

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IVEMEND 150 mg pulver til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder fosaprepitant dimeglumin svarende til 150 mg fosaprepitant, som svarer til 130,5 mg aprepitant. Efter rekonstitution og fortynding indeholder 1 ml opløsning 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml) (se pkt. 6.6).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning.
Hvidt til off-white pulver i amorf form.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med højemetogen og moderat emetogen cancerkemoterapi hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 6 måneder og derover.

IVEMEND 150 mg gives som en del af en kombinationsbehandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Den anbefalede dosis er 150 mg indgivet som infusion over **20-30 minutter** på dag 1 og initieres ca. 30 minutter før kemoterapi (se pkt. 6.6). IVEMEND bør gives sammen med et kortikosteroid og en 5-HT₃-antagonist som specificeret i tabellerne nedenfor.

Følgende regimer anbefales til forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med emetogen cancerkemoterapi.

Tabel 1: Anbefalet dosering til forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med højemetogen kemoterapiregime hos voksne

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
IVEMEND	150 mg intravenøst	ingen	ingen	ingen
Dexamethason	12 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt to gange dagligt	8 mg oralt to gange dagligt
5-HT ₃ -antagonister	Standarddosering af 5-HT ₃ -antagonister. Se produktinformationen for de valgte 5-HT ₃ -antagonister for information om hensigtsmæssig dosering	ingen	ingen	ingen

Dexamethason bør gives 30 minutter før kemoterapibehandling på dag 1 og om morgenen på dag 2-4. Dexamethason bør også gives om aftenen på dag 3 og 4. Dexamethason dosis blev valgt for at tage højde for interaktioner med den aktive substans.

Tabel 2: Anbefalet dosering til forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med moderat emetogen kemoterapiregime hos voksne

	Dag 1
IVEMEND	150 mg intravenøst
Dexamethason	12 mg oralt
5-HT ₃ -antagonister	Standarddosering af 5-HT ₃ -antagonister. Se produktinformationen for de valgte 5-HT ₃ -antagonister for information om hensigtsmæssig dosering

Dexamethason bør gives 30 minutter før kemoterapibehandling på dag 1. Dexamethason dosis blev valgt for at tage højde for interaktioner med den aktive substans.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter i alderen 6 måneder og derover, som vejer mindst 6 kg

Det anbefalede dosisregime for IVEMEND, som skal administreres sammen med en 5-HT₃-antagonist, med eller uden et kortikosteroid, til forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med administration af 1-dages eller flere dages behandling med kemoterapiregimer af højemetogen kemoterapi (HEC) eller moderat emetogen kemoterapi (MEC), er vist i tabel 3. 1-dages behandling med kemoterapiregimer inkluderer regimer, hvor HEC eller MEC kun administreres på en enkelt dag. Flere dages behandling med kemoterapiregimer inkluderer kemoterapiregimer, hvor HEC eller MEC administreres over 2 eller flere dage.

Et alternativt dosisregime, som kan anvendes med et 1-dages kemoterapiregime, er vist i tabel 4.

Dosering for 1-dages eller flere dages behandling med kemoterapiregimer

Til pædiatriske patienter, der får 1-dages eller flere dages behandling med kemoterapiregimer af HEC eller MEC, administreres IVEMEND som en intravenøs infusion via et centralt venekateter på dag 1, 2 og 3. EMEND kapsler eller EMEND pulver til oral suspension kan anvendes på dag 2 og 3 i stedet for IVEMEND, som vist i tabel 3. Se produktresuméet for EMEND kapsler eller EMEND pulver til oral suspension for hensigtsmæssige doseringsanvisninger.

Tabel 3: Anbefalet dosering til forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med 1-dages eller flere dages regimer med HEC eller MEC hos pædiatriske patienter

	Population	Dag 1	Dag 2	Dag 3
IVEMEND*	Pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover	115 mg intravenøst	80 mg intravenøst ELLER 80 mg oralt (EMEND kapsler)	80 mg intravenøst ELLER 80 mg oralt (EMEND kapsler)
	Pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til under 12 år og som vejer mindst 6 kg	3 mg/kg intravenøst Maksimal dosis 115 mg	2 mg/kg intravenøst ELLER 2 mg/kg oralt (EMEND oral suspension) Maksimal dosis 80 mg	2 mg/kg intravenøst ELLER 2 mg/kg oralt (EMEND oral suspension) Maksimal dosis 80 mg
Dexamethason**	Alle pædiatriske patienter	Hvis et kortikosteroid, såsom dexamethason, administreres samtidigt, administreres 50% af den anbefalede kortikosteroiddosis på dag 1 til og med dag 4		
5-HT ₃ -antagonist	Alle pædiatriske patienter	Se produktinformationen for den valgte 5-HT ₃ -antagonist for oplysninger om den anbefalede dosering		

* Hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover administreres IVEMEND intravenøst over 30 minutter, og infusionen skal være afsluttet cirka 30 minutter før kemoterapi. Hos pædiatriske patienter under 12 år administreres IVEMEND intravenøst over 60 minutter, og infusionen skal være afsluttet cirka 30 minutter før kemoterapi.

** **Dexamethason** skal administreres 30 minutter før kemoterapibehandling på dag 1.

Alternativ dosering for 1-dages kemoterapiregimer

Hos pædiatriske patienter, der får 1-dages behandling med HEC eller MEC, kan IVEMEND administreres som en intravenøs infusion via et centralt venekateter på dag 1.

Tabel 4: Alternativ dosering til forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med 1-dages regimer med HEC eller MEC hos pædiatriske patienter

	Population	Dag 1
IVEMEND*	Pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover	150 mg intravenøst
	Pædiatriske patienter i alderen 2 år til under 12 år	4 mg/kg intravenøst
		Maksimal dosis 150 mg
IVEMEND*	Pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til under 2 år og som vejer mindst 6 kg	5 mg/kg intravenøst
		Maksimal dosis 150 mg
Dexamethason**	Alle pædiatriske patienter	Hvis et kortikosteroid, såsom dexamethason, administreres samtidigt, administreres 50% af den anbefalede kortikosteroiddosis på dag 1 og dag 2.
5-HT ₃ -antagonist	Alle pædiatriske patienter	Se produktinformationen for den valgte 5-HT ₃ -antagonist for oplysninger om den anbefalede dosering

* Hos pædiatriske patienter i alderen 12 år og derover administreres IVEMEND intravenøst over 30 minutter, og infusionen skal være afsluttet cirka 30 minutter før kemoterapi. Hos pædiatriske patienter under 12 år administreres IVEMEND intravenøst over 60 minutter, og infusionen skal være afsluttet cirka 30 minutter før kemoterapi.

** **Dexamethason** skal administreres 30 minutter før kemoterapibehandling på dag 1.

IVEMENDs sikkerhed og virkning hos spædbørn under 6 måneder er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Generelt

Data vedrørende effekten af kombination med andre kortikosteroider og 5-HT₃-antagonister er begrænsede. Yderligere oplysninger om administration sammen med kortikosteroider fremgår af pkt. 4.5.

Der henvises til produktresuméet for samtidigt administrerede 5-HT₃-antagonister.

Særlige populationer

Ældre (≥65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af køn (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter med nyresygdom i slutstadiet, der undergår hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. IVEMEND bør anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

IVEMEND 150 mg bør indgives intravenøst og bør ikke gives intramuskulært eller subkutant. Intravenøs administration hos voksne skal helst foregå ved løbende intravenøs infusion over 20-30 minutter. Intravenøs administration via et centralt venekateter anbefales hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder og derover, og infusionen skal administreres over 30 minutter hos patienter i alderen 12 år og derover eller over 60 minutter hos patienter under 12 år (se pkt. 6.6). Giv ikke IVEMEND som bolusinjektion eller som ufortyndet opløsning.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for polysorbat 80 eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. IVEMEND bør anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.2).

CYP3A4-interaktioner

IVEMEND bør anvendes med forsigtighed hos patienter, som er i samtidig behandling med aktive substanser, der primært metaboliseres gennem CYP3A4, og som har et smalt terapeutisk virkningsområde så som ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, sekalealkaloidderivater, fentanyl og quinidin (se pkt. 4.5). Endvidere bør der udvises særlig forsigtighed ved samtidig behandling med irinotecan, idet denne kombination kan medføre øget toksicitet.

