

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IVEMEND 150 mg infusioonilahuse pulber.

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Viaal sisaldab fosaprepitandimeglumiini koguses, mis vastab 150 mg fosaprepitandile, mis vastab 130,5 mg aprepitandile. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 1 mg fosaprepitanti (1 mg/ml) (vt lõik 6.6).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge kuni tuhmvalge amorfne pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Tugevalt ja mõõdukalt emetogeense vähivastase kemoterapiaga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamine täiskasvanutel ja lastel vanuses 6 kuud ja rohkem.

IVEMEND 150 mg manustatakse osana kombinatsioonravist (vt lõik 4.2).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

#### Täiskasvanud

Soovitav annus on 150 mg manustatuna **20...30 minutit kestva** infusioonina 1. päeval ligikaudu 30 minutit enne kemoterapiat (vt lõik 6.6). IVEMEND'i peab manustama samaaegselt koos kortikosteroidiga ja 5-HT<sub>3</sub> antagonistiga, nagu on näidatud allpool olevas tabelis.

Järgnevaid skeeme on soovitatav kasutada emetogeense vähivastase kemoterapiaga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks:

**Tabel 1. Soovitavad annused tugevalt emetogeense kemoterapia raviskeemiga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks täiskasvanutel**

	<b>1. päev</b>	<b>2. päev</b>	<b>3. päev</b>	<b>4. päev</b>
IVEMEND	150 mg intravenoosselt	puudub	puudub	puudub
Deksametasoon	12 mg suukaudselt	8 mg suukaudselt	<b>8 mg suukaudselt kaks korda päevas</b>	<b>8 mg suukaudselt kaks korda päevas</b>
5-HT <sub>3</sub> antagonistid	5-HT <sub>3</sub> antagonistide standardannused. Vt tooteinfot valitud 5-HT <sub>3</sub> antagonistist sobiva annuse kohta.	puudub	puudub	puudub

**Deksametasooni** peab manustama 30 minutit enne kemoteraapiat 1. päeval ning 2...4. päeva hommikul. Deksametasooni peab manustama ka 3. ja 4. päeva õhtul. Deksametasooni annuse puhul on arvestatud toimeainete koostoimeid.

**Tabel 2. Soovitavad annused mõõdukalt emetogeense kemoteraapia raviskeemiga seotud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks täiskasvanutel**

	<b>1. päev</b>
IVEMEND	150 mg intravenoosselt
Deksametasoon	12 mg suukaudselt
5-HT <sub>3</sub> antagonistide	5-HT <sub>3</sub> antagonistide standardannused. Vt tooteinfot valitud 5-HT <sub>3</sub> antagonisti sobiva annuse kohta.

**Deksametasooni** peab manustama 30 minutit enne kemoteraapiat 1. päeval. Deksametasooni annuse puhul on arvestatud toimeainete koostoimeid.

#### Lapsed

*Lapsed vanuses 6 kuud ja rohkem, kehakaaluga mitte alla 6 kg*

Tabelis 3 on esitatud IVEMEND'i soovitatav annustamisskeem manustamisel koos 5-HT<sub>3</sub> antagonistiga (koos kortikosteroidiga või ilma) tugevalt emetogeense kemoteraapia (*Highly Emetogenic Chemotherapy* (HEC) või mõõdukalt emetogeense kemoteraapia (*Moderately Emetogenic Chemotherapy* (MEC)) ühe- või mitmepäevaste kemoteraapia raviskeemidega seotud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks. Ühepäevased kemoteraapia skeemid hõlmavad raviskeeme, mille puhul HEC või MEC manustatakse vaid ühe päeva jooksul. Mitmepäevane kemoteraapia raviskeem tähendab, et HEC või MEC manustatakse 2 või enama päeva jooksul.

Alternatiivne annustamisskeem, mida võib kasutada ühepäevaste kemoteraapia raviskeemide korral, on esitatud tabelis 4.

#### *Annustamine ühe- või mitmepäevaste kemoteraapia raviskeemide korral*

Ühe- või mitmepäevaseid HEC või MEC raviskeeme saavatele lastele manustatakse 1., 2. ja 3. päeval IVEMEND'i intravenoosse infusioonina tsentraalveeni kateetri kaudu. 2. ja 3. päeval võib IVEMEND'i asemel kasutada EMEND kapsleid või EMEND suukaudset suspensiooni, nagu näidatud tabelis 3. Vt vastavaid annustamisjuhiseid EMEND kapslite või EMEND suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõttest.

**Tabel 3. Soovitavad annused ühe- või mitmepäevaste HEC või MEC raviskeemidega seotud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks lastel**

	<b>Patsiendirühm</b>	<b>1. päev</b>	<b>2. päev</b>	<b>3. päev</b>
IVEMEND*	12-aastased ja vanemad lapsed	115 mg intravenoosselt	80 mg intravenoosselt VÕI 80 mg suukaudselt (EMEND kapslid)	80 mg intravenoosselt VÕI 80 mg suukaudselt (EMEND kapslid)

	6 kuu kuni < 12 aasta vanused lapsed kehakaaluga mitte alla 6 kg	3 mg/kg intravenoosselt  Maksimaalne annus 115 mg	2 mg/kg intravenoosselt VÕI 2 mg/kg suukaudselt (EMEND suukaudne suspensioon)  Maksimaalne annus 80 mg	2 mg/kg intravenoosselt VÕI 2 mg/kg suukaudselt (EMEND suukaudne suspensioon)  Maksimaalne annus 80 mg
Deksametasoon**	Igas vanuses lapsed	Kui samaaegselt manustatakse kortikosteroidi, nt deksametasooni, siis manustatakse 1. kuni 4. päeval 50% soovitatavast kortikosteroidi annusest		
5-HT <sub>3</sub> antagonist	Igas vanuses lapsed	Vt soovitatavat annust valitud 5-HT <sub>3</sub> antagonistist tooteinfost		

\* 12-aastastele ja vanematele lastele manustatakse IVEMEND'i intravenoosselt 30 minuti jooksul, lõpetades infusiooni ligikaudu 30 minutit enne kemoteraapia alustamist. Alla 12-aastastele patsientidele manustatakse IVEMEND'i intravenoosselt 60 minuti jooksul, lõpetades infusiooni ligikaudu 30 minutit enne kemoteraapia alustamist.

\*\* **Deksametasooni** tuleb manustada 1. päeval 30 minutit enne kemoteraapia algust.

#### *Alternatiivne annustamine ühepäevaste kemoteraapia raviskeemide korral*

Lastele, kes saavad ühepäevast HEC või MEC, võib 1. päeval manustada IVEMEND'i intravenoosse infusioonina tsentraalveeni kateetri kaudu.

**Tabel 4. Alternatiivne annustamine ühepäevaste HEC või MEC raviskeemidega seotud liivelduse ja oksendamise ennetamiseks lastel**

	<b>Patsiendirühm</b>	<b>1. päev</b>
IVEMEND*	12-aastased ja vanemad lapsed	150 mg intravenoosselt
	2-aastased kuni < 12-aastased lapsed	4 mg/kg intravenoosselt  Maksimaalne annus 150 mg
	6 kuu kuni < 2-aastased lapsed kehakaaluga mitte alla 6 kg	5 mg/kg intravenoosselt  Maksimaalne annus 150 mg
Deksametasoon**	Igas vanuses lapsed	Kui samaaegselt manustatakse kortikosteroidi, nt deksametasooni, siis manustatakse 1. ja 2. päeval 50% soovitatavast kortikosteroidi annusest.
5-HT <sub>3</sub> antagonist	Igas vanuses lapsed	Vt soovitatavat annust valitud 5-HT <sub>3</sub> antagonistist tooteinfost

\* 12-aastastele ja vanematele lastele manustatakse IVEMEND'i intravenoosselt 30 minuti jooksul, lõpetades infusiooni ligikaudu 30 minutit enne kemoteraapia alustamist. Alla 12-aastastele patsientidele manustatakse IVEMEND'i intravenoosselt 60 minuti jooksul, lõpetades infusiooni ligikaudu 30 minutit enne kemoteraapia alustamist.

\*\* **Deksametasooni** tuleb manustada 1. päeval 30 minutit enne kemoteraapia algust.

IVEMEND'i ohutus ja efektiivsus alla 6 kuu vanustel imikutel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

### Üldine teave

Efektiivsuse andmeid kombineerimise kohta teiste kortikosteroidide ja 5-HT<sub>3</sub> antagonistidega on vähe. Lisainformatsioon samaaegse manustamise kohta koos kortikosteroididega vt lõik 4.5.

Lugege samaaegselt manustatavate 5-HT<sub>3</sub> antagonistide ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

### Patsientide erigrupid

*Eakad (≥ 65-aastased)*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2).

