, бял дроб и илеум. Така че, изглежда превръщането на фосапрепитант в апрепитант може да се осъществи в редица тъкани. При хора фосапрепитант, приложен интравенозно, бързо се превръща в апрепитант в рамките на 30 минути след края на инфузията.

Апрепитант е подложен на екстензивен метаболизъм. При здрави млади хора апрепитант съставлява приблизително 19 % от радиоактивността в плазмата за период от 72 часа след еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [^{14}C]-фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, което показва, че в плазмата има значително количество метаболити. В човешката плазма са идентифицирани дванадесет метаболита на апрепитант. Метаболизмът на апрепитант

се осъществява основно чрез окисление на морфолиновия пръстен и неговите странични вериги, като получените метаболити имат само слаба активност. Проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микrozоми показват, че апрепитант се метаболизира основно чрез CYP3A4 и с възможно малко участие на CYP1A2 и CYP2C19.

Всички метаболити, наблюдавани в урината, фекалиите и плазмата след интравенозно приложение на доза 100 mg [¹⁴C]-фосапрепитант, се наблюдават и след перорално прилагане на [¹⁴C]-апрепитант. При превръщане на 245,3 mg фосапрепитант димеглумин (еквивалентен на 150 mg фосапрепитант) в апрепитант, се освобождават 23,9 mg фосфорна киселина и 95,3 mg меглумин.

Елиминиране

Апрепитант не се екскретира непроменен в урината. Метаболитите се екскретират в урината и чрез жлъчна екскреция във фекалиите. След еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [¹⁴C]-фосапрепитант на здрави доброволци, 57 % от радиоактивността се възстановява в урината и 45 % във фекалиите.

Фармакокинетиката на апрепитант е нелинейна в целия диапазон клинични дози. Терминалният полуживот на апрепитант след 150 mg интравенозна доза фосапрепитант е приблизително 11 часа. Средния геометричен плазмен клирънс на апрепитант след 150 mg интравенозна доза фосапрепитант е приблизително 73 ml/min.

Фармакокинетика при специални популации

Чернодробно увреждане: Фосапрепитант се метаболизира в различни екстрахепатални тъкани. Поради това не се очаква чернодробното увреждане да промени превръщането на фосапрепитант в апрепитант. Лекото чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А) не влияе в клинично значима степен върху фармакокинетиката на апрепитант. Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Въз основа на съществуващите данни не може да се направят заключения относно влиянието на умереното чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) върху фармакокинетиката на апрепитант. Няма клинични или фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С).

Бъбречно увреждане: Еднократна доза от 240 mg перорален апрепитант е приложена на пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) и на пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD), налагащо хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане AUC_{0-∞} на тоталния апрепитант (свободен и свързан с протеини) се понижава с 21 %, а C_{max} се понижава с 32 % в сравнение със здрави доброволци. При пациенти с ESRD на хемодиализа, AUC_{0-∞} на тоталния апрепитант се понижава с 42 %, а C_{max} се понижава с 32 %. Поради умереното понижение в свързването на апрепитант с протеини при пациенти с бъбречно заболяване, AUC на фармакологично активния несвързан апрепитант не се повлиява значимо при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение със здрави доброволци. Хемодиализа, проведена 4 или 48 часа след прилагане, не показва значим ефект върху фармакокинетиката на апрепитант; по-малко от 0,2 % от дозата се възстановява в диализата.

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с ESRD на хемодиализа.

Педиатрична популация:

Като част от тридневна i.v./i.v./i.v. схема, симулираната медиана на AUC_{0-24hr} на апрепитант с медиана на пиковата плазмена концентрация (C_{max}) в Ден 1 и медианата на концентрацията в края на Ден 1, Ден 2 и Ден 3 при педиатрични пациенти (от 6 месеца до 17 години) са показани в Таблица 9.