Samtidig administration af warfarin (et CYP2C9-substrat)

Hos patienter i kronisk behandling med warfarin bør International Normaliseret Ratio (INR) monitoreres hyppigt i 14 dage efter anvendelse af fosaprepitant (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af hormonel kontraception

Effekten af hormonel kontraception kan være nedsat under og i 28 dage efter behandling med fosaprepitant. Alternativt supplerende ikke-hormonel præventionsmetode bør anvendes under behandling med fosaprepitant og i 2 måneder efter sidste fosaprepitantdosis (se pkt. 4.5).

Overfølsomhedsreaktioner

Under eller lige efter infusion af fosaprepitant har der været umiddelbare overfølsomhedsreaktioner inklusive flushing, erytem, dyspnø og anafylaksi/anafylaktisk shock. Disse overfølsomhedsreaktioner har generelt reageret på afbrydelse af infusionen og administration af hensigtsmæssig behandling. Infusion bør ikke reinitieres hos patienter, som får overfølsomhedsreaktioner.

Reaktioner på administrations- og infusionsstedet

Der er rapporteret reaktioner på infusionsstedet ved brug af IVEMEND (se pkt. 4.8). De fleste alvorlige reaktioner på infusionsstedet, inklusive tromboflebit og vaskulit, blev rapporteret ved samtidig administration af vesicant (f.eks. antracyclin-baseret) kemoterapi, navnlig i forbindelse med ekstravasation. Nekrose blev også rapporteret hos nogle patienter ved samtidig administration af vesicant kemoterapi. Let trombose på injektionsstedet er set ved højere doser uden samtidig administration af vesicant kemoterapi.

IVEMEND må ikke gives som bolusinjektion, men skal altid fortyndes og gives som langsom intravenøs infusion (se pkt. 4.2). IVEMEND bør ikke gives intramuskulært eller subkutant (se pkt. 5.3). Udvikles tegn eller symptomer på lokal irritation, skal injektionen eller infusionen afbrydes og startes på ny i en anden vene.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Efter intravenøs administration omdannes fosaprepitant hurtigt til aprepitant.

Fosaprepitant 150 mg, givet som enkeltdosis, er en svag hæmmer af CYP3A4. Fosaprepitant ser ikke ud til at interagere med transportstoffet P-glykoprotein, som den udeblevne interaktion mellem oral aprepitant og digoxin viser. Det forventes, at fosaprepitant vil forårsage mindre eller ingen større induktion af CYP2C9, CYP3A4 og glukuronidering, end administration af oral aprepitant medfører. Der mangler data vedrørende effekten på CYP2C8 og CYP2C19.

Der må forventes de samme interaktioner med andre lægemidler efter administration af intravenøs fosaprepitant som ved oral aprepitant. Potentialet for interaktioner ved flere dages behandling med fosaprepitantregimer forventes ikke at være større end interaktionerne for orale aprepitantregimer. Derfor er anbefalingerne for brug af IVEMEND sammen med andre lægemidler hos pædiatriske patienter baseret på data fra voksne i studier med fosaprepitant og aprepitant. Se pkt. 4.5 i produktresuméerne for EMEND kapsler eller EMEND pulver til oral suspension ved kombinationsbehandling med IVEMEND- og EMEND-regimer.

Følgende information stammer fra studier udført med oral aprepitant samt studier, der er udført med intravenøs fosaprepitant som enkeltdosis ved samtidig administration af dexamethason, midazolam eller diltiazem.

Fosaprepitants effekt på andre aktive substansers farmakokinetik

CYP3A4-hæmning

Som en svag hæmmer af CYP3A4 kan fosaprepitant 150 mg enkeltdosis medføre en forbigående stigning i plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede aktive substanser, som metaboliseres gennem CYP3A4. Den totale eksponering af CYP3A4-substrater kan stige op til 2 gange på dag 1 og 2 efter administration sammen med en enkelt dosis 150 mg fosaprepitant. Fosaprepitant må ikke anvendes samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Fosaprepitants hæmning af CYP3A4 kan medføre forhøjet plasmakoncentration af disse aktive substanser, hvilket kan medføre potentielt alvorlige eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.3). Forsigtighed tilrådes ved samtidig administration af fosaprepitant og aktive substanser, der primært metaboliseres gennem CYP3A4, og som har et smalt terapeutisk virkningsområde såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og quinidin (se pkt. 4.4).

Kortikosteroider

Dexamethason: Den orale dexamethason dosis bør reduceres med ca. 50%, når det administreres samtidigt med fosaprepitant (se pkt. 4.2). Fosaprepitant 150 mg givet som en enkelt intravenøs dosis på dag 1 øgede AUC_{0-24h} for dexamethason, der er et CYP3A4-substrat, med 100% på dag 1, 86% på dag 2 og 18% på dag 3, når dexamethason blev givet samtidigt som en enkelt 8 mg oral dosis på dag 1, 2 og 3.

Kemoterapeutika

Der er ikke udført interaktionsstudier med fosaprepitant 150 mg og kemoterapeutika; på baggrund af studier med oral aprepitant og docetaxel og vinorelbin forventes IVEMEND 150 mg dog ikke at have klinisk relevant interaktion med intravenøst administreret docetaxel og vinorelbin. Interaktion med oralt administrerede kemoterapeutika, som primært eller delvist metaboliseres ved hjælp af CYP3A4

(fx etoposid, vinorelbin), kan ikke udelukkes. Forsigtighed tilrådes, og yderligere monitorering kan være hensigtsmæssig hos patienter, som får lægemidler, der primært eller delvist metaboliseres af CYP3A4 (se pkt. 4.4). Efter markedsføring er der rapporteret om neurotoksicitet, der er en potentiel bivirkning af ifosfamid, efter samtidig administration af aprepitant og ifosfamid.

Immunsuppressiva

Efter en enkelt 150 mg fosaprepitant-dosis forventes en forbigående moderat stigning efterfulgt af et let fald i eksponeringen af immunsuppressiva, der metaboliseres af CYP3A4 (fx ciclosporin, tacrolimus, everolimus og sirolimus). På grund af den korte varighed af den øgede eksponering frarådes dosisreduktion af immunsuppressiva på basis af terapeutisk dosismonitorering på den dag, hvor IVEMEND administreres samt dagen efter.

Midazolam

Fosaprepitant 150 mg givet som en enkelt intravenøs dosis på dag 1 øgede AUC_{0-∞} for midazolam med 77% på dag 1 og havde ingen indvirkning på dag 4, når midazolam blev givet samtidigt som en enkelt oral dosis på 2 mg på dag 1 og 4. Som enkelt dosis på dag 1 er fosaprepitant 150 mg en svag CYP3A4-hæmmer, og der blev ikke observeret tegn på hæmning eller induktion af CYP3A4 på dag 4.

Der bør tages hensyn til den potentielle effekt af midazolams eller andre benzodiazepiners øgede plasmakonzentration, der metaboliseres via CYP3A4 (alprazolam, triazolam), når disse gives samtidigt med IVEMEND.

Diltiazem

Der er ikke udført interaktionsstudier med fosaprepitant 150 mg og diltiazem; følgende studie med 100 mg fosaprepitant bør dog tages i betragtning ved anvendelse af IVEMEND 150 mg sammen med diltiazem. Hos patienter med let til moderat hypertension medførte infusion af 100 mg fosaprepitant over 15 minutter sammen med diltiazem 120 mg 3 gange dagligt en øgning af diltiazems AUC på 1,4 gange. Der påvistes et lille klinisk relevant fald i blodtrykket, men ingen klinisk betydningsfuld ændring i hjertefrekvens eller PR-interval.