### *Sugu*

Soo põhjal ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega või hemodialüüsi saavalte lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

### *Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid vähe ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. IVEMEND'i tuleb neil patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

### Manustamisviis

IVEMEND 150 mg manustatakse intravenoosselt ning seda ei tohi manustada intramuskulaarsel ega subkutaansel teel. Intravenoosne manustamine täiskasvanutele toimub eelistatavalt 20...30 minutit kestva veeniinfusiooni teel. Intravenoosne manustamine lastele vanuses 6 kuud ja rohkem peab soovitatavalt toimuma tsentraalveeni kateetri kaudu ning manustamise kestus peab olema 12-aastastel ja vanematel lastel 30 minutit, alla 12-aastastel 60 minutit (vt lõik 6.6). IVEMEND'i ei tohi manustada boolussüstena ega lahjendamata lahusena.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või polüsorbaat 80 või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Koosmanustamine pimosiidi, terfenadiini, astemisooli või tsisapriidiga (vt lõik 4.5).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsiendid

Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid vähe ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Nendel patsientidel tuleb IVEMEND'i kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.2).

### CYP3A4 koostoimed

Ettevaatusega tuleb IVEMEND'i ja suukaudset aprepitanti kasutada patsientidel, kes saavad samaaegset suukaudset ravi toimeainetega, mis metaboliseeruvad põhiliselt CYP3A4 vahendusel ja millel on kitsas terapeutiline vahemik, nagu tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus, alfentaniil, tungaltera alkaloidi derivaadid, fentanüül ja kinidiin (vt lõik 4.5). Lisaks peab eriti ettevaatlik olema irinotekaani samaaegsel manustamisel, kuna selle kombinatsiooni kasutamisel võib toksilisus suurened.

### Koosmanustamine varfariiniga (CYP2C9 substraat)

Pikaajalist varfariinravi saavalte patsientidel tuleb rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR, *International Normalised Ratio*) kontrollida 14 päeva jooksul pärast fosaprepitandi manustamist (vt lõik 4.5).

### Koosmanustamine hormonaalsete kontratseptiividega

Hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus võib väheneda fosaprepitandi kasutamise ajal ja 28 päeva jooksul pärast seda. Fosaprepitandi ravi ajal ja 2 kuud pärast fosaprepitandi viimase annuse manustamist tuleb kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõik 4.5).

### Ülitundlikkusreaktsioonid

Fosaprepitandi infusiooni ajal või vahetult pärast infusiooni on tekkinud kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas õhetus, erüteem, hingeldus ja anafülaksia/anafülaktiline šokk. Need ülitundlikkusreaktsioonid on üldjuhul taandunud infusiooni lõpetamise ja sobiva ravi manustamise järgselt. Patsientidel, kellel on esinenud ülitundlikkusreaktsioone, ei soovitata infusiooni uuesti alustada.

### Manustamise ja süstekoha reaktsioonid

IVEMEND'i kasutamisel on teatatud infusioonikoha reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Enamikust rasketest infusioonikoha reaktsioonidest (sh tromboflebiit ja vaskuliit) teatati vesikantkemoteraapia samaaegsel manustamisel (nt antratsükliinipõhise), eeskätt kui see oli seotud ekstravasatsiooniga. Mõnedel patsientidel, kes said samaaegselt vesikantkemoteraapiat, teatati ka nekroosist. Suuremate annuste puhul on täheldatud kerget süstekoha tromboosi ilma samaaegse vesikantkemoteraapiata.

IVEMEND'i ei tohi manustada boolussüstena, seda tuleb alati lahjendada ja manustada aeglase veeniinfusiooni teel (vt lõik 4.2). IVEMEND'i ei tohi manustada lihasesse ega naha alla (vt lõik 5.3). Kui tekivad paiksed ärritusnähud, tuleb süstimine või infusioon lõpetada ja manustada ravimit teise veeni.

### Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Veenisiselt manustatud fosaprepitant muudetakse kiiresti aprepitandiks.

Ühekordse annusena manustatud fosaprepitant 150 mg on nõrk CYP3A4 inhibiitor. Fosaprepitandil ei tundu olevat koostoimeid transportvalgu P-glükoproteiiniga, mida näitab koostoimete puudumine suukaudse aprepitandi ja digoksiini vahel. Fosaprepitandi puhul on oodatav väiksem või mitte suurem CYP2C9, CYP3A4 ja glükuronisatsiooni induktsioon kui suukaudse aprepitandi manustamise puhul. Puuduvad andmed toime kohta CYP2C8 ja CYP2C19 aktiivsusele.

Pärast fosaprepitandi intravenooset manustamist võivad koostoimed teiste ravimitega tekkida tõenäoliselt nende toimeainete puhul, millel on koostoimeid suukaudse aprepitandiga. Koostoimete tekkevõimalus mitmepäevaste fosaprepitandi raviskeemide korral ei ole eeldatavasti suurem kui suukaudse aprepitandi raviskeemide korral. Seetõttu on IVEMEND'i ja teiste ravimpreparaatide lastel kasutamise soovitude aluseks fosaprepitandi ja aprepitandi uuringutest täiskasvanute kohta kogutud andmed. IVEMEND ja EMEND kombinatsiooni raviskeemide kasutamisel lugege palun EMEND kapslite või EMEND suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.5.

Järgnev teave on saadud uuringutest suukaudse aprepitandiga ja uuringutest intravenoosse fosaprepitandi üksikannusega, mis manustati koos deksametasooni, midasolaami või diltiaseemiga.

### Fosaprepitandi toime teiste toimeainete farmakokineetikale

#### CYP3A4 inhibeerimine

CYP3A4 nõrga inhibiitorina võib fosaprepitant 150 mg üksikannus põhjustada CYP3A4 kaudu metaboliseeritavate samaaegselt manustatud toimeainete lühiajalist plasmakontsentratsiooni suurenemist. CYP3A4 substraatide kogu ekspositsioon võib suureneda 1. ja 2. päeval kuni ligikaudu 2 korda pärast fosaprepitant 150 mg üksikannusega koosmanustamist. Fosaprepitanti ei tohi

manustada samaaegselt pimosiidi, terfenadiini, astemisooli või tsisapriidiga. CYP3A4 inhibeerimine fosaprepitandi poolt võib põhjustada nende toimeainete plasmakontsentratsiooni suurenemise, mis võib põhjustada potentsiaalselt tõsiseid või eluohtlikke reaktsioone (vt lõik 4.3). Fosaprepitandi ja peamiselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate kitsa terapeutilise vahemikuga toimeainete, nagu tsüklosporiini, takroliimuse, siroliimuse, everoliimuse, alfentaniili, diergotamiini, ergotamiini, fentanüüli ja kinidiini samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

#### *Kortikosteroidid*

Deksametasoon. Manustamisel koos fosaprepitandiga tuleb suukaudse deksametasooni annuseid vähendada ligikaudu poole võrra (vt lõik 4.2). 150 mg fosaprepitandi manustamisel ühekordse intravenoosse annusena 1. päeval suurenes CYP3A4 substraadi deksametasooni  $AUC_{0...24h}$  1. päeval 100%, 2. päeval 86% ja 3. päeval 18%, kui deksametasooni manustati samaaegselt ühekordse 8 mg suukaudse annusena 1., 2. ja 3. päeval.

#### *Kemoterapeutikumid*

Fosaprepitant 150 mg ja kemoterapeutikumide koostoimeuringuid ei ole läbi viidud. Siiski, tuginedes suukaudse aprepitandi ning dotsetakseeli ja vinorelbiiiniga läbiviidud uuringutele, ei ole oodata, et IVEMEND 150 mg-l oleks kliiniliselt olulisi koostoimeid intravenoosselt manustatud dotsetakseeli ja vinorelbiiiniga. Ei saa välistada koostoimeid suukaudsete kemoterapeutikumidega, mis metaboliseeruvad peamiselt või osaliselt CYP3A4 vahendusel (nt etoposiid, vinorelbiiin). Patsientide puhul, kes saavad põhiliselt või osaliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavaid ravimeid, peab olema ettevaatlik ja vajalikuks võib osutuda täiendav jälgimine (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on aprepitandi ja ifosfamiidi koosmanustamise järel teavitatud neurotoksilisuse juhtudest, mis on ifosfamiidi võimalik kõrvaltoime.

#### *Immunosupressandid*

Pärast fosaprepitandi 150 mg ühekordse annuse manustamist on oodata CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate immunosupressantide (nt tsüklosporiin, takroliimus, everoliimus ja siroliimus) ekspositsiooni mõõduvat mõõdukat suurenemist kahe päeva jooksul, millele võib järgneda vähene langus. Arvestades ekspositsiooni suurenemise lühiajalist kestust, ei ole soovitatav immunosupressantide annuse vähendamine terapeutilise annuse jälgimise alusel IVEMEND'i manustamise päeval ja sellele järgneval päeval.

#### *Midasolaam*

150 mg fosaprepitandi manustamisel ühekordse veenisese annusena 1. päeval suurenes midasolaami  $AUC_{0...∞}$  1. päeval 77% ja 4. päeval toime puudus, kui midasolaami manustati samaaegselt ühekordse 2 mg suukaudse annusena 1. ja 4. päeval. Esimesel päeval ühekordse annusena manustatud fosaprepitant 150 mg on nõrk CYP3A4 inhibiitor; 4. päeval puuduvad tõendid CYP3A4 inhibeerimise või indutseerimise kohta.