Таблица 9: Фармакокинетични параметри на апрепитант при триденвна i.v. схема на прилагане на фосапрепитант при педиатрични пациенти

| Популация | триденвна i.v / i.v доза | AUC _{0-24 hr.} (ng*hr/ml) | C _{max} (ng/ml) | C ₂₄ (ng/ml) | C ₄₈ (ng/ml) | C ₇₂ (ng/ml) |
|----------------------------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| на възраст 12 - 17 години | 115 mg, 80 mg, 80 mg | 21 172 | 2 475 | 454 | 424 | 417 |
| на възраст 6 - < 12 години | 3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg | 25 901 | 2 719 | 518 | 438 | 418 |
| на възраст 2 - < 6 години | | 20 568 | 2 335 | 336 | 248 | 232 |
| на възраст 6 месеца - < 2 години | | 16 979 | 1 916 | 256 | 179 | 167 |

В условията на еднократно i.v. приложение на фосапрепитант, симулираната медиана на AUC_{0-24hr} на апрепитант с медиана на пиковата плазмена концентрация (C_{max}) в Ден 1 и медианата на концентрациите в края на Ден 1, Ден 2 и Ден 3 при педиатрични пациенти (от 6 месеца до < 12 години), и наблюдаваната средна AUC_{0-24hr} с медиана на пиковата плазмена концентрация (C_{max}) в Ден 1 и средни концентрации в края на Ден 1, Ден 2 и Ден 3 при педиатрични пациенти (от 12 до 17 години) са показани в Таблица 10.

Таблица 10: Фармакокинетични параметри на апрепитант при еднократно i.v. схема на прилагане на фосапрепитант при педиатрични пациенти

| Популация | еднократно i.v. доза | AUC _{0-24 hr.} (ng*hr/ml) | C _{max} (ng/ml) | C ₂₄ (ng/ml) | C ₄₈ (ng/ml) | C ₇₂ (ng/ml) |
|----------------------------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| на възраст 12 - 17 години | 150 mg | 30 400 | 3 500 | 735 | NR | NR |
| на възраст 6 - < 12 години | 4 mg/kg | 35 766 | 3 637 | 746 | 227 | 69,2 |
| на възраст 2 - < 6 години | | 28 655 | 3 150 | 494 | 108 | 23,5 |
| на възраст 6 месеца - < 2 години | 5 mg/kg | 30 484 | 3 191 | 522 | 112 | 24,4 |

NR = Не се съобщава

Популационен фармакокинетичен анализ на апрепитант при педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до 17 години) предполага, че полът и расата нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на апрепитант.

Връзка между концентрация и ефект

Проучвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ), с използване на високо специфични NK₁ рецепторни изотопи, при здрави млади мъже, на които е приложена единична интравенозна доза от 150 mg фосапрепитант (N=8), показват ≥ 100 % свързване с мозъчните NK₁ рецептори, при T_{max} и за 24 часа, ≥ 97 % за 48 часа, и между 41 % и 75 % за 120 часа, след приложение на дозата. В това проучване свързването с мозъчните NK₁ рецептори корелира добре с плазмените концентрации на апрепитант.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклинични данни, получени при интравенозно приложение на фосапрепитант и перорално приложение на апрепитант, показват, че не съществува специфичен риск за хора, въз основа на резултатите от проучвания за токсичност при еднократно и многократно приложение, генотоксичност (включително *in vitro* изследвания) и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

Карциногенен потенциал при гризачи е проучван само при перорално приложение на апрепитант. В същото време следва да се отбележи, че стойността на токсикологичните изпитвания провеждани при гризачи, зайци и маймуни, включително проучванията за репродуктивна токсичност е ограничена, тъй като системната експозиция на фосапрепитант и апрепитант е само подобна и дори по-слаба отколкото терапевтичната при възрастни хора. При проведените фармакологични проучвания за безопасност и токсичност при многократно приложение при кучета, C_{max} на фосапрепитант и стойностите на AUC за апрепитант са до 3 пъти и респективно 40 пъти по-високи от клиничните стойности.

В проучване за токсичност при ювенилни кучета, лекувани с фосапрепитант от ден 14 до ден 42 след раждането, се наблюдава намалено тегло на тестисите и намален размер на Лайдиговите клетки при мъжките, при доза от 6 mg/kg/ден, и увеличено тегло на матката, хипертрофия на матката и шийката и оток на вагиналните тъкани при женските, при доза от 4 mg/kg/ден. В проучване за ювенилна токсичност при плъхове, лекувани с апрепитант от ден 10 до ден 63 след раждането, се наблюдава по-ранно отваряне на вагината при женските при доза от 250 mg/kg два пъти дневно и забавено отлепване на препуциума при мъжките при доза от 10 mg/kg два пъти дневно. Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти върху чифтосфането, фертилитета или преживяемостта на зародиша/плода и патологични изменения на репродуктивните органи. Няма граници на клинично значима експозиция на апрепитант. При краткосрочно лечение, се смята, че е малко вероятно тези данни да са клинично значими.