Induktion

Fosaprepitant 150 mg som enkeltdosis inducerede ikke CYP3A4 på dag 1 og 4 i interaktionsstudiet med midazolam. Det er forventeligt, at IVEMEND vil medføre mindre eller ingen større induktion af CYP2C9, CYP3A4 og glukuronidering end administration af det 3-dages behandlingsregime med aprepitant medfører, idet der for dette er set en forbigående induktion med maksimal effekt 6-8 dage efter første aprepitantdosis. Det 3-dages orale behandlingsregime med aprepitant medførte en reduktion på ca. 30-35% i AUC for CYP2C9-substraterne og et fald på op til 64% i dalkonzentrationer for ethinylestradiol. Der mangler data vedrørende effekt på CYP2C8 og CYP2C19. Der bør udvises forsigtighed når warfarin, acenocoumarol, tolbutamid, phenytoin eller andre aktive substanser, der vides at blive metaboliseret af CYP2C9, administreres sammen med IVEMEND.

Warfarin

Hos patienter i kronisk warfarinbehandling bør protrombintiden (INR) monitoreres tæt under behandling med IVEMEND og i 14 dage efter for at undgå kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi (se pkt. 4.4).

Hormonelle kontraktiva

Virningen af hormonel kontraktion kan være nedsat under behandling med fosaprepitant og i 28 dage efter behandlingen. Der bør anvendes alternative supplerende ikke-hormonelle præventionsmetoder under behandling med fosaprepitant og i 2 måneder efter sidste fosaprepitantdosis.

5-HT₃-antagonister

Der er ikke udført interaktionsstudier med fosaprepitant 150 mg og 5-HT₃-antagonister;

i kliniske interaktionsstudier havde oral aprepitant dog ingen betydende klinisk indvirkning på farmakokinetikken for ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (dolasetrons aktive metabolit). Derfor er der ikke tegn på interaktion ved anvendelse af IVEMEND 150 mg sammen med 5-HT₃-antagonister.

Andre lægemidlers indvirkning på aprepitants farmakokinetik som følge af administration af fosaprepitant 150 mg

Samtidig administration af fosaprepitant og aktive substanser, som hæmmer CYP3A4-aktivitet (fx ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og proteasehæmmere) bør kun ske med forsigtighed, da kombinationen forventes at medføre mange gange forhøjede plasmakoncentrationer af aprepitant (se pkt. 4.4). Ketoconazol øgede oral aprepitants terminale halveringstid ca. 3 gange.

Samtidig administration af fosaprepitant og aktive substanser, som er stærke induktorer af CYP3A4-aktivitet (fx rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital) bør undgås, da kombinationen medfører reducerede plasmakoncentrationer af aprepitant, hvilket kan resultere i nedsat virkning. Samtidig administration af fosaprepitant og urtemedicin, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), frarådes. Rifampicin nedsatte oral aprepitants gennemsnitlige terminale halveringstid med 68%.

Diltiazem

Der er ikke udført interaktionsstudier med fosaprepitant 150 mg og diltiazem; der bør dog tages hensyn til følgende studie med 100 mg fosaprepitant ved anvendelse af IVEMEND 150 mg sammen med diltiazem. Infusion af 100 mg fosaprepitant over 15 minutter sammen med 120 mg diltiazem 3 gange dagligt medførte en stigning af aprepitants AUC på 1,5 gange. Denne virkning ansås ikke for at være klinisk betydningsfuld.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontrception hos mænd og kvinder

Virningen af hormonelle kontrceptiva kan være nedsat under behandling og i 28 dage efter administration af fosaprepitant eller oral aprepitant. Alternative supplerende ikke-hormonelle kontrceptionsmetoder bør anvendes under behandling med fosaprepitant eller oral aprepitant og i 2 måneder efter sidste aprepitant-dosis (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Der findes ingen kliniske data for gravide kvinder eksponeret for fosaprepitant og aprepitant. Fosaprepitants og aprepitants mulige reproduktionstoksicitet er ikke tilstrækkeligt belyst, idet der i dyreforsøg ikke kunne opnås eksponeringsniveauer, der lå over den terapeutiske eksponering hos mennesker. Disse studier viste hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal-/føtaludvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). De mulige indvirkninger af forandringer i neurokininregulering på reproduktion er ikke kendt. IVEMEND bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er absolut nødvendigt.

Amning

Aprepitant udskilles i mælken hos diegivende rotter både efter intravenøs administration af fosaprepitant og efter oral administration af aprepitant. Det vides ikke, om aprepitant udskilles i human modermælk. Derfor frarådes amning under behandling med IVEMEND.

Fertilitet

Muligheden for fosaprepitants og aprepitants indvirkning på fertiliteten er ikke tilstrækkeligt belyst, idet der i dyreforsøg ikke kunne opnås eksponeringsniveauer, der lå over den terapeutiske eksponering

hos mennesker. Disse fertilitetsstudier viste hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til parring, fertilitet, embryonal-/fetaludvikling, eller sædkvalitet og motilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

IVEMEND kan have en mindre indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Svimmelhed og træthed kan forekomme efter administration af IVEMEND (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier er forskellige formuleringer af fosaprepitant blevet administreret til i alt 2.687 voksne herunder 371 raske forsøgspersoner og 2.084 patienter samt 299 børn og unge med kemoterapiinduceret kvalme og opkastning (CINV). Da fosaprepitant omdannes til aprepitant, forventes de bivirkninger, der er forbundet med aprepitant, også at forekomme med fosaprepitant. Aprepitants sikkerhedsprofil er vurderet hos ca. 6.500 voksne og 184 børn og unge.

Oral aprepitant

De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret med en højere frekvens hos voksne i aprepitantbehandling end hos patienter i standardbehandling med HEC, var: hikke (4,6% *versus* 2,9%), øget ALAT (2,8% *versus* 1,1%), dyspepsi (2,6% *versus* 2,0%), obstipation (2,4% *versus* 2,0%), hovedpine (2,0% *versus* 1,8%) og nedsat appetit (2,0% *versus* 0,5%). Den hyppigste bivirkning, der blev rapporteret med en højere frekvens hos patienter i aprepitantbehandling end hos patienter i standardbehandling med MEC, var træthed (1,4% *versus* 0,9%).

De hyppigste bivirkninger, der blev rapporteret med en højere frekvens hos pædiatriske patienter i aprepitantbehandling end hos kontrolregimet, mens de fik emetogen cancerkemoterapi, var: hikke (3,3% *versus* 0,0%) og rødme (1,1% *versus* 0,0%).

Bivirkningstabel - aprepitant

Følgende bivirkninger blev observeret med højere frekvens med oral aprepitant end med standardbehandling i en poollet analyse af HEC- og MEC-studier hos voksne eller pædiatriske patienter eller ved anvendelse efter markedsføring.

Frekvenskategorierne i tabellen er baseret på studier med voksne. Frekvenserne, som blev observeret i de pædiatriske studier, var sammenlignelige eller lavere, medmindre andet er angivet i tabellen. Nogle mindre almindelige bivirkninger i den voksne population blev ikke observeret i de pædiatriske studier.

Frekvenserne defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældent ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 5: Bivirkningstabel – aprepitant

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Infektioner og parasitære sygdomme	Candidiasis, stafylokokinfektion	Sjældent
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni, anæmi	Ikke almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
	Polydipsi	Sjælden
Psykiske forstyrrelser	Angst	Ikke almindelig
	Desorientering, eufori	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed, døsighed	Ikke almindelig
	Kognitiv forstyrrelse, letargi, dysgeusi	Sjælden
Øjne	Conjunctivitis	Sjælden
Øre og labyrint	Tinnitus	Sjælden
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
	Bradykardi, kardiovaskulær sygdom	Sjælden
Vaskulære sygdomme	Hedeture/rødme	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hikke	Almindelig
	Orofaryngeal smerte, nysen, hoste, næseflåd, irritation i svælget	Sjælden
Mave-tarm-kanalen	Obstipation, dyspepsi	Almindelig
	Opstød, kvalme*, opkastning*, gastroøsofageal refluks, abdominalsmerter, mundtørhed, flatulens	Ikke almindelig
	Perforeret duodenalulcus, stomatit, oppustethed, hård afføring, neutropen kolit	Sjælden
Hud og subkutane væv	Udslæt, acne	Ikke almindelig
	Fotosensibilitet, hyperhidrose, seborré, hudlæsioner, kløende udslæt, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse	Sjælden
	Pruritus, urticaria	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelsvaghed, muskelkramper	Sjælden
Nyrer og urinveje	Dysuri	Ikke almindelig
	Pollakisuri	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Almindelig
	Asteni, utilpashed	Ikke almindelig
	Ødemer, brystgener, gangforstyrrelser	Sjælden

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Undersøgelser	Øget ALAT	Almindelig
	Øget ASAT, forhøjet basisk fosfatase i blodet	Ikke almindelig
	Positiv test for røde blodceller i urinen, hyponatriæmi, vægttab, fald i neutrofil, glukosuri, øget urinudskillelse	Sjælden

*Kvalme og opkastning var effektparametre i de første 5 dage efter kemoterapibehandling og blev først derefter betragtet som bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkningsprofilen i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) i HEC- og MEC-studierne med voksne i op til 6 efterfølgende kemoterapicykler var generelt de samme, som sås i første cyklus.