Midasolaami või teiste CYP3A4 vahendusel metaboliseeruvate bensodiasepiinide (alprasolaam, triasolaam) plasmakontsentratsiooni suurenemise võimalike toimetega tuleb arvestada nende ravimite samaaegsel manustamisel koos IVEMEND'iga.

#### *Diltiaseem*

Fosaprepitant 150 mg ja diltiaseemi koostoimeuringuid ei ole läbi viidud. Siiski, järgnevat fosaprepitant 100 mg-ga läbi viidud uuringut peaks arvesse võtma, kui kasutatakse IVEMEND 150 mg koos diltiaseemiga. Kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsientidel viis 100 mg fosaprepitandi infusioon 15 minuti jooksul koos 120 mg diltiaseemiga 3 korda päevas diltiaseemi AUC 1,4-kordse suurenemiseni ning vererõhu vähese, kuid kliiniliselt olulise languseni, kuid ei põhjustanud südame löögisageduse või PR-intervalli kliiniliselt olulist muutust.

#### *Induktsioon*

Midasolaami koostoimete uuringus ei põhjustanud fosaprepitandi ühekordne 150 mg annus 1. ja 4. päeval CYP3A4 induktsiooni. On arvatav, et IVEMEND põhjustaks väiksemat või ei põhjustaks suuremat CYP2C9, CYP3A4 ja glükuronisatsiooni induktsiooni, kui 3-päevane raviskeem suukaudse aprepitandiga, mille puhul on täheldatud mõõduvat induktsiooni maksimaalse toimega 6...8 päeva

pärast aprepitandi esimest annust. 3-päevane raviskeem suukaudse aprepitandiga põhjustas CYP2C9 substraatide AUC ligikaudu 30...35% vähenemist ja etinüülöstradiooli minimaalse kontsentratsiooni kuni 64% vähenemist. Toime kohta CYP2C8-le ja CYP2C19-le andmed puuduvad. Ettevaatlik peab olema varfariini, atsenokumarooli, tolbutamiidi, fenütoiini või teiste teadaolevalt CYP2C9 vahendusel metaboliseeruvate toimeainete manustamisel koos IVEMEND'iga.

#### *Varfariin*

Pikaajalist varfariinravi saavatel patsientidel tuleb protrombiiniaega (INR) kontrollida ravi ajal ning 14 päeva jooksul pärast kemoterapiast põhjustatud iivelduse ja oksendamise vastast ravikuuri IVEMEND'iga (vt lõik 4.4).

#### *Hormonaalsed kontratseptiivid*

Fosaprepitandi kasutamise ajal ja 28 päeva jooksul pärast seda võib väheneda hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus. Fosaprepitandi kasutamise ajal ja 2 kuud pärast kasutamist tuleb kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid.

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

Fosaprepitant 150 mg ja 5-HT<sub>3</sub> antagonistide koostoimeuringuid ei ole läbi viidud. Siiski, kliinilistes koostoimeuringutes ei olnud suukaudse aprepitandil kliiniliselt olulist toimet ondansetrooni, granisetroni või hüdrodolasetrooni (dolasetrooni aktiivne metaboliit) farmakokineetikale. Seetõttu, ei ole tõendeid selle kohta, et fosaprepitant 150 mg ja 5-HT<sub>3</sub> antagonistide manustamisel oleks koostoimeid.

#### Teiste ravimite toime aprepitandi farmakokineetikale fosaprepitant 150 mg manustamise tulemusel

Fosaprepitandi manustamisel koos CYP3A4 aktiivsust inhibeerivate toimeainetega (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon ja proteaasi inhibiitorid) peab olema ettevaatlik, kuna selle tagajärjel suureneb tõenäoliselt aprepitandi plasmakontsentratsioon (vt lõik 4.4). Ketokonasool suurendas suukaudse aprepitandi terminaalset poolväärtusaega ligikaudu 3 korda.

Vältida tuleb fosaprepitandi manustamist koos CYP3A4 aktiivsust tugevalt indutseerivate toimeainetega (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal), kuna selle tagajärjel väheneb aprepitandi plasmakontsentratsioon, millega võib kaasneda toime vähenemine. Fosaprepitandi ja naistepuna ürdi (*Hypericum perforatum*) samaaegset kasutamist ei soovitata. Rifampitsiin vähendas suukaudse aprepitandi keskmist terminaalset poolväärtusaega 68%.

#### *Diltiaseem*

Fosaprepitant 150 mg ja diltiaseemi koostoimeuringuid ei ole läbi viidud. Siiski, järgnevat fosaprepitant 100 mg-ga läbi viidud uuringut peaks arvesse võtma, kui kasutatakse IVEMEND 150 mg koos diltiaseemiga. 100 mg fosaprepitandi infusioon 15 minuti jooksul koos 120 mg diltiaseemiga 3 korda päevas viis aprepitandi AUC 1,5-kordse suurenemiseni. Seda toimet ei loetud kliiniliselt oluliseks.

#### *Lapsed*

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasestumisvastased meetodid meestele ja naistele

Fosaprepitandi kasutamise ajal ja 28 päeva jooksul pärast seda võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus. Fosaprepitandi ravi ajal ja 2 kuud pärast fosaprepitandi viimase annuse manustamist tuleb kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### Rasedus

Puuduvad kliinilised andmed fosaprepitandi ja aprepitandi kasutamise kohta raseduse ajal. Fosaprepitandi ja aprepitandi võimalikku reproduktsioonitoksilisust ei ole täielikult iseloomustatud,



kuna loomkatsetes ei saanud saavutada ravimi kõrgemaid kontsentratsioone kui inimestel. Loomkatsetes ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Neurokiniini regulatsiooni muutuste võimalik mõju reproduktsioonile ei ole teada. IVEMEND'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

#### Imetamine

Aprepitant eritub lakteerivate rottide piima nii pärast fosaprepitandi veenisest kui aprepitandi suukaudset manustamist. Ei ole teada, kas aprepitant eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei ole ravi ajal IVEMEND'iga rinnaga toitmine soovitatav.

#### Fertiilsus

Fosaprepitandi ja aprepitandi võimalikke toimeid fertiilsusele ei ole täielikult iseloomustatud, sest loomkatsetes ei olnud võimalik saavutada inimeste terapeutilisest ekspositsioonist suuremaid ekspositsiooni väärtusi. Need fertiilsuse uuringud ei näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet paaritumisvõimele, fertiilsusele, embrüo/loote arengule või spermatoosoidide arvule ja liikuvusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

IVEMEND mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Pärast IVEMEND'i manustamist võib esineda peeringlust ja väsimust (vt lõik 4.8).

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes on fosaprepitandi erinevaid ravimvorme manustatud kokku 2687 täiskasvanule, sealhulgas 371 tervele isikule ja 2084 patsiendile, ning 299 lapsele ja noorukile, kellel esines kemoterapiast põhjustatud iiveldus ja oksendamine (CINV). Kuna fosaprepitant muudetakse aprepitandiks, on fosaprepitandi kasutamisel oodata aprepitandiga seotud kõrvaltoimete esinemist. Aprepitandi ohutust on hinnatud ligikaudu 6500 täiskasvanul ning 184 lapsel ja noorukil.

#### Suukaudne aprepitant

HEC saanud patsientidel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli suurem aprepitanti sisaldavat ravi kui standardravi saanud täiskasvanutel, olid luksumine (4,6% versus 2,9%),alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine (2,8% versus 1,1%), düspepsia (2,6% versus 2,0%), kõhukinnisus (2,4% versus 2,0%), peavalu (2,0% versus 1,8%) ja vähenenud söögiisu (2,0% versus 0,5%). MEC saanud patsientidel kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime, mille esinemissagedus oli suurem aprepitanti sisaldavat ravi kui standardravi saanud patsientidel, oli väsimus (1,4% versus 0,9%).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus emetogeense vähiravi ajal aprepitandi skeemi järgi ravitud lastel oli suurem kui kontrollraviskeemi puhul, olid luksumine (3,3% versus 0,0%) ja õhetus (1,1% versus 0,0%).

#### Aprepitandi kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevaid kõrvaltoimeid, mille esinemissagedus oli suurem suukaudset aprepitanti sisaldavat ravi kui standardravi saanud täiskasvanutel või lastel, täheldati tugevalt ja mõõdukalt emetogeense kemoterapiaga uuringu ühendatud analüüsis või müügiloa saamise järgselt.

Tabelis esitatud esinemissageduste kategooriad põhinevad täiskasvanute uuringutel; lastega läbi viidud uuringutes täheldatud esinemissagedused olid sarnased või väiksemad, kui tabelis ei ole näidatud teisiti. Mõningaid täiskasvanutel harvemini esinevaid kõrvaltoimeid ei täheldatud laste uuringutes üldse.