При лабораторни животни, лекарствени форми на фосапрепитант, които не се предлагат на пазара, предизвикват съдова токсичност и хемолиза в концентрации под 1 mg/ml и по-високи, в зависимост от лекарствената форма. При човешки промити кръвни клетки също са открити данни за хемолиза при лекарствени форми на фосапрепитант, които не се предлагат на пазара, в концентрации от 2,3 mg/ml и по-високи, въпреки че изследванията върху човешка цяла кръв са отрицателни. При лекарствените форми, които се предлагат на пазара с концентрация на фосапрепитант до 1 mg/ml, не се наблюдава хемолиза в човешка цяла кръв и промити човешки еритроцити.

При зайци, фосапрепитант причинява първоначално преходно остро възпаление след паравенозно подкожно и интрамускулно приложение. В края на периода на проследяване (8 дни след прилагане на дозата) е забелязано до леко локално подостро възпаление след паравенозно и интрамускулно приложение и допълнително до умерена фокална мускулна дегенерация/некроза с мускулна регенерация след интрамускулно приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат (E386)

Полисорбат 80 (E433)

Лактоза, безводна

Натриев хидроксид (E524) (за корекция на pH) и/или

Разредена хлороводородна киселина (E507) (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

IVEMEND е несъвместим с всички разтвори, съдържащи двувалентни катиони (напр. Ca^{2+} , Mg^{2+}), включително разтвори на Hartman и Ringer лактат. Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен с тези, споменати в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

Доказана е химическа и физическа стабилност в периода на използване, след разтваряне и разреждане, за 24 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка, лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията за съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да са повече от 24 часа при температура 2°C до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Флакон 10 ml от прозрачно стъкло тип I, с гумена запушалка от хлоробутилова или бромобутилова гума и алуминиева обкатка със сива пластмасова отчупваща се капачка.

Опаковки: 1 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

IVEMEND трябва да бъде разтворен и след това разреден преди приложение.

Подготовка на IVEMEND 150 mg за интравенозно приложение:

1. Инжектирайте 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) във флакона. Бъдете сигурни, че инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) тече във флакона по стената му, за да се предотврати образуване на пяна. Леко завъртете флакона. Не разклащайте флакона и не впръсквате инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) във флакона.
2. Пригответе инфузионен сак със **145 ml** инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) (например, като отстраните 105 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) от сак със 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Изтеглете цялото количество от флакона и го прехвърлете в инфузионния сак, съдържащ 145 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), **за да постигнете общ обем от 150 ml и крайна концентрация от 1 mg/ml**. Леко обърнете сака 2-3 пъти.

4. Определете обема за прилагане от приготвения разтвор в инфузионния сак, въз основа на препоръчителната доза (вж. точка 4.2).

Възрастни

Трябва да се приложи целият обем на приготвения разтвор в инфузионния сак (150 ml)

Педиатрични пациенти

При пациенти на възраст 12 години и по-големи, обемът за прилагане се изчислява както следва:

- Обемът за прилагане (ml) е равен на препоръчителната доза (mg)

При пациенти на 6 месеца до по-малко от 12 години, обемът за прилагане се изчислява както следва:

- Обемът за прилагане (ml) = препоръчителната доза (mg/kg) x теглото (kg)
 - **Забележка: Не надвишавайте максималните дози (вж. точка 4.2).**

5. Ако е необходимо, за обеми, по-малки от 150 ml, изчисленият обем може да се прехвърли в сак с подходящ размер или спринцовка, преди прилагане на инфузията.

Видът на готовия разтвор не се различава от този на разредителя.

Разтвореният и разреден лекарствен продукт трябва да се провери визуално за видими частици и промяна в цвета преди приложение.