I et supplerende aktivt kontrolleret klinisk studie med 1.169 voksne, der fik aprepitant og højemetogen kemoterapi, var bivirkningsprofilen generelt den samme som i de øvrige HEC-studier med aprepitant.

Non-CINV-studier

Der blev observeret yderligere bivirkninger hos voksne, som blev behandlet med aprepitant mod postoperativ kvalme og opkastning (PONV) og med højere frekvens end for ondansetron: Øvre abdominalsmerter, abnorme tarmlyde, obstipation*, dysartri, dyspnø, hypæstesi, søvnløshed, myosis, kvalme, sensorisk forstyrrelse, mavegener, subileus*, nedsat synsskarphed, hvæsende vejrtrækning.

*Rapporteret hos patienter, der har fået højere aprepitantdosis.

Fosaprepitant

I et aktivt kontrolleret studie med voksne, der fik højemetogen kemoterapi, blev sikkerheden vurderet hos 1.143 patienter, der fik et 1-dages behandlingsregime med fosaprepitant 150 mg, og sammenlignet med 1.169 patienter, der fik et 3-dages behandlingsregime med aprepitant. Yderligere, i et placebokontrolleret klinisk studie med voksne, der fik MEC, var sikkerheden desuden blevet vurderet hos 504 patienter, der fik en enkeltdosis IVEMEND 150 mg sammenlignet med 497 patienter, der fik kontrolregimet.

Sikkerheden af det 1-dages intravenøse regime blev understøttet af en poollet analyse af 3 aktivt kontrollerede kliniske studier hos 139 pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til 17 år), der fik enten HEC eller MEC og en enkeltdosis IVEMEND ved eller over den anbefalede dosis for 1-dages regimet.

Sikkerheden af det 3-dages intravenøse regime understøttes af et klinisk enkeltarmsstudie hos 100 pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til 17 år), der fik enten HEC eller MEC og et 3-dages regime med IVEMEND ved den anbefalede dosis (se pkt. 4.2). Sikkerhedsprofilen for det 3-dages intravenøse fosaprepitantregime hos pædiatriske patienter er sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for det 1-dages fosaprepitantregime.

Sikkerhedsprofilen for fosaprepitant hos voksne og pædiatriske patienter var generelt sammenlignelig med sikkerhedsprofilen, der blev observeret med aprepitant.

Bivirkningstabel - fosaprepitant

Følgende er bivirkninger, som er rapporteret hos voksne patienter, der fik fosaprepitant i kliniske studier eller efter markedsføring, og som ikke er rapporteret for aprepitant som beskrevet ovenfor. Frekvenskategorierne i tabellen er baseret på studier med voksne. Frekvenserne, som blev observeret i de pædiatriske studier, var sammenlignelige eller lavere. Nogle bivirkninger, der blev observeret hyppigt i den voksne population, blev ikke observeret i de pædiatriske studier. Der er rapporteret reaktioner på infusionsstedet ved brug af IVEMEND (se pkt. 4.4).

Frekvensen er defineret således: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 6: Bivirkningstabel – fosaprepitant

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Vaskulære sygdomme	Flushing, tromboflebit (overvejende tromboflebit på infusionsstedet)	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Erytem	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Erytem på infusionsstedet, smerte på infusionsstedet, kløe på infusionsstedet	Ikke almindelig
	Induration på infusionsstedet	Sjælden
	Øjeblikkelige overfølsomhedsreaktioner inklusive flushing, erytem, dyspnø, anafylaksi/anafylaktisk shock	Ikke kendt
Undersøgelser	Forhøjet blodtryk	Ikke almindelig

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør fosaprepitant seponeres og generel understøttende behandling og monitorering iværksættes. På grund af aprepitants antiemetiske virkning vil emesis induceret af et lægemiddel sandsynligvis ikke være effektiv.

Aprepitant kan ikke fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og kvalmestillende lægemidler.

ATC kode: A04A D12.

Fosaprepitant er et aprepitant-prodrug, og omdannes hurtigt efter intravenøs indgift til aprepitant (se pkt. 5.2). Fosaprepitants bidrag til den overordnede antiemetiske effekt er ikke tilstrækkeligt belyst, men et forbigående bidrag i den initiale fase kan ikke udelukkes. Aprepitant er en selektiv højaffinitets-antagonist på humane substans-P neurokinin-1 (NK₁)-receptorer. Fosaprepitants farmakologiske effekt tilskrives aprepitant.

1-dages regime med fosaprepitant hos voksne

Højemetogen kemoterapi (HEC)

I et randomiseret, parallelt, dobbeltblindet, aktivt kontrolleret studie blev IVEMEND 150 mg (N=1.147) sammenlignet med et 3-dages behandlingsregime med aprepitant (N=1.175) hos voksne patienter, der fik et HEC-behandlingsregime, som inkluderede cisplatin (≥ 70 mg/m²).

Behandlingsregimet med fosaprepitant bestod af fosaprepitant 150 mg på dag 1 i kombination med ondansetron 32 mg IV på dag 1 og dexamethason 12 mg på dag 1, 8 mg på dag 2 og 8 mg to gange

dagligt på dag 3 og 4. Behandlingsregimet med aprepitant bestod af aprepitant 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 i kombination med ondansetron 32 mg IV på dag 1 og dexamethason 12 mg på dag 1 og 8 mg dagligt på dag 2-4. Fosaprepitant placebo, aprepitant placebo og dexamethason placebo (om aftenen på dag 3 og 4) blev anvendt til blindingen (se pkt. 4.2). Selvom en intravenøs ondansetron dosis på 32 mg blev anvendt i kliniske studier, er dette ikke længere den anbefalede dosis. Se produktinformationen for den valgte 5-HT₃-antagonist for information om hensigtsmæssig dosering.

Effekten var baseret på vurdering af følgende sammensatte målinger: Komplet respons både totalt og i de forsinkede faser og ingen opkastning i hele perioden. IVEMEND 150 mg viste sig at være non-inferiør i forhold til 3-dages behandlingsregimet med aprepitant. En opsummering af de primære og sekundære endepunkter fremgår af Tabel 7.

Tabel 7: Procent voksne patienter, der fik højemetogen kemoterapi, og responderede pr. behandlingsgruppe og -fase – cyklus 1

ENDEPUNKTER*	Fosaprepitant behandlingsregime (N= 1.106)** %	Aprepitant behandlingsregime (N= 1.134)** %	Forskelle† % (95 % CI)
Komplet respons‡			
Totalt§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Forsinket fase§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Ingen emesis			
Totalt§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Primært endepunkt står med fed.

**N: Antal voksne patienter inkluderet i den primære analyse af det totale respons.

†Forskel og konfidensinterval (CI) blev beregnet ved anvendelse af metoden fremsat af Miettinen og Nurminen og korrigeret for køn.

‡Komplet respons = ingen opkastning og ingen anvendelse af erstatningsbehandling.

§Totalt = 0-120 timer efter initiering af kemoterapi med cisplatin.

§§Forsinket fase = 25-120 timer efter initiering af kemoterapi med cisplatin.