Esinemissagedused on toodud kui: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 5. Kõrvaltoimete loetelu – aprepitant**

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Sagedus</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	kandidoos, stafülokokkinfektsioon	harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	febriilne neutropeenia, aneemia	aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid	teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	vähenenud söögiisu	sage
	liigjanusus	harv
Psühhiaatrilised häired	ärevus	aeg-ajalt
	desorientatsioon, eufooria	harv
Närvisüsteemi häired	peavalu	sage
	pearinglus, somnolentsus	aeg-ajalt
	kognitiivsed häired, letargia, maitsehäired	harv
Silma kahjustused	konjunktiviit	harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	tinnitus	harv
Südame häired	südamepekslemine	aeg-ajalt
	bradükardia, kardiovaskulaarne haigusseisund	harv
Vaskulaarsed häired	kuumahood/õhetus	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	luksumine	sage
	orofarüngaalne valu, aevastamine, köha, limaeritus ninaneelu, kurguärritus	harv
Seedetrakti häired	kõhukinnisus, düspepsia	sage
	rõhatised, iiveldus*, oksendamine*, gastroösofageaalne reflukshaigus, kõhuvalu, suukuivus, meteorism	aeg-ajalt
	kaksteistsõrmiksoole haavandi perforatsioon, stomatiit, kõhupuhitus, tiheda konsistentsiga väljaheide, neutropeeniline koliit	harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve, akne	aeg-ajalt
	valgustundlikkus, liighigistus, rasune nahk, nahakahjustus, pruriitiline lööve, Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs	harv
	sügelus, urtikaaria	teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihaskrambid	harv
Neerude ja kuseteede häired	düsuuria	aeg-ajalt
	sagekusesus	harv

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus	sage
	asteenia, haiglane olek	aeg-ajalt
	tursed, rindkerevaevus, häired kõndimisel	harv
Uuringud	ALAT aktiivsuse suurenemine	sage
	ASAT aktiivsuse suurenemine, vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	aeg-ajalt
	veri uriinis, vere naatriumisalduse vähenemine, kehakaalu vähenemine, neutrofiilide arvu langus, glükoos uriinis, uriinierituse suurenemine	harv

\* Esimesel 5 päeval pärast kemoterapiat olid iiveldus ja oksendamine efektiivsuse parameetriteks ja neist teatati kõrvaltoimetena ainult pärast seda.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõrvaltoimete profiil oli mitmetsüklilise nii tugevalt kui ka mõõdukalt emetogeense keemiaravi (kuni 6 lisatsükli) täiskasvanutel läbi viidud uuringu puhul üldiselt sarnane esimese tsükliga.

Täiendavas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus 1169 täiskasvanud patsiendil, kes said aprepitanti ja tugevalt emetogeenset keemiaravi, oli kõrvaltoimete profiil üldiselt sarnane teistes aprepitandiga läbi viidud tugevalt emetogeense keemiaravi uuringutes täheldatuga.

#### Mitte-CINV uuringud

Täiendavad kõrvaltoimed, mida täheldati aprepitanti operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise (*postoperative nausea and vomiting*, PONV) raviks saanud täiskasvanud patsientidel ja suurema esinemissagedusega kui ondansetrooni puhul, olid järgmised: ülakõhuvalu, ebanormaalsed soolehäälled, kõhukinnisus\*, düsartria, hingeldus, hüpesteesia, unetus, mioos, iiveldus, sensoorsed häired, ebamugavustunne kõhus, subileus\*, nägemisteravuse langus, vilisev hingamine.

\* Teatatud patsientidel, kes võtavad aprepitandi suuremaid annuseid.

#### Fosaprepitant

Aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus, kus osalesid tugevalt emetogeenset keemiaravi saavad täiskasvanud patsiendid, hinnati ohutust 1143 patsiendil, kes said 1-päevast ravi IVEMEND 150 mg-ga, ja 1169 patsiendil, kes said 3-päevast ravi aprepitandiga. Lisaks on ühes platseebokontrolliga kliinilises uuringus mõõdukalt emetogeenset keemiaravi saavatel täiskasvanud patsientidel hinnatud ravimi ohutust 504 patsiendil, kes said IVEMEND 150 mg ühekordse annuse, võrreldes 497 kontrollravi saanud patsiendiga.

1-päevase i.v. raviskeemi ohutust toetas 3 aktiivse kontrolliga kliinilise uuringu koondanalüüs. Need uuringud viidi läbi 139 lapsega (vanuses 6 kuud kuni 17 aastat), kes said kas HEC või MEC koos IVEMEND'i ühekordse annusega, mis vastas soovitatavale 1-päevasele raviskeemile või oli suurem.

3-päevase i.v. raviskeemi ohutust toetab üheharuline kliiniline uuring 100 lapsega (vanuses 6 kuud kuni 17 aastat), kes said kas HEC või MEC ning IVEMEND'i 3-päevast ravi soovitatava annusega (vt lõik 4.2). 3-päevase i.v. fosaprepitandi raviskeemi ohutusprofiil lastel on sarnane 1-päevase fosaprepitandi raviskeemiga.

Fosaprepitandi ohutusprofiil täiskasvanutel ja lastel oli üldiselt sarnane aprepitandi puhul täheldatuga.

#### Fosaprepitandi kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevalt on loetletud kliinilistes uuringutes või müügiloa saamise järgselt fosaprepitanti saanud täiskasvanud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed, mida ei ole kirjeldatud aprepitandi kasutamisel. Tabelis esitatud esinemissageduste kategooriad põhinevad täiskasvanute uuringutel; lastega läbi viidud

uuringutes täheldatud esinemissagedused olid sarnased või väiksemad. Mõningaid täiskasvanutel sageli esinevaid kõrvaltoimeid ei täheldatud laste uuringutes üldse. IVEMEND'i kasutamisel on teatatud infusioonikoha reaktsioonidest (vt lõik 4.4).

Esinemissagedused on toodud kui: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 6. Kõrvaltoimete loetelu – fosaprepitant**

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Vaskulaarsed häired	õhetus, tromboflebiit (peamiselt infusioonikoha tromboflebiit)	aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	erüteem	aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	infusioonikoha punetus, infusioonikoha valu, infusioonikoha sügelus	aeg-ajalt
	infusioonikoha induratsioon	harv
	kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas õhetus, erüteem, hingeldus, anafülaktilised reaktsioonid/anafülaktiline šokk	teadmata
Uuringud	vererõhu tõus	aeg-ajalt

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb katkestada ravi fosaprepitandiga ning rakendada üldtoetavat ravi ja jälgimist. Aprepitandi antiemeetilise toime tõttu ei pruugi ravimite abil oksendamise esilekutsumine olla efektiivne.

Aprepitant ei ole hemodialüüsitav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, ATC-kood: A04AD12

Fosaprepitant on aprepitandi eelravim ning intravenoosse manustamise järgselt muudetakse see kiiresti aprepitandiks (vt lõik 5.2). Fosaprepitandi toimet üldise antiemeetilise toime tagamisel ei ole täielikult iseloomustatud, kuid ei saa välistada mõõduvat toimet algfaasis. Aprepitant on inimese substants P neurokiniin 1 (NK<sub>1</sub>) retseptorite selektiivne suure afiinsusega antagonist. Fosaprepitandi farmakoloogilise toime tagab aprepitant.

1-päevane fosaprepitandi raviskeem täiskasvanutel

#### Tugevalt emetogeenne keemiaravi

Randomiseeritud, paralleelgrupiga, topeltpimedas, aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uurings võrreldi IVEMEND 150 mg (N = 1147) 3-päevase aprepitandi raviskeemiga (N = 1175) täiskasvanud patsientidel, kes said tsisplatiini ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>) sisaldavat tugevalt emetogeenset kemoteraapiat.

Fosaprepitandi raviskeem koosnes 150 mg fosaprepitandi manustamisest 1. päeval kombinatsioonis ondansetrooni 32 mg intravenoosse annusega 1. päeval ning deksametasooni annustega 12 mg 1. päeval, 8 mg 2. päeval ning 8 mg kaks korda päevas 3. ja 4. päeval. Aprepitandi raviskeem koosnes 125 mg aprepitandi manustamisest 1. päeval ja 80 mg/päevas manustamisest 2. ja 3. päeval kombinatsioonis ondansetrooni 32 mg intravenoosse annusega 1. päeval ning deksametasooni annustega 12 mg 1. päeval ja 8 mg ööpäevas 2.-4. päeval. Pimemenetluse säilitamiseks kasutati fosaprepitandi platseebot, aprepitandi platseebot ja deksametasooni platseebot (3. ja 4. päeva õhtul) (vt lõik 4.2). Ehkki kliinilistes uuringutes kasutati ondansetrooni 32 mg intravenoosset annust, ei ole see enam soovitatav annus. Vt tooteinfost teavet valitud 5-HT<sub>3</sub> antagonistis sobiva annuse kohta.

Efektiivsust hinnati järgmiste kombineeritud näitajate alusel: täielik ravivastus nii kogu perioodi jooksul kui ka hilises faasis ning oksendamise episoodide puudumine kogu perioodi jooksul. IVMEND 150 mg osutus samaväärseks 3-päevase aprepitandi raviskeemiga. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte on toodud Tabelis 7.