Изхвърлете неизползвания разтвор и отпадъчните материали. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Лекарственият продукт не трябва да се разтваря или смесва с разтвори, за които не е установена физична и химична съвместимост (вж. точка 6.2).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 януари 2008 г.
Дата на последно подновяване: 12 ноември 2012г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IVEMEND 150 mg прах за инфузионен разтвор
фосапрепитант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа фосапрепитант димеглумин, еквивалентен на 150 mg фосапрепитант, който съответства на 130,5 mg апрепитант. След разтваряне и разреждане 1 ml от разтвора съдържа фосапрепитант 1 mg (1 mg/ml)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев едетат, полисорбат 80, безводна лактоза, NaOH и/или разрежена HCl (за корекция на pH). За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

прах за инфузионен разтвор
1 флакон
10 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Само за еднократна употреба.
Не се изисква употреба на перорален апрепитант
Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

След разтваряне и разреждане: 24 часа при 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/437/003 1 x 1 флакон
EU/1/07/437/004 1 x 10 флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IVEMEND 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN

NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

IVEMEND 150 mg прах за инфузионен разтвор
фосапрепитант
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

IVEMEND 150 mg прах за инфузионен разтвор фосапрепитант (fosaprepitant)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IVEMEND и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IVEMEND
3. Как да използвате IVEMEND
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IVEMEND
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IVEMEND и за какво се използва

IVEMEND съдържа активното вещество фосапрепитант, което се превръща в апрепитант във Вашия организъм. То принадлежи към група лекарства, наречени рецепторни антагонисти на неврокинин 1 (НК₁). Мозъкът има специфичен дял, който контролира гаденето и повръщането. IVEMEND действа, като блокира сигналите до този дял, като така намалява гаденето и повръщането. IVEMEND се използва при възрастни, юноши и деца на възраст 6 месеца и по-големи **в комбинация с други лекарства** за предотвратяване на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия (лечение на рак), която предизвиква силно или умерено гадене и повръщане.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IVEMEND

Не използвайте IVEMEND

- ако сте алергични към фосапрепитант, апрепитант или към полисорбат 80 или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- с лекарства съдържащи пимозид (използван за лечение на психични заболявания), терфенадин и астемизол (използвани при сенна хрема и други алергични състояния), цисаприд (използван за лечение на нарушения на храносмилането). Уведомете Вашия лекар, ако приемате тези лекарства, тъй като лечението трябва да бъде променено преди да започнете да използвате IVEMEND.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате IVEMEND.

Преди лечение с това лекарство, информирайте Вашия лекар, ако имате чернодробно заболяване, тъй като черният дроб е от значение за разграждането на лекарствата в тялото. Затова може да се наложи Вашият лекар да проследява състоянието на черния Ви дроб.

Деца и юноши

Не прилагайте IVEMEND при деца на възраст под 6 месеца или с телесно тегло по-малко от 6 kg, защото не е проучен при тази група пациенти.

Други лекарства и IVEMEND

IVEMEND може да повлияе на други лекарства по време на и след лечение с IVEMEND. Има някои лекарства, които не трябва да се приемат с IVEMEND (такива като пимозид, терфенадин, астемизол и цизаприд) или при които се налага корекция на дозата (вижте също Не използвайте IVEMEND).

Ефектите на IVEMEND или други лекарства могат да бъдат повлияни, ако приемате IVEMEND заедно с някое от следните лекарства, описани по-долу. Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от изброените по-долу лекарства:

- лекарства за контрол на раждаемостта, които може да включват таблетки за контрол на раждаемостта, кожни лепенки, имплантати и някои вътрематочни средства (ВМС), които освобождават хормони, може да не действат адекватно, когато се прилагат заедно с IVEMEND. Следва да се прилага друга или допълнителна нехормонална форма на контролиране на раждаемостта по време на лечението с IVEMEND и до 2 месеца след лечение с IVEMEND,
- циклоспорин, такролимус, сиролимус, евролимус (имуносупресори),
- алфентанил, фентанил (използвани за лечение на болка),
- хинидин (използвани за лечение на нарушен сърдечен ритъм),
- иринотекан, етопозид, винорелбин, ифосфамид (лекарства за лечение на тумори),
- лекарства съдържащи ерготаминови производни, например ерготамин и диерготамин (използвани за лечение на мигрена),
- варфарин, аценокумарол (разрежда кръвта; може да се необходими кръвни изследвания),
- рифампицин, кларитромицин, телитромицин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции),
- фенитоин (лекарство, използвано за лечение на гърчове),
- карбамазепин (използван за лечение на депресия и епилепсия),
- мидазолам, триазолам, фенобарбитал (лекарства, използвани за успокояване или които Ви помагат да спите),
- жълт кантарион (билков продукт, използван за лечение на депресия),
- протеазни инхибитори (използвани за лечение на ХИВ инфекции),
- кетоконазол, с изключение на шампоан (използван за лечение на синдрома на Кушинг-когато организма произвежда излишък от кортизол),
- итраконазол, вориконазол, позаконазол (противогъбични средства),
- нефазодон (използван за лечение на депресия),
- дилтиазем (лекарство, използвано за лечение на високо кръвно налягане),
- кортикостероиди (като дексаметазон),
- лекарства против тревожност (като алпразолам),
- толбутамид (лекарство, използвано за лечение на диабет).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали, или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Това лекарство не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако е категорично необходимо. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