Moderat emetogen kemoterapi (MEC)

I et randomiseret, parallelt, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev IVEMEND 150 mg (N=502) i kombination med ondansetron og dexamethason sammenlignet med ondansetron og dexamethason alene (kontrolregime) (N=498) hos voksne patienter, der fik moderat emetogen kemoterapi. Fosaprepitantregimet bestod af fosaprepitant 150 mg på dag 1 i kombination med oral ondansetron 8 mg i 2 doser og oral dexamethason 12 mg. På dag 2 og 3 fik patienterne i fosaprepitantgruppen placebo for ondansetron hver 12. time. Kontrolregimet bestod af placebo for fosaprepitant 150 mg i.v. på dag 1 i kombination med oral ondansetron 8 mg i 2 doser og oral dexamethason 20 mg. På dag 2 og 3 fik patienterne i kontrolgruppen 8 mg oral ondansetron hver 12. time. Placebo for fosaprepitant og dexamethason (på dag 1) blev anvendt for at opretholde blinding.

Fosaprepitants virkning blev vurderet på baggrund af de primære og sekundære endepunkter anført i tabel 8 og viste sig at være bedre (superior) i forhold til kontrolregimet med hensyn til komplet respons i de forsinkede og totale faser.

Tabel 8: Procent voksne patienter, der fik moderat emetogen kemoterapi, og responderede pr. behandlingsgruppe og -fase

ENDEPUNKTER*	Fosaprepitant regime (N =502)** %	Kontrol- regime (N =498)** %	P-værdi
Komplet respons†			
Forsinket fase‡	78,9	68,5	< 0,001
Komplet respons†			
Totalt§	77,1	66,9	< 0,001
Akut fase§§	93,2	91	0,184

*Primært endepunkt står med fed.

**N: Antal voksne patienter inkluderet i *intention to treat*-populationen.

†Komplet respons = ingen opkastning og ingen brug af erstatningsbehandling.

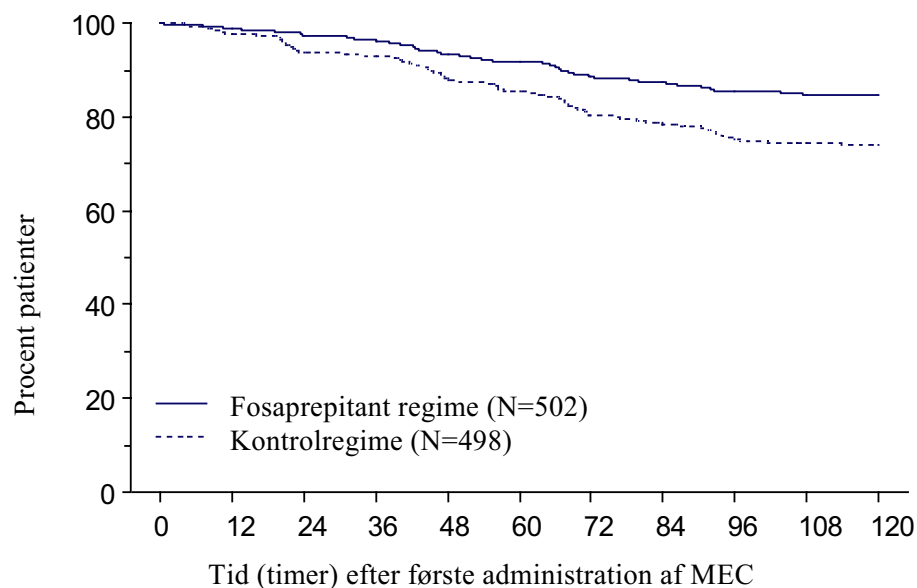
‡Forsinket fase = 25 til 120 timer efter initiering af kemoterapi.

§Totalt = 0 til 120 timer efter initiering af kemoterapi.

§§Akut= 0 til 24 timer efter initiering af kemoterapi.

Den anslåede tid indtil første episode med emesis fremgår af Kaplan-Meier plottet i figur 1.

**Figur 1:
Procent voksne patienter, der fik moderat emetogen kemoterapi,
og som forbliver emesis-frie over tid**



Pædiatrisk population

I 3 aktivt kontrollerede, åbne kliniske studier fik pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 17 år enten højemetogen eller moderat emetogen kemoterapi og en enkelt dosis fosaprepitant ved eller over

den anbefalede dosis for 1-dages regimet (139 patienter) eller 3-dages regimet (199 patienter) i kombination med ondansetron med eller uden dexamethason.

Pædiatriske patienter, der fik 1-dages fosaprepitantregime

Virksomheden af det 1-dages fosaprepitantregime hos pædiatriske patienter blev ekstrapoleret fra den virkning, som blev påvist hos voksne, der fik det 1-dages fosaprepitantregime som beskrevet i underafsnittet 1-dages regimet med fosaprepitant hos voksne.

Virksomheden af et 1-dages fosaprepitantregime hos pædiatriske patienter forventes at være sammenlignelig med virksomheden af det 1-dages fosaprepitantregime hos voksne.

Pædiatriske patienter, der fik 3-dages fosaprepitantregime

Virksomheden af det 3-dages fosaprepitantregime hos pædiatriske patienter blev baseret på den virkning, som blev påvist hos pædiatriske patienter, der fik det 3-dages orale aprepitantregime.

Virksomheden af et 3-dages fosaprepitantregime hos pædiatriske patienter forventes at være sammenlignelig med virksomheden af det 3-dages orale aprepitantregime. Se produktresuméerne for EMEND kapsler og EMEND pulver til oral suspension for fuldstændige kliniske oplysninger vedrørende de studier, der er udført med oral aprepitant.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Fosaprepitant, et aprepitant-prodrug, omdannes hurtigt til aprepitant, når det administreres intravenøst. Fosaprepitants plasmakoncentrationer kan ikke påvises 30 minutter efter afslutning af infusion.

Aprepitant efter administration af fosaprepitant

Efter en enkelt intravenøs dosis på 150 mg fosaprepitant indgivet som en 20-minutters infusion til raske voksne frivillige var aprepitants gennemsnitlige $AUC_{0-\infty}$ 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$, og aprepitants gennemsnitlige maksimumkoncentration var 4,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Fordeling

Aprepitant er stærkt proteinbundet, i gennemsnit 97%. Den geometriske gennemsnitsværdi af distributionsvolumen ved steady state ($V_{d_{ss}}$) for aprepitant, vurderet ud fra en enkelt intravenøs dosis på 150 mg fosaprepitant, er ca. 82 liter hos mennesker.

Biotransformation

Fosaprepitant blev hurtigt omdannet til aprepitant i *in vitro*-inkubationer med leverpræparater fra mennesker. Desuden undergik fosaprepitant en hurtig og næsten komplet omdannelse til aprepitant i S9-præparater fra andet humant væv inklusive nyre, lunge og ileum. Det ser således ud til, at omdannelsen af fosaprepitant til aprepitant kan foregå i flere væv. I mennesker omdannedes fosaprepitant, administreret intravenøst, hurtigt til aprepitant inden for 30 minutter efter endt infusion.

Aprepitant metaboliseres ekstensivt. Hos raske, unge voksne tegner aprepitant sig for ca. 19% af radioaktiviteten i plasma over 72 timer efter en enkelt intravenøst administreret 100 mg dosis af [^{14}C]-fosaprepitant, et prodrug til aprepitant, hvilket indikerer en betydende tilstedeværelse af metabolitter. Der er identificeret tolv aprepitantmetabolitter i human plasma. Aprepitants metabolisme sker hovedsageligt ved oxidation i morfolinringen og i sidekæderne, og de resulterende metabolitter var kun svagt aktive. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer indikerer, at aprepitant primært metaboliseres af CYP3A4, muligvis med mindre deltagelse af CYP1A2 og CYP2C19.

Alle metabolitter, der blev påvist i urin, fæces og plasma efter intravenøs dosering af 100 mg [^{14}C]-fosaprepitant, blev også påvist efter oral dosering af [^{14}C]-aprepitant. Ved omdannelsen af 245,3 mg fosaprepitant dimeglumin (svarende til 150 mg fosaprepitant fri syre) til aprepitant frigøres blev 23,9 mg phosphorsyre og 95,3 mg meglumin.