**Tabel 7. Tugevalt emetogeenset kemoteraapiat saavate ravile allunud täiskasvanud patsientide protsent ravirühma ja -faasi järgi – 1. tsükkel**

TULEMUSNÄITAJAD*	Fosaprepitanti sisaldav raviskeem (N = 1106)** %	Aprepitanti sisaldav raviskeem (N = 1134)** %	Erinevus† (95% CI)
<b>Täielik ravivastus‡</b>			
Kokku§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Hiline faas§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
<b>Oksendamise puudumine</b>			
Kokku§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

\* Esmaste tulemusnäitaja on paksus kirjas.

\*\*N: Täieliku ravivastuse esmasesse analüüsi hõlmatud täiskasvanud patsientide arv.

† Erinevuse ja usaldusvahemiku (CI) arvutamisel kasutati Miettineni ja Nurminen poolt esitatud meetodit ning kohandati vastavalt soole.

‡ Täielik ravivastus = oksendamise episoodide puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine.

§ Kokku = 0...120 tundi pärast tsisplatiinil baseeruva kemoteraapia alustamist.

§§ Hiline faas = 25...120 tundi pärast tsisplatiinil baseeruva kemoteraapia alustamist

#### Mõõdukalt emetogeenne keemiaravi

Randomiseeritud paralleelgrupiga topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus võrreldi ondansetrooni ja deksametasooni koos IVMEND 150 mg-ga (N = 502) ja ainult ondansetrooni ja deksametasooni (kontrollrühm) (N = 498) mõõdukalt emetogeenset keemiaravi saavatel täiskasvanud patsientidel. Fosaprepitandi raviskeem hõlmas 150 mg fosaprepitandi manustamist 1. päeval kombinatsioonis suukaudse ondansetrooni kahe 8 mg annusega ning suukaudse deksametasooni 12 mg annusega. 2. ja 3. päeval said fosaprepitandi rühma patsiendid iga 12 tunni järel ondansetrooni platseebot. Kontrollrühma raviskeem hõlmas fosaprepitandi platseebot 150 mg i.v. 1. päeval kombinatsioonis suukaudse ondansetrooni kahe 8 mg annusega ja suukaudse deksametasooni 20 mg annusega. 2. ja 3. päeval said kontrollrühma patsiendid suukaudselt 8 mg ondansetrooni iga 12 tunni järel. Pimenduse säilitamiseks kasutati fosaprepitandi platseebot ja deksametasooni platseebot (1. päeval).

Fosaprepitandi efektiivsust hinnati esmaste ja teiseste tulemusnäitajate järgi, mis on loetletud tabelis 8. Fosaprepitanti osutus efektiivsemaks võrreldes kontrollraviskeemiga täieliku ravivastuse saavutamisel hilises faasis ja kõigis faasides kokku.

**Tabel 8. Mõõdukalt emetogeenset kemoterapiat saavate ravile allunud täiskasvanud patsientid protsent ravirühma ja -faasi järgi**

TULEMUSNÄITAJAD*	Fosaprepitanti sisaldav raviskeem (N = 502)** %	Kontrollravimit sisaldav raviskeem (N = 498)** %	P-väärtus
<b>Täielik ravivastus†</b>			
Hiline faas‡	78,9	68,5	< 0,001
<b>Täielik ravivastus†</b>			
Kokku§	77,1	66,9	< 0,001
Äge faas§§	93,2	91	0,184

\* Esmane tulemusnäitaja on tumedas kirjas.

\*\*N: Ravikavatsuslikku populatsiooni kaasatud täiskasvanud patsientide arv.

† Täielik ravivastus = oksendamise episoodide puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine.

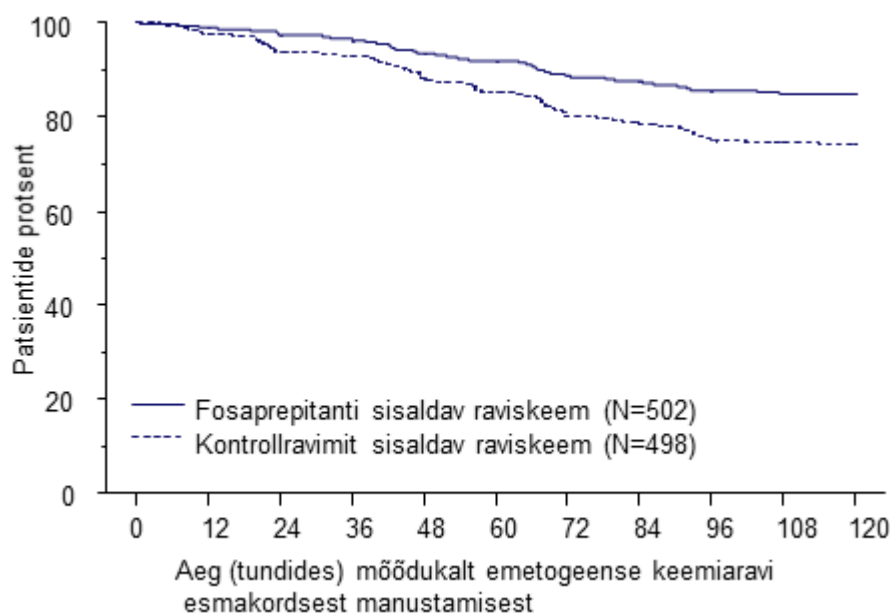
‡ Hiline faas = 25 kuni 120 tundi pärast keemiaravi alustamist.

§ Kokku = 0 kuni 120 tundi pärast keemiaravi alustamist.

§§ Äge faas = 0 kuni 24 tundi pärast keemiaravi alustamist.

Joonisel 1 on Kaplan-Meieri kõverana näidatud kombineeritud analüüsis saadud eeldatav aeg esimese oksendamiseni.

**Joonis 1. Mõõdukalt emetogeenset kemoterapiat saavate täiskasvanud patsientide protsent, kellel ei teki aja jooksul oksendamist**



### Lapsed

Kolmes aktiivse kontrolliga avatud kliinilises uuringus manustati 6 kuu kuni 17 aasta vanustele lastele koos tugevalt või mõõdukalt emetogeense kemoterapiaga fosaprepitandi üksikannus, mis vastas soovitatavale 1-päevasele raviskeemile (139 patsienti) või 3-päevasele raviskeemile (199 patsienti) või oli suurem, kombinatsioonis ondansetroniga ja koos deksametasooniga või ilma.

### 1-päevast fosaprepitandi raviskeemi saanud lapsed

1-päevase fosaprepitandi raviskeemi efektiivsusandmed laste kohta on ekstrapoleeritud täiskasvanute tõendatud andmetest, kes said ravi 1-päevase fosaprepitandi raviskeemi järgi nagu kirjeldatud alalõigus „1-päevane fosaprepitandi raviskeem täiskasvanutel“.

1-päevase fosaprepitandi raviskeemi efektiivsus lastel on eeldatavasti sarnane 1-päevase fosaprepitandi raviskeemiga täiskasvanutel.

### 3-päevast fosaprepitandi raviskeemi saanud lapsed

3-päevase fosaprepitandi raviskeemi efektiivsusandmed laste kohta põhinevad tõenditel, mis saadi aprepitanti 3-päevase suukaudse raviskeemi alusel saanud lastelt.

3-päevase fosaprepitandi raviskeemi efektiivsus lastel on eeldatavasti sarnane 3-päevase suukaudse aprepitandi raviskeemiga. Täielik kliiniline teave suukaudse aprepitandiga läbi viidud uuringute kohta on esitatud EMEND kapslite ja EMEND suukaudse suspensiooni ravimi omaduste kokkuvõttes.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Veenisiselt manustatud fosaprepitant (aprepitandi eelravim) muudetakse kiiresti aprepitandiks. Fosaprepitandi kontsentratsioon plasmas ei ole määratav 30 minutit pärast infusiooni lõppu.

### Aprepitant pärast fosaprepitandi manustamist

Pärast 150 mg fosaprepitandi ühekordse veenisese annuse manustamist 20 minutit kestva infusiooni teel tervetele täiskasvanud vabatahtlikele, oli aprepitandi keskmine  $AUC_{0...∞}$  35,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  ja keskmine maksimaalne kontsentratsioon 4,01  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Jaotumine

Aprepitandi seonduvus plasmavalkudega on suur, keskmiselt 97%. Eeldatavalt on inimestel pärast 150 mg fosaprepitandi ühekordse veenisese annuse manustamist, aprepitandi geomeetiline keskmine jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis ( $V_{d_{ss}}$ ) ligikaudu 82 l.

### Biotransformatsioon

Inimestelt saadud maksapreparaatide *in vitro* inkubatsiooni testis muudeti fosaprepitant kiiresti aprepitandiks. Lisaks leidis fosaprepitandi kiire ja peaaegu täielik konversioon aprepitandiks aset ka teistest inimese kudetest (sh neer, kops, niudesool) valmistatud S9 preparaates. Sellest nähtub, et fosaprepitandi konversioon aprepitandiks võib toimuda paljudes kudedes. Inimestel muudeti veenisiseselt manustatud fosaprepitant kiiresti aprepitandiks 30 minuti jooksul pärast infusiooni lõppu.

