

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IVEMEND 150 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää fosaprepitantidimeglumiinia, joka vastaa 150 mg fosaprepitanttia, joka vastaa 130,5 mg aprepitanttia. Liuottamisen ja laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 1 mg fosaprepitanttia (1 mg/ml) (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai vaalea amorfinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti ja kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan syöpäsairauksien solunsalpaajalääkityksen yhteydessä aikuisille ja vähintään 6 kuukauden ikäisille pediatriksille potilaille.

IVEMEND 150 mg annetaan yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun 150 mg:n annos annetaan **20–30 minuuttia kestäväenä infuusiona** ensimmäisenä päivänä, ja infuusio aloitetaan noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon (ks. kohta 6.6). IVEMEND on annettava yhdessä kortikosteroidin ja 5-HT