Alle metabolitter, der er set i urin, fæces og plasma efter en intravenøs 100 mg dosis af [¹⁴C] fosaprepitant, sås også efter en oral dosis af [¹⁴C] aprepitant. Efter omdannelse af 245,3 mg fosaprepitant dimeglumin (svarende til 150 mg fosaprepitant) til aprepitant, blev 23,9 mg phosphorsyre og 95,3 mg meglumin frigjort.

Elimination

Aprepitant udskilles omdannet i urinen. Metabolitterne udskilles i urinen og via galden i fæces. Efter en enkelt intravenøst administreret 100 mg dosis af [¹⁴C]-fosaprepitant til raske forsøgspersoner blev 57% af radioaktiviteten genfundet i urinen og 45% i fæces.

Aprepitants farmakokinetik er non-lineær i det kliniske doseringsområde. Aprepitants terminale halveringstid efter en intravenøs dosis på 150 mg fosaprepitant var ca. 11 timer. Aprepitants gennemsnitlige geometriske plasmaclearance efter en intravenøs dosis på 150 mg fosaprepitant var ca. 73 ml/min.

Farmakokinetik hos særlige populationer

Nedsat leverfunktion: Fosaprepitant metaboliseres i forskellige ekstrahepatiske væv; nedsat leverfunktion forventes derfor ikke at ændre omdannelsen af fosaprepitant til aprepitant. Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) har ingen klinisk relevant indflydelse på aprepitants farmakokinetik, og dosisjustering er derfor ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der kan ikke drages konklusioner ud fra tilgængelige data vedrørende indvirkning af moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) på aprepitants farmakokinetik. Der er ingen kliniske eller farmakokinetiske data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Nedsat nyrefunktion: En enkelt dosis à 240 mg oral aprepitant blev administreret til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) og til hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom (ESRD).

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion faldt AUC_{0-∞} for total-aprepitant (ubundet og proteinbundet) med 21% og C_{max} faldt med 32% set i forhold til raske forsøgspersoner. For hæmodialysepatienter med nyresygdom i det sene stadie faldt AUC_{0-∞} for total-aprepitant med 42% og C_{max} faldt med 32%. På grund af beskedne fald i proteinbindingen for aprepitant hos patienter med nyresygdom blev AUC for det farmakologisk aktive, ubundne aprepitant ikke signifikant påvirket hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Hæmodialyse udført 4 eller 48 timer efter dosering havde ingen signifikant virkning på farmakokinetikken for aprepitant; mindre end 0,2% af dosis blev genfundet i dialysatet.

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion eller til hæmodialysepatienter med ESRD.

Pædiatrisk population: Som en del af et 3-dages i.v./i.v./i.v. regime er simuleret median AUC_{0-24h} for aprepitant med median peak-plasmakonzentration (C_{max}) på dag 1 og de mediane koncentrationer i slutningen af dag 1, dag 2 og dag 3 hos pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til 17 år) vist i tabel 9.

Tabel 9: Aprepitants farmakokinetiske parametre for 3-dages intravenøst fosaprepitantregime hos pædiatriske patienter

Population	3-dages i.v./i.v./i.v. dosis	AUC _{0-24 h} (ng*t/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	C ₄₈ (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)
12 - 17 år	115 mg, 80 mg, 80 mg	21.172	2.475	454	424	417
6 - < 12 år		25.901	2.719	518	438	418

2 - < 6 år	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	20.568	2.335	336	248	232
6 måneder – < 2 år		16.979	1.916	256	179	167

I forbindelse med 1-dages behandling med intravenøs fosaprepitant er simuleret median AUC_{0-24t} for aprepitant med median peak-plasmakoncentration (C_{max}) på dag 1 og mediane koncentrationer i slutningen af dag 1, dag 2 og dag 3 hos pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til < 12 år) og observeret gennemsnitlig AUC_{0-24t} med median peak-plasmakoncentration (C_{max}) på dag 1 og gennemsnitlige koncentrationer i slutningen af dag 1, dag 2 og dag 3 hos pædiatriske patienter (i alderen 12 til 17 år) vist i tabel 10.

Tabel 10: Aprepitants farmakokinetiske parametre for 1-dages intravenøst fosaprepitant-regime hos pædiatriske patienter

Population	1-dages i.v. dosis	AUC_{0-24t} (ng*t/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 - 17 år	150 mg	30.400	3.500	735	NR	NR
6 - < 12 år	4 mg/kg	35.766	3.637	746	227	69,2
2 - < 6 år		28.655	3.150	494	108	23,5
6 måneder – <2 år	5 mg/kg	30.484	3.191	522	112	24,4

NR = Ikke indberettet

En farmakokinetisk populationsanalyse af aprepitant hos pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til og med 17 år) tyder på, at køn og race ingen klinisk betydningsfuld indvirkning har på aprepitants farmakokinetik.

Forholdet mellem koncentration og effekt

Ved brug af en meget specifik NK_1 -receptortracer har positron emissionstomografi (PET)-studier af raske unge mænd, der fik en enkelt intravenøs dosis på 150 mg fosaprepitant (N=8) vist, at $\geq 100\%$ af hjernens NK_1 -receptorer ved T_{max} er okkuperet i 24 timer, $\geq 97\%$ i 48 timer og mellem 41 % og 75 % i 120 timer efter dosering. Okkuperingen af hjernens NK_1 -receptorer i dette studie korrelerer med aprepitants plasmakoncentration.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data, der er opnået med intravenøs administration af fosaprepitant og oral administration af aprepitant, viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelt dosis og gentagne doser, genotoksicitet (herunder *in vitro* tests) og reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Karcinogent potentiale hos gnavere blev kun undersøgt med oralt administreret aprepitant. Det skal imidlertid anføres, at værdien af de toksicitetsstudier, der blev udført med gnavere, kaniner og aber, inklusive reproduktions-toksicitetsstudierne, er begrænset, da systemisk eksponering for fosaprepitant og aprepitant kun var den samme eller lavere end eksponering hos voksne mennesker efter terapeutiske doser. I de udførte studier vedrørende sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser hos hunde var fosaprepitants C_{max} og aprepitants AUC henholdsvis 3 gange og 40 gange højere end de kliniske værdier.

I et toksicitetsstudie med unge hunde, som blev behandlet med fosaprepitant fra dag 14 til dag 42 postnalt, blev der set reduceret testikelvægt og størrelse af Leydig-celler hos hanner ved 6 mg/kg/dag, og øget uterusvægt, hypertrofi af livmoderen og livmoderhalsen og ødemer i det vaginale væv blev set hos hunner fra 4 mg/kg/dag. I et toksicitetsstudie med unge rotter, som blev behandlet med aprepitant fra dag 10 til dag 63 postnalt, førte aprepitant til en tidligere vaginalåbning hos hunner fra 250 mg/kg to gange dagligt og til en forsinket præputial separation hos hanner fra 10 mg/kg to gange dagligt. Der var ingen behandlingsrelateret indvirkning på parring, fertilitet eller embryonal- og fosteroverlevelse og ingen patologiske ændringer i de reproduktive organer. Der var ingen margin for klinisk relevant eksponering for aprepitant. Disse fund anses sandsynligvis ikke for at være kliniske relevante ved kortidsbehandling.

Hos forsøgsdyr har ikke-kommercielle formuleringer af fosaprepitant forårsaget vaskulær toksicitet og hæmolyse ved koncentrationer under 1 mg/ml og højere, afhængigt af formuleringen. I humane vaskede blodlegemer forekom hæmolyse også med ikke-kommercielle formuleringer af fosaprepitant ved koncentrationer på 2,3 mg/ml og højere, selvom test i humant fuldblod var negative. Hæmolyse blev ikke fundet med de kommercielle formuleringer af fosaprepitant ved koncentrationer op til 1 mg/ml i humant fuldblod og humane vaskede erythrocytter.