Aprepitant läbib ulatusliku metabolismi. Tervetel noortel täiskasvanutel moodustab aprepitant ligikaudu 19% radioaktiivsusest plasmas 72 tunni jooksul pärast [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitandi, aprepitandi eelravimi, 100 mg annuse ühekordset veenisest manustamist, mis näitab metaboliitide märkimisväärset sisaldust plasmas. Inimese plasmas on kindlaks tehtud aprepitandi kaksteist metaboliiti. Aprepitandi metabolism toimub suurel määral morfoliintsükli ja selle kõrvalahelate oksüdatsiooni teel ning tekkivatel metaboliitidel oli vaid nõrk aktiivsus. *In vitro* uuringutest inimese maksa mikrosoomidega on ilmnenu, et aprepitant metaboliseerub põhiliselt CYP3A4 ning vähesel määral CYP1A2 ja CYP2C19 vahendusel.

Pärast [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitandi 100 mg veenisese annuse manustamist uriinis, roojas ja plasmas täheldatud kõiki metaboliite täheldati ka pärast [ $^{14}\text{C}$ ]-aprepitandi suukaudse annuse manustamist. 245,3 mg fosaprepitantdimeglumiini (vastab 150 mg fosaprepitandile) konversiooni käigus aprepitandiks vabaneb 23,9 mg fosforhapet ja 95,3 mg meglumiini.

### Eritumine

Aprepitant ei eritu muutumatul kujul uriiniga. Metaboliidid erituvad uriiniga ja sapi kaudu roojaga. Pärast [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitandi ühekordse 100 mg annuse veenisest manustamist tervetele isikutele leiti 57% radioaktiivsusest uriinis ja 45% roojas.

Aprepitandi farmakokineetika on mitte-lineaarne kogu kliinilise annusevahemiku lõikes. Aprepitandi terminaalne poolväärtusaeg pärast 150 mg fosaprepitandi intravenooset manustamist oli ligikaudu 11 tundi. Aprepitandi plasma kliirensi geomeetiline keskmine pärast 150 mg fosaprepitandi intravenooset manustamist oli ligikaudu 73 ml/min.

### Farmakokineetika erijuhtudel

*Maksakahjustus:* Fosaprepitandi metabolism toimub paljudes maksavälistes kudedes, seetõttu ei tohiks maksakahjustus mõjutada fosaprepitandi konversiooni aprepitandiks. Kerge maksakahjustus (Child-Pugh klass A) ei mõjuta aprepitandi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Olemasolevate andmete põhjal ei saa teha järeldusi mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh klass B) mõju kohta aprepitandi farmakokineetikale. Puuduvad kliinilised või farmakokineetilised andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta (Child-Pugh klass C).

*Neerukahjustus:* Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja hemodialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele manustati suukaudse aprepitandi ühekordne 240 mg annus.

Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes kogu (vaba ja valkudega seondunud) aprepitandi  $AUC_{0...∞}$  21% ja  $C_{max}$  32% tervete isikutega võrreldes. Hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel vähenes kogu aprepitandi  $AUC_{0...∞}$  42% ja  $C_{max}$  32%. Aprepitandi valkudega seonduvuse mõõduka vähenemise tõttu neeruhaiguse korral ei muutunud neerukahjustusega patsientidel oluliselt farmakoloogiliselt aktiivse vaba aprepitandi AUC tervete isikutega võrreldes. 4 või 48 tundi pärast ravimi manustamist teostatud hemodialüüsil ei olnud olulist mõju aprepitandi farmakokineetikale; dialüsaadis leiti alla 0,2% annusest.

Neerukahjustusega või hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole vaja annust muuta.

*Lapsed:* Tabelis 9 on esitatud aprepitandi simuleeritud  $AUC_{0...24h}$  mediaan koos plasma maksimaalse kontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) mediaaniga 1. päeval ning kontsentratsioonide mediaanid 1. päeva, 2. päeva ja 3. päeva lõpul lastel vanuses 6 kuud kuni 17 aastat 3-päevase i.v./i.v./i.v. raviskeemi tingimustes.

**Tabel 9. Aprepitandi farmakokineetika andmed laste kohta 3-päevase i.v. fosaprepitandi raviskeemi korral**

<b>Patsiendirühm</b>	<b>3-päevane i.v./i.v./i.v. annus</b>	<b><math>AUC_{0...24h}</math> (ng*h/ml)</b>	<b><math>C_{max}</math> (ng/ml)</b>	<b><math>C_{24}</math> (ng/ml)</b>	<b><math>C_{48}</math> (ng/ml)</b>	<b><math>C_{72}</math> (ng/ml)</b>
12...17-aastased	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2475	454	424	417
6...< 12-aastased	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25 901	2719	518	438	418
2...< 6-aastased		20 568	2335	336	248	232
6 kuu vanused kuni < 2-aastased		16 979	1916	256	179	167

Tabelis 10 on esitatud aprepitandi simuleeritud  $AUC_{0...24h}$  mediaan koos plasma maksimaalse kontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) mediaaniga 1. päeval ning kontsentratsioonide mediaanid 1. päeva, 2. päeva ja 3. päeva lõpul lastel vanuses 6 kuud kuni < 12 aastat ning täheldatud  $AUC_{0...24h}$  keskmised koos plasma maksimaalse kontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) mediaaniga 1. päeval ning keskmised kontsentratsioonid 1. päeva, 2. päeva ja 3. päeva lõpul 12...17-aastastel lastel 1-päevase i.v. fosaprepitandi raviskeemi tingimustes.



**Tabel 10. Aprepitandi farmakokineetika andmed laste kohta 1-päevase fosaprepitandi i.v. raviskeemi korral**

Patsiendirühm	1-päevane i.v. annus	AUC <sub>0...24 h</sub> (ng*h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	C <sub>24</sub> (ng/ml)	C <sub>48</sub> (ng/ml)	C <sub>72</sub> (ng/ml)
12...17-aastased	150 mg	30 400	3500	735	NR	NR
6...< 12-aastased	4 mg/kg	35 766	3637	746	227	69,2
2...< 6-aastased		28 655	3150	494	108	23,5
6 kuu vanused kuni < 2-aastased	5 mg/kg	30 484	3191	522	112	24,4

NR = ei teatatud

Populatsiooni farmakokineetika analüüs aprepitandi kasutamisel lastel (vanuses 6 kuud kuni 17 aastat) näitab, et sugu ja rass ei oma kliiniliselt olulist mõju aprepitandi farmakokineetikale.

#### Seos kontsentratsiooni ja toime vahel

Väga spetsiifilise NK<sub>1</sub> retseptorite märgendühendiga positronemissioontomograafia (PET) uuringutest tervete noorte meestega (N = 8) on ilmnunud, et pärast 150 mg fosaprepitandi intravenoosse üksikannuse manustamist oli aju NK<sub>1</sub> retseptorite hõivatus  $\geq 100\%$  T<sub>max</sub>-i ajal ja 24 tunni möödumisel;  $\geq 97\%$  48 tunni möödumisel ning vahemikus 41 kuni 75% 120 tunni möödumisel annustamisest. Selles uuringus aju NK<sub>1</sub> retseptorite hõivatus korreleerus hästi aprepitandi kontsentratsiooniga plasmas.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Ühekordsete ja korduvate annuste toksilisuse, genotoksilisuse (sh *in vitro* testide) ja reproduktsiooni- ning arengutoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud fosaprepitandi veenisisesel ja aprepitandi suukaudse manustamise kahjulikku toimet inimesele.

Kartsinogeenset toimet närilistel uuriti ainult suukaudselt manustatud aprepitandi puhul. Samas tuleb märkida, et näriliste, küülikute ja ahvidega läbiviidud toksilisuse (sh reproduktsioonitoksilisuse) uuringute väärtus on piiratud, sest fosaprepitandi ja aprepitandi süsteemne ekspositsioon oli sarnane või isegi väiksem terapeutilisest ekspositsioonist täiskasvanud inimestel. Farmakoloogilise ohutuse ja kroonilise toksilisuse uuringutes koertel olid fosaprepitandi C<sub>max</sub> ja aprepitandi AUC väärtused vastavalt kuni 3 ja 40 korda suuremad kliinilistest väärtustest.

Toksilisuse uuringus juveniilsetel koertel, kellele manustati fosaprepitanti 14. kuni 42. postnataalsel päeval, täheldati isasloomadel annusega 6 mg/kg ööpäevas munandite massi ja Leydigi rakkude mõõtmete vähenemist ning emasloomadel alates annusest 4 mg/kg ööpäevas emaka massi suurenemist, emaka ja emakakaela hüpertroofiat ning vaginaalkudedede turset. Juveniilse toksilisuse uuringus rottidel, kellele manustati aprepitanti 10. kuni 63. postnataalsel päeval, täheldati emasloomadel alates annusest 250 mg/kg kaks korda ööpäevas varasemat vaginaalava moodustumist ning isasloomadel alates annusest 10 mg/kg kaks korda ööpäevas hilinevad prepuutsiumi eraldumist. Puudusid raviga seotud toimed paaritumisele, viljakusele või embrüo/loote elulemusele, samuti ei esinenud patoloogilisi muutusi reproduktiivorganites. Kliiniliselt olulisi aprepitandi ekspositsiooni piire ei tuvastatud. Lühiajalise ravi korral ei peeta neid muutusi tõenäoliselt kliiniliselt olulisteks.