За информацията относно контролиране на раждаемостта, вижте 'Други лекарства и IVEMEND'.

Не е известно дали IVEMEND се екскретира в кърмата при хора; поради това при лечение с това лекарство не се препоръчва кърмене. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите преди да започнете да получавате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Трябва да се има предвид, че някои хора стават замаяни или сънливи след употреба на IVEMEND. Ако Вие ставате замаяни или сънливи, избягвайте да шофирате или използвате машини, след прием на това лекарство (Вижте 'Възможни нежелани реакции').

IVEMEND съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате IVEMEND

При възрастни (на възраст 18 години и по-големи), препоръчителната доза IVEMEND е 150 mg фосапрепитант на Ден 1 (денят на химиотерапия).

При деца и юноши (на възраст от 6 месеца до 17 години), препоръчителната доза IVEMEND се определя въз основа на възрастта и теглото на пациента. В зависимост от химиотерапевтично лечение, има два начина на прилагане на IVEMEND:

IVEMEND се прилага само на Ден 1 (единствен ден на химиотерапия)

IVEMEND се прилага на Ден 1, 2, или 3 (еднодневна или неколкодневна химиотерапия)

- На Ден 2 и 3 могат да се предпишат перорални форми на апрепитант вместо IVEMEND.

Прахът се разтваря и разрежда преди употреба. Инфузионният разтвор Ви се прилага от медицински специалист, като лекар или медицинска сестра, чрез интравенозна инфузия (капкова) приблизително 30 минути преди да започне химиотерапевтичното лечение при възрастни или 60 - 90 минути преди да започне химиотерапевтичното лечение при деца и юноши. Вашият лекар може да Ви предложи да приемате други лекарства за предотвратяване на гаденето и повръщането, включително кортикостероид (като дексаметазон) и "5HT₃ антагонист" (като ондасетрон). Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на IVEMEND и веднага отидете на лекар, ако забележите някоя от изброените по-долу нежелани реакции, които могат да бъдат сериозни и да налагат спешно лечение:

- Уртикария, обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане, или сериозно понижаване на кръвното налягане (с неизвестна честота, от наличните данни не може да бъде направена оценка); това са признаци на сериозна алергична реакция.

- Реакции на мястото на инфузията (РМИ) на или в близост до мястото на инфузия. Повечето тежки РМИ възникват с определен тип лекарства за химиотерапия, които могат да изгорят кожата Ви или да предизвикат кожни мехури (везиканти), с нежелани реакции, включващи болка, подуване и зачервяване. При някои хора, приемащи този тип лекарства за химиотерапия се получава умиране на кожната тъкан (некроза).

Другите нежелани реакции, за които има съобщения, са изброени по-долу:

Честите нежелани реакции (може да засегнат 1 от 10 души) са:

- запек, нарушено храносмилане
- главоболие
- уморяемост
- загуба на апетит
- хълцане
- повишено количество на чернодробните ензими в кръвта Ви.

Нечестите нежелани реакции (може да засегнат 1 от 100 души) са:

- замайване, сънливост
- акне, обрив
- тревожност
- оригване, гадене, повръщане, киселини, стомашна болка, сухота в устата, отделяне на газове
- повишена болезненост или парене при уриниране
- слабост, общо неразположение
- зачервяване на лицето/кожата, топли вълни
- ускорен или нередовен пулс, повишено кръвно налягане
- треска с повишен риск от инфекция, намален брой червени кръвни клетки
- болка на мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, възпаление на вената на мястото на инжектиране

Редки нежелани реакции (може да засегнат 1 от 1 000 души) са:

- затруднено мислене, липса на енергия, променен вкус
- чувствителност на кожата към слънце, прекомерно потене, мазна кожа, ранички по кожата, сърбящ обрив, синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза (рядка тежка кожна реакция),
- еуфория (чувство на необикновено щастие), дезориентация
- бактериална инфекция, гъбична инфекция,
- тежък запек, стомашна язва, възпаление на тънките черва и дебелото черво, афти в устата, подуване
- често уриниране, отделяне на повече урина от нормалното, наличие на захар или кръв в урината
- дискомфорт в областта на гърдите, подуване, промяна в начина на ходене
- кашлица, секрет в задната част на гърлото, раздразнено гърло, кихане, възпалено гърло
- очен секрет и сърбеж
- звънтене в ушите,
- мускулни спазми, мускулна слабост
- прекомерна жажда
- забавен пулс, заболяване на сърцето и кръвоносните съдове
- понижение на белите кръвни клетки, ниски нива на натрий в кръвта, загуба на телло,
- уплътняване на мястото на инжектиране

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за](#)

съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IVEMEND

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан след „Годен до:” върху опаковката и след „EXP” - върху флакона. Първите 2 цифри показват месеца, следващите 4 цифри показват годината.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Разтвореният и разреден разтвор е стабилен 24 часа при 25°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IVEMEND

- Активното вещество е фосапрепитант. Всеки флакон съдържа фосапрепитант димеглумин, еквивалентен на 150 mg фосапрепитант. След разтваряне и разреждане 1 ml от разтвора съдържа 1 mg фосапрепитант (1 mg/ml).
- Другите съставки са: динатриев едетат (E-386), полисорбат 80 (E-433), безводна лактоза, натриев хидроксид (E-524) (за корекция на рН) и/или разрежена хлороводородна киселина (E-507) (за корекция на рН).

Как изглежда IVEMEND и какво съдържа опаковката

IVEMEND е бял до почти бял прах за инфузионен разтвор.

Прахът се намира в прозрачен стъклен флакон с гумена запушалка и алуминиева обкатка със сива пластмасова отчупваща се капачка.

Всеки флакон съдържа 150 mg фосапрепитант. Опаковки: 1 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

България

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

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@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_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 B.V.
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
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 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката:**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за разтваряне и разреждане на IVEMEND 150 mg

1. Инжектирайте 5 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) във флакона. Бъдете сигурни, че инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) тече във флакона по стената му, за да се предотврати образуване на пяна. Леко завъртете флакона. Не разклащайте флакона и не впръсквате инжекционния разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) във флакона.
2. Пригответе инфузионен сак със **145 ml** инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) (например, като отстраните 105 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) от сак с 250 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Изтеглете цялото количество от флакона и го прехвърлете в инфузионния сак, съдържащ 145 ml инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %), **за да постигнете общ обем от 150 ml и крайна концентрация от 1 mg/ml**. Леко обърнете сака 2-3 пъти (Вижте 'Как да използвате IVEMEND').
4. Определете обема за прилагане от приготвения разтвор в инфузионния сак, въз основа на препоръчителната доза (вижте Кратка Характеристика на Продукта (КХП), точка 4.2).

Възрастни

Трябва да се приложи целият обем на приготвения разтвор в инфузионния сак (150 ml)

Педиатрични пациенти

При пациенти на възраст 12 години и по-големи, обемът за прилагане се изчислява както следва:

- Обемът за прилагане (ml) е равен на препоръчителната доза (mg)

При пациенти на 6 месеца до по-малко от 12 години, обемът за прилагане се изчислява както следва:

- Обемът за прилагане (ml) = препоръчителната доза (mg/kg) x теглото (kg)
 - **Забележка: Не надвишавайте максималните дози (вижте Кратка Характеристика на Продукта (КХП), точка 4.2).**

5. Ако е необходимо, за обеми, по-малки от 150 ml, изчисленият обем може да се прехвърли в сак с подходящ размер или спринцовка, преди прилагане на инфузията.

Разтвореният и разреден краен разтвор е стабилен 24 часа при 25°C.

Парентералните лекарства трябва да се проверяват визуално за видими частици и промяна в цвета преди приложение, когато разтворът и опаковката позволяват това.

Видът на готовия разтвор е не се различава от вида на разредителя.

Изхвърлете неизползвания разтвор и отпадъчните материали. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Лекарственият продукт не трябва да се разтваря или смесва с разтвори, за които не е установена физическа и химическа съвместимост (вижте Кратка Характеристика на Продукта (КХП) точка 6.2).