Hos kaniner forårsagede fosaprepitant initial forbigående lokal akut inflammation efter paravenøs, subkutan og intramuskulær administration. Ved slutningen af follow-up-perioden (efter dosering på dag 8) sås indtil let lokal subakut inflammation efter paravenøs og intramuskulær administration, og desuden sås indtil moderat fokal muskeldegeneration/nekrose med muskelregeneration efter intramuskulær administration.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dinatriumedetat (E386)
Polysorbat 80 (E433)
Lactose, vandfrit
Natriumhydroxid (E524) (til justering af pH) og/eller
Saltsyre, fortyndet (E507) (til justering af pH)

6.2 Uforlideligheder

IVEMEND er uforlidelig med opløsninger, der indeholder divalente kationer (fx Ca^{2+} , Mg^{2+}) inklusive Hartmans opløsning og Ringers væske indeholdende lactat. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end de i pkt. 6.6 nævnte.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter rekonstitution og fortynding har den kemiske og fysiske stabilitet ved anvendelse vist sig at være 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold før anvendelse, brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2-8 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

Opbevaringsforhold for lægemidlet efter rekonstitution og fortynding, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Et 10 ml type I hætteglas af klart glas med gummiprop af chlorobutyl eller bromobutyl og aluminiumsforsøgling med gråt plastik flip-off låg.

Pakningsstørrelser: 1 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

IVEMEND skal rekonstitueres og fortyndes før administration.

Tilberedning af IVEMEND 150 mg til intravenøs administration:

1. Sprøjt 5 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) ind i hætteglasset. Vær sikker på at natriumchloridopløsningen 9 mg/ml (0,9%) tilsættes langs hætteglassets væg for at undgå, at det skummer. Vend hætteglasset forsigtigt rundt. Undgå at ryste hætteglasset og at sprøjte natriumchloridopløsningen 9 mg/ml (0,9%) ind i en hård stråle.
2. Tilbered en infusionspose med **145 ml** natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til injektion (fx ved at fjerne 105 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til injektion fra en 250 ml infusionspose med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til injektion).
3. Træk hele indholdet op af hætteglasset og overfør det til infusionsposen med de 145 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til injektion, **så det i alt giver 150 ml og en endelig koncentration på 1 mg/ml**. Vend forsigtigt posen op og ned 2-3 gange.
4. Bestem det volumen, der skal administreres fra den tilberedte infusionspose på basis af den anbefalede dosis (se pkt. 4.2).

Voksne

Hele indholdet af den tilberedte infusionspose (150 ml) skal administreres.

Pædiatriske patienter

Hos patienter i alderen 12 år og derover beregnes det volumen, der skal administreres, på følgende måde:

- Volumen, der skal administreres (ml) er lig med den anbefalede dosis (mg)

Hos patienter i alderen 6 måneder til under 12 år beregnes det volumen, der skal administreres, på følgende måde:

- Volumen, der skal administreres (ml) = anbefalet dosis (mg/kg) x vægt (kg)
 - **Bemærk: Må ikke overskride de maksimale doser (se pkt. 4.2).**

5. Om nødvendigt ved et volumen på under 150 ml kan det beregnede volumen overføres til en pose eller sprøjte af en passende størrelse før administration via infusion.

Den rekonstituerede opløsning har samme udseende som diluenten.

Det rekonstituerede og fortyndede lægemiddel skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Bortskaf eventuel resterende rekonstitueret og fortyndet opløsning samt affald. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Lægemidlet må ikke rekonstitueres eller blandes med opløsninger, for hvilke der ikke er fastslået fysisk og kemisk kompatibilitet (se pkt. 6.2).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. januar 2008
Dato for seneste fornyelse: 12. november 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list) som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON 150 mg****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

IVEMEND 150 mg pulver til infusionsvæske, opløsning.
fosaprepitant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder fosaprepitant dimeglumin svarende til 150 mg fosaprepitant, som svarer til 130,5 mg aprepitant. Efter rekonstituering og fortynding indeholder 1 ml opløsning 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Dinatriumedetat, polysorbat 80, lactose, vandfri, fortyndet NaOH og/eller HCl, (til justering af pH).
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
10 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kun til engangsbrug.
Brug af oral aprepitant er ikke påkrævet.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Efter rekonstituering og fortynding: 24 timer ved 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/437/003 1 x 1 hætteglas
EU/1/07/437/004 1 x 10 hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

IVEMEND 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS 150 mg

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

IVEMEND 150 mg pulver til infusionsvæske, opløsning.
fosaprepitant
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

IVEMEND 150 mg pulver til infusionsvæske, opløsning fosaprepitant

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge IVEMEND
3. Sådan skal du bruge IVEMEND
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

IVEMEND indeholder det aktive stof fosaprepitant, der omdannes til aprepitant i kroppen. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes "neurokinin 1 (NK₁) receptorantagonister". I hjernen er der et særligt område, som kontrollerer kvalme og opkastning. IVEMEND virker ved at blokere signalerne til dette område, hvorved kvalme og opkastning mindskes. IVEMEND anvendes hos voksne, unge og børn i alderen 6 måneder eller derover **i kombination med anden medicin** til at forebygge kvalme og opkastning i forbindelse med kemoterapi (behandling af cancer), som er en kraftig eller moderat udløser af kvalme og opkastning.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge IVEMEND

Brug ikke IVEMEND

- hvis du er allergisk over for fosaprepitant, aprepitant, eller over for polysorbat-80 eller et eller flere af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- sammen med medicin, som indeholder pimozid (til behandling af psykiske lidelser), terfenadin og astemizol (til behandling af høfeber og andre allergitilstande), cisaprid (til behandling af problemer med fordøjelsen). Fortæl det til din læge, hvis du anvender disse lægemidler, da behandlingen i så fald skal justeres, før du begynder behandling med IVEMEND.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger IVEMEND.

Før behandling med dette lægemiddel skal du fortælle lægen, hvis du har en leversygdom, da leveren er vigtig ved nedbrydning af medicinen i kroppen. Det kan derfor være nødvendigt for lægen at kontrollere din leverfunktion.

Børn og unge

Giv ikke IVEMEND til børn under 6 måneder eller som vejer under 6 kg, da det ikke er undersøgt i denne population.

Brug af anden medicin sammen med IVEMEND

IVEMEND kan påvirke virkningen af andre lægemidler både under og efter behandling med IVEMEND. Nogle lægemidler må ikke tages sammen med IVEMEND (såsom pimozid, terfenadin, astemizol og cisaprid). Det kan være nødvendigt at justere dosis (se også Brug ikke IVEMEND).

Virkningen af IVEMEND eller anden medicin kan påvirkes, hvis du tager IVEMEND sammen med anden medicin, herunder de lægemidler, der er nævnt nedenfor. Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- Prævention, som kan omfatte p-piller, præventions-plastre, implantater og visse præventionsmidler, som placeres i livmoderen, og som frigør hormoner, vil måske ikke være effektiv, når den bruges sammen med IVEMEND. Andre eller supplerende ikke-hormonelle former for prævention skal anvendes under behandling med IVEMEND og i op til 2 måneder efter brug af IVEMEND.
- Ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus (medicin der hæmmer dannelsen af antistoffer)
- Alfentanil, fentanyl (til behandling af smerter)
- Quinidin (til behandling af uregelmæssig hjerterytme)
- Irinotecan, etoposid, vinorelbin, ifosfamid (medicin til behandling af cancer)
- Lægemidler der indeholder sekalealkaloidderivater såsom ergotamin og diergotamin (til behandling af migræne)
- Warfarin, acenocoumarol (midler til blodfortynding; det kan måske være nødvendigt at tage blodprøver)
- Rifampicin, clarithromycin, telithromycin (antibiotika til behandling af infektioner)
- Phenytoin (til behandling af krampeanfald)
- Carbamazepin (til behandling af depression eller epilepsi)
- Midazolam, triazolam, phenobarbital (beroligende midler eller sovemidler)
- Perikon (et naturlægemiddel til behandling af depression)
- Proteasehæmmere (til behandling hiv-infektioner)
- Ketoconazol undtagen shampoo (til behandling af Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)
- Itraconazol, voriconazol, posaconazol (svampemidler)
- Nefazodon (til behandling af depression)
- Diltiazem (til behandling af forhøjet blodtryk)
- Kortikosteroider (såsom dexamethason)
- Angstdæmpende midler (såsom alprazolam)
- Tolbutamid (medicin til behandling af diabetes (sukkersyge)).

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, fx naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet og amning

Dette lægemiddel må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel.

For information angående prævention, se "Brug af anden medicin sammen med IVEMEND".