Katseloomadel põhjustasid mitteturustatavad ravimvormid vaskulaarset toksilisust ja hemolüüsi sõltuvalt ravimvormist kontsentratsioonides < 1 mg/ml ja rohkem. Fosaprepitandi mitteturustatavad ravimvormid kontsentratsiooniga 2,3 mg/ml ja rohkem põhjustasid hemolüüsi ka inimese pestud erütrotsüütides, kuid katsed inimese täisverega olid negatiivsed. Turustatava ravimvormiga, mille

fosaprepitandi kontsentratsioon on 1 mg/ml, ei täheldatud hemolüüsi inimese täisveres ega inimese pestud erütrotsüütides.

Küülikutel põhjustas fosaprepitant pärast paravenooset, subkutaanset ja intramuskulaarset manustamist paikset ägedat põletikku. Jälgimisperioodi lõpus (8 päeva pärast annust), oli täheldatav kuni kerge subakuutne paikne põletik pärast paravenooset ja intramuskulaarset manustamist ning lisaks kuni mõõdukas fokaalne lihasdegeneratsioon/-nekroos koos lihasregeneratsiooniga pärast intramuskulaarset manustamist.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Dinaatriumedetaat (E386)

Polüsorbaat 80 (E433)

Veevaba laktoos

Naatriumhüdrosiid (E524) (pH korrigeerimiseks) ja/või

Lahjendatud vesinikkloriidhape (E507) (pH korrigeerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

IVEMEND ei sobi kokku lahustega, mis sisaldavad kahevalentseid katioone (nt  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), sh Hartmani lahus ja Ringeri laktaadilahus. Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10 ml I tüüpi läbipaistvast klaasist viaal, millel on klorobutüül- või bromobutüülkummist kork, alumiiniumsulgur ja hall plastmassist äratõmmatav kattedekork.

Pakendi suurused: 1 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

IVEMEND tuleb enne manustamist manustamiskõlblikuks muuta ja lahjendada.

Ettevalmistus IVEMEND 150 mg veenisiseseks manustamiseks:

1. Süstige viaali 5 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust. Süstige 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus mööda viaali seina, et vältida vahu teket. Pöörake viaali ettevaatlikult. Vältige loksutamist ja 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse süstimist joana.
2. Valmistage ette **145 ml** 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega täidetud infusioonikott (näiteks eemaldades 105 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse infusioonikotist).
3. Tõmmake välja kogu viaali sisu ja lisage see 145 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust sisaldavasse infusioonikotti, **et saada kogumahuks 150 ml lõppkontsentratsiooniga 1 mg/ml**. Pöörake kotti ettevaatlikult 2...3 korda.
4. Määrake soovitatava annuse alusel kindlaks ravimi kogus, mis tuleb sellest ettevalmistatud infusioonikotist manustada (vt lõik 4.2).

#### Täiskasvanud

Manustada tuleb kogu ettevalmistatud infusioonikoti sisu (150 ml).

#### Lapsed

12-aastased ja vanemad lapsed – manustatav kogus arvutatakse järgnevalt:

- Manustatav kogus (ml) võrdub soovitatava annusega (ml)

6 kuu vanused kuni alla 12-aastased lapsed – manustatav kogus arvutatakse järgnevalt:

- Manustatav kogus (ml) = soovitatav annus (mg/kg) x kehakaal (kg)
  - **Märkus. Mitte ületada maksimaalset annust (vt lõik 4.2).**

5. Vajadusel võib alla 150 ml koguse korral enne ravimi infusioonina manustamist välja arvatud koguse üle kanda vastava suurusega kotti või süstlasse.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab välja nägema nagu lahusti.

Enne manustamist tuleb manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud ravimit kontrollida visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes.

Kogu allesjäänud lahus ja jäätmematerjal tuleb minema visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ravimit ei tohi manustamiskõlblikuks muuta ega segada lahustega, mille puhul ei ole füüsikaline ja keemiline sobivus kindlaks tehtud (vt lõik 6.2).

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. jaanuar 2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12. november 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP 150 mg**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IVEMEND 150 mg infusioonilahuse pulber  
fosaprepitant

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab fosaprepitandimeglumiini koguses, mis vastab 150 mg fosaprepitandile, mis vastab 130,5 mg aprepitandile. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 1 mg fosaprepitanti (1 mg/ml).

### 3. ABIAINED

Dinaatriumedetaat, polüsorbaat 80, veevaba laktoos, NaOH ja/või lahjendatud HCl (pH korrigeerimiseks). Lisateavet vt pakendi infolehest.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

infusioonilahuse pulber

1 viaal

10 viaali

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ainult ühekordseks kasutamiseks.  
Suukaudse aprepitanti kasutamist ei ole vaja.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

**Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist:** 24 tundi 25 °C juures.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/437/003 1 x 1 viaal  
EU/1/07/437/004 1 x 10 viaali

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

IVEMEND 150 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAALI SILT 150 mg**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

IVEMEND 150 mg infusioonilahuse pulber  
fosaprepitant  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### IVEMEND 150 mg infusioonilahuse pulber fosaprepitant

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on IVEMEND ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IVEMEND'i kasutamist
3. Kuidas IVEMEND'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IVEMEND'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on IVEMEND ja milleks seda kasutatakse

IVEMEND sisaldab toimeainet fosaprepitant, mis muudetakse teie organismis aprepitandiks. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse neurokiniin-1 (NK<sub>1</sub>) retseptorite antagonistideks. Peaajus on kindel piirkond, mis kontrollib iiveldust ja oksendamist. IVEMEND blokeerib sellesse piirkonda jõudvaid signaale, vähendades seega iiveldust ja oksendamist. IVEMEND'i kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja vähemalt 6 kuu vanustel lastel **kombinatsioonis teiste ravimitega** iivelduse ja oksendamise vältimiseks, mis on põhjustatud tugevalt või mõõdukalt iiveldust ja oksendamist esilekutsuvast keemiaravist (vähiravist).

#### 2. Mida on vaja teada enne IVEMEND'i kasutamist

##### IVEMEND'i ei tohi kasutada

- kui olete fosaprepitandi, aprepitandi või polüsorbaat 80 või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- koos ravimitega, mis sisaldavad pimosiidi (kasutatakse psühhiaatriliste haiguste raviks), terfenadiini ja astemisooli (kasutatakse heinapalaviku ja teiste allergiliste haiguste raviks), tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks). Informeerige oma arsti sellest, kui te kasutate nimetatud ravimeid, kuna enne IVEMEND'i kasutamist tuleb ravi muuta.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne IVEMEND'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne ravikuuri alustamist selle ravimiga öelge oma arstile, kui te põete maksahaigust, kuna maks on vajalik ravimi lagundamiseks kehas. Seetõttu peab teie arst võib-olla jälgima teie maksa seisundit.

##### Lapsed ja noorukid

Ärge manustage IVEMEND'i alla 6 kuu vanustele või alla 6 kg kaaluvatele lastele, sest seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

##### Muud ravimid ja IVEMEND

IVEMEND võib mõjutada teiste ravimite toimet nii ravi ajal kui pärast ravi lõppu. IVEMEND'i ei tohi kasutada koos teatud ravimitega (nagu näiteks pimosiid, terfenadiin, astemisool ja tsisapriid) või tuleb teiste ravimite annust muuta (vt ka „IVEMEND'i ei tohi kasutada“).

IVEMEND'i või teiste ravimite toimet võib mõjutada IVEMEND'i võtmine koos mõnega järgnevalt loetletud ravimitega. Palun pidage oma arsti või apteekriga nõu, kui te võtate mis tahes ravimit järgmistest:

- rasestumisvastased preparaadid, milleks võivad olla rasestumisvastased tabletid, plaastrid, implantaadid ja teatud emakasisesed vahendid, mis vabastavad hormoone, ei pruugi toimida piisavalt tõhusalt, kui võetakse koos IVEMEND'iga. IVEMEND'i ravi ajal ja kuni 2 kuud pärast IVEMEND'i kasutamist tuleb kasutada mõnda teist või täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit,
- tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus (immunosupressandid),
- alfentaniil, fentanüül (kasutatakse valu raviks),
- kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks),
- irinotekaan, etoposiid, vinorelbiin, ifosfamiid (vähiravimid),
- ergotamiini derivaate sisaldavad ravimid, nagu ergotamiin ja diergotamiin (kasutatakse migreeni raviks),
- varfariin, atsenokumarool (verevedeldajad; vajalikud võivad olla vereanalüüsid),
- rifampitsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin (antibiootikumid infektsioonide raviks),
- fenütoiin (krambiravim),
- karbamasepiin (depressiooni ja epilepsia ravim),
- midasolaam, triasolaam, fenobarbitaal (ravimid, mida kasutatakse rahustitena või aitavad uinuda),
- naistepuna ürt (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni raviks),
- proteaasi inhibiitorid (kasutatakse HIV-nakkuse raviks),
- ketokonasool, v.a šampoon (kasutatakse Cushingi sündroomi raviks, kui organismis toodetakse liiga palju kortisooli),
- itrakonasool, vorikonasool, posakonasool (seentevastased ravimid),
- nefasodoon (kasutatakse depressiooni raviks),
- diltiaseem (kõrgvererõhu ravim),
- kortikosteroidid (nt deksametasoon),
- ärevusevastased ravimid (nt alprasolaam),
- tolbutamiid (suhkurtõve ravim).