Det er ukendt, om IVEMEND udskilles i mælken hos mennesker. Derfor må du ikke amme under behandling med dette lægemiddel. Før du får lægemidlet, er det vigtigt, at fortælle lægen, om du ammer eller planlægger at amme.

Trafik og arbejdssikkerhed

Bemærk, at nogle mennesker bliver svimle eller søvnige efter at have fået IVEMEND. Hvis du bliver svimmel eller søvnig, skal du undgå at køre bil eller betjene maskiner, efter du har fået dette lægemiddel (se punkt 4 Bivirkninger).

IVEMEND indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge IVEMEND

Hos voksne (i alderen 18 år og derover) er den anbefalede dosis af IVEMEND 150 mg fosaprepitant på dag 1 (dagen for kemoterapi).

Hos børn og unge (i alderen 6 måneder til 17 år) er den anbefalede dosis af IVEMEND baseret på patientens alder og vægt. Afhængigt af typen af kemoterapibehandling er der to måder, hvorpå IVEMEND kan gives:

IVEMEND gives kun på dag 1 (på en enkelt dag med kemoterapi)

IVEMEND gives på dag 1, 2 og 3 (på en enkelt dag eller over flere dage med kemoterapi)

- Orale formuleringer af aprepitant kan ordineres på dag 2 og 3 i stedet for IVEMEND.

Pulveret opløses og fortyndes før brug. Opløsningen gives som drop (intravenøs infusion) af en læge eller sygeplejerske ca. 30 minutter før du begynder på kemoterapibehandling hos voksne, eller 60 – 90 minutter før du begynder på kemoterapi hos børn og unge. Lægen kan bede dig om at tage anden medicin, herunder et kortikosteroid (fx dexamethason) og en "5HT₃-antagonist" (fx ondansetron) til at forebygge kvalme og opkastning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage IVEMEND og kontakt straks lægen, hvis De bemærker en eller flere af følgende bivirkninger, som kan være alvorlige, og for hvilke akut lægebehandling kan være nødvendig:

- Nældefeber, udslæt, kløe, vejrtræknings- eller synkebesvær eller et alvorligt blodtryksfald (hyppigheden er ikke kendt, kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data); disse symptomer er tegn på alvorlig allergisk reaktion
- Reaktionen på infusionsstedet ved eller nær ved infusionsstedet. De fleste alvorlige reaktioner på infusionsstedet er forekommet med en vis type kemoterapibehandling, som kan brænde din hud eller danne blærer på huden (vesicant) med bivirkninger, inklusive smerter, hævelser og rødme. Vævsdød (nekrose) er forekommet hos nogle personer, der får denne type kemoterapibehandling.

Andre bivirkninger, som er rapporteret, er anført nedenfor.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer):

- Forstoppelse, fordøjelsesbesvær
- Hovedpine
- Træthed
- Appetitløshed
- Hikke
- Forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 personer):

- Svimmelhed, søvnighed
- Akne, udslæt
- Angst
- Opstød, kvalme, opkastning, halsbrand, mavesmerter, mundtørhed, luftafgang fra tarmen, sår i munden
- Øget smertefuld og sviende fornemmelse ved vandladning
- Svækkelse, generel følelse af utilpashed
- Rødmen i ansigtet, hudrødme, hedeture
- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (puls), forhøjet blodtryk
- Feber med øget risiko for infektion, fald i antal røde blodlegemer
- Smerte, rødme og/eller kløe på infusionsstedet, irritation i åren, hvor infusionen bliver givet.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1 ud af 1.000 personer):

- Koncentrationsbesvær, manglende energi, smagsforstyrrelser
- Hudfølsomhed over for solen, øget svedtendens, fedtet hud, sår på huden, kløende udslæt, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (sjældent, alvorlig hudreaktion)
- Eufori (ekstrem lykkefølelse), desorientering
- Bakterieinfektion, svampeinfektion
- Svær forstoppelse, mavesår, betændelse i tyndtarm og tyktarm, sår i munden, oppustethed
- Hyppig vandladning, større urinmængde end normalt, sukker i urinen
- Gener i brystet, hævelser, ændringer i måden at gå på
- Hoste, slim bagest i svælget, irritation i svælget, nysen, ondt i halsen
- Tåreflåd, øjenkløe
- Ringen for ørerne (tinnitus)
- Muskelkramper, muskelsvækkelse
- Udtalt tørst
- Langsom hjerterytme (puls), sygdom i hjerte- eller blodkar
- Fald i antal hvide blodlegemer, lavt indhold af natrium i blodet, væggtab
- Hård infiltration på infusionsstedet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke IVEMEND efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP. De første 2 tal angiver måneden; de næste 4 tal angiver årstallet.

Opbevares i køleskab (2-8 °C).

Den endelige, blandede og fortyndede opløsning er stabil i 24 timer ved højst 25 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

IVEMEND indeholder:

- Aktivt stof: Fosaprepitant. Hvert hætteglas indeholder fosaprepitant dimeglumin svarende til 150 mg fosaprepitant. Efter rekonstitution og fortynding indeholder 1 ml opløsning 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml).
- Øvrige indholdsstoffer: Dinatriumedetat (E386); polysorbat 80 (E433); lactose, vandfri; natriumhydroxid (E524) (til justering af pH) og/eller saltsyre, fortyndet (E507) (til justering af pH).

Udseende og pakningsstørrelser

IVEMEND er et hvidt til off-white pulver til infusionsvæske.

Pulveret er i et hætteglas af klart glas med gummiprop og aluminiumsførsegling med gråt plastik flip-off låg.

Et hætteglas indeholder 150 mg fosaprepitant. Pakningsstørrelser: 1 eller 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@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 67364224
msd_lv@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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedentående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktion i at blande og fortynde IVEMEND 150 mg:

1. Sprøjt 5 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) ind i hætteglasset. Vær sikker på at natriumchloridopløsningen 9 mg/ml (0,9%) tilsættes langs hætteglassets væg for at undgå, at det skummer. Vend hætteglasset forsigtigt rundt. Undgå at ryste hætteglasset og at sprøjte natriumchloridopløsningen 9 mg/ml (0,9%) ind i en hård stråle.
2. Tilbered en infusionspose med **145 ml** natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til injektion (fx ved at fjerne 105 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til injektion fra en 250 ml infusionspose med natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%) til injektion).
3. Træk hele indholdet op af hætteglasset og overfør det til infusionsposen med de 145 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9%), **så det i alt giver 150 ml og en endelig koncentration på 1 mg/ml**. Vend forsigtigt posen op og ned 2-3 gange (se Sådan skal De bruge IVEMEND).
4. Bestem det volumen, der skal administreres fra den tilberedte infusionspose på basis af den anbefalede dosis (se pkt. 4.2 i produktresuméet).

Voksne

Hele indholdet af den tilberedte infusionspose (150 ml) skal administreres.

Pædiatriske patienter

Hos patienter i alderen 12 år og derover beregnes det volumen, der skal administreres, på følgende måde:

- Volumen, der skal administreres (ml) er lig med den anbefalede dosis (mg)

Hos patienter i alderen 6 måneder til under 12 år beregnes det volumen, der skal administreres, på følgende måde:

- Volumen, der skal administreres (ml) = anbefalet dosis (mg/kg) x vægt (kg)
 - **Bemærk: Må ikke overskride de maksimale doser (se pkt. 4.2 i produktresuméet).**

5. Om nødvendigt ved et volumen på under 150 ml kan det beregnede volumen overføres til en pose eller sprøjte af en passende størrelse før administration via infusion.

Den endelige rekonstituerede og fortyndede opløsning er stabil i 24 timer ved 25 °C.

Parenterale lægemidler skal undersøges visuelt for partikler og misfarvning før administration, hvis det er muligt.

Den rekonstituerede opløsning og fortyndingsvæsken har samme udseende.

Bortskaf eventuel resterende rekonstitueret og fortyndet opløsning samt affald. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Lægemidlet må ikke rekonstrueres eller blandes med opløsninger, for hvilke der ikke er fastslået fysisk og kemisk kompatibilitet (se pkt. 6.2 i produktresuméet).