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Informatsiooni rasedusest hoidumise kohta vt „Muud ravimid ja IVEMEND“.

Ei ole teada, kas IVEMEND eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei soovitata selle ravimi kasutamist ajal last rinnaga toita. Kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha, rääkige sellest kindlasti oma arstile enne selle ravimi kasutamist.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Tuleb arvestada sellega, et mõnedel inimestel tekib IVEMEND'i kasutamise järgselt peeringlus ja unisus. Kui teil esineb peeringlus või unisus, hoiduge autojuhtimisest või masinatega töötamisest pärast selle ravimi kasutamist. (Vt „Võimalikud kõrvaltoimed“).

### **IVEMEND sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### 3. Kuidas IVEMEND'i kasutada

Täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad) on IVEMEND'i soovitatav annus 150 mg fosaprepitanti ravikuuri esimesel päeval (kemoterapia päeval).

Lastel ja noorukitel (vanuses 6 kuud kuni 17 aastat) sõltub IVEMEND'i soovitatav annus patsiendi vanusest ja kehakaalust. Olenevalt kemoterapia skeemist võib IVEMEND'i manustada kahel viisil:

IVEMEND'i manustatakse vaid 1. päeval (ühepäevane kemoterapia)

IVEMEND'i manustatakse 1., 2. ja 3. päeval (ühe- või mitmepäevane kemoterapia)

- 2. ja 3. päeval võidakse IVEMEND'i asemel määrata aprepitandi suukaudseid ravimvorme.

Pulbri peab enne kasutamist manustamiskõlblikuks muutma ja lahjendama. Infusioonilahus manustatakse teile tervishoiutöötaja (arsti või õe) poolt veeniinfusiooni (tilkinfusiooni) teel: täiskasvanutele ligikaudu 30 minutit enne keemiaravi algust ning lastele ja noorukitele 60...90 minutit enne keemiaravi algust. Arst võib teile soovitada, et võtaksite iivelduse ja oksendamise ärahoidmiseks ka teisi ravimeid, sh kortikosteroidi (nagu näiteks deksametasoon) ja „5HT<sub>3</sub> retseptori antagonistid“ (nagu näiteks ondansetron). Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

**Lõpetage otsekohe IVEMEND'i kasutamine ja pöörduge arsti poole, kui märkate ükskõik millist allpool loetletud kõrvaltoimetest, mis võib olla tõsine ning mille tõttu te võite vajada kiiret arstiabi:**

- nõgestõbi, lööve, sügelus, hingamis- või neelamisraskus või tõsine vererõhu langus (esinemissagedus on teadmata, seda ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel); need on tõsise allergilise reaktsiooni tunnused.
- infusioonikoha reaktsioonid infusioonikohas või selle ümbruses. Enamik rasketest infusioonireaktsioonidest on tekkinud teatud tüüpi keemiaravi ravimite kasutamisel, mis võivad põhjustada naha põletusi või ville koos kõrvaltoimetega sh valu, turse ja punetus. Mõnedel seda tüüpi keemiaravi ravimit saanud inimestel on tekkinud nahakoe kärbumine (nekroos).

Teised kõrvaltoimed, millest on teatatud, on loetletud allpool.

**Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) on:**

- kõhukinnisus, seedehäired,
- peavalu,
- väsimus,
- isutus,
- luksumine,
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) on:**

- pearinglus, unisus,
- akne, lööve,
- ärevus,
- rõhatised, iiveldus, oksendamine, kõrvetised, kõhuvalu, suukuivus, kõhugaasid,
- sagenenud valulik või kõrvetav urineerimine,
- nõrkus, üldine halb enesetunne,
- näo/naha punetus, kuumahood,
- kiire või ebaregulaarne südamegevus, vererõhu tõus,
- palavik koos suurenenud nakkusohuga, punaste vereliblede arvu vähenemine,
- infusioonikoha valu, infusioonikoha punetus, infusioonikoha sügelus, infusioonikoha veenipõletik.

### **Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st) on:**

- mõtlemisraskused, energiapuudus, maitsehäire,
- naha tundlikkus päikese suhtes, liigne higistamine, rasune nahk, nahahaavandid, sügelev lööve, Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs (harvaesinev raskekujuline nahareaktsioon),
- eufooria (äärmuslik õnnetunne), desorientatsioon,
- bakteriaalne nakkushaigus, seennakkus,
- tõsine kõhukinnisus, maohaavand, peensoole ja käärsoole põletik, suuhaavandid, kõhupuhitus,
- tihe urineerimine, normaalsest suurem uriinihulk, suhkur või veri uriinis,
- rindkerevaevus, tursed, kõndimismaneeri muutus,
- köha, limaeritus ninaneelu, kurguärritus, aevastamine, kurguvalu,
- eritus silmadest ja silmade sügelus,
- kohin kõrvus,
- lihaskrambid, lihasnõrkus,
- ülemäärane janu,
- aeglane südametegevus, südame ja veresoonkonna haigus,
- valgete vereliblede arvu vähenemine, vere madal naatriumisaldus, kehakaalu vähenemine,
- infusioonikoha kõvastumus.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas IVEMEND'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil pärast „EXP“. Kaks esimest numbrit näitavad kuud ja neli järgmist numbrit aastat.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud lahus on stabiilne 24 tundi temperatuuril 25 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida IVEMEND sisaldab**

- Toimeaine on fosaprepitant. Viaal sisaldab fosaprepitandimeglumiini koguses, mis vastab 150 mg fosaprepitandile. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist sisaldab 1 ml lahust 1 mg fosaprepitanti (1 mg/ml).
- Teised koostisosad on dinaatriumedetaat (E386), polüsorbaat 80 (E433), veevaba laktoos, naatriumhüdrosiid (E524) (pH korrigeerimiseks) ja/või lahjendatud vesinikkloriidhape (E507) (pH korrigeerimiseks).

### **Kuidas IVEMEND välja näeb ja pakendi sisu**

IVEMEND on valge kuni tuhmvalge infusioonilahuse pulber.

Pulber on läbipaistvast klaasist viaalis, millel on kummist kork, alumiiniumsulgur ja hall plastmassist äratõmmatav kattedekork.



Üks vial sisaldab 150 mg fosaprepitanti. Pakendi suurused: 1 või 10 vial.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloo hoidja ja tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

**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.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**España**

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

**Polska**

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

**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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

IVEMEND 150 mg manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhend

1. Süstige viaali 5 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust. Süstige 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahus mööda viaali seina, et vältida vahu teket. Pöörake viaali ettevaatlikult. Vältige loksutamist ja 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse süstimist joana.
2. Valmistage ette **145 ml** 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega täidetud infusioonikott (näiteks eemaldades 105 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust 250 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahuse infusioonikotist).
3. Tõmmake välja kogu viaali sisu ja lisage see 145 ml 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust sisaldavasse infusioonikotti, **et saada kogumahuks 150 ml lõppkontsentratsiooniga 1 mg/ml**. Pöörake kotti ettevaatlikult 2...3 korda (vt „Kuidas IVEMEND’i kasutada“).
4. Määrake soovitatava annuse alusel kindlaks ravimi kogus, mis tuleb ettevalmistatud infusioonikotist manustada (vt ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

#### Täiskasvanud

Manustada tuleb kogu ettevalmistatud infusioonikoti sisu (150 ml).

#### Lapsed

12-aastased ja vanemad lapsed – manustatav kogus arvutatakse järgnevalt:

- Manustatav kogus (ml) võrdub soovitatava annusega (ml)

6 kuu vanused kuni alla 12-aastased lapsed – manustatav kogus arvutatakse järgnevalt:

- Manustatav kogus (ml) = soovitatav annus (mg/kg) x kehakaal (kg)
  - **Märkus. Mitte ületada maksimaalset annust (vt ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).**

5. Vajadusel võib alla 150 ml koguse korral enne ravimi infusioonina manustamist kalkuleeritud koguse üle kanda vastava suurusega kotti või süstlasse.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud valmislahus on stabiilne kuni 24 tundi temperatuuril 25 °C.

Süstitavaid ravimpreparaate tuleb enne manustamist kontrollida visuaalselt võõrosakeste esinemise või värvuse muutuse suhtes, kui lahus või pakend seda võimaldab.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab välja nägema nagu lahusti.

Kogu allesjäänud lahus ja jäätmematerjal tuleb minema visata. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ravimit ei tohi manustamiskõlblikuks muuta ega segada lahustega, mille puhul ei ole füüsikaline ja keemiline sobivus kindlaks tehtud (vt ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 6.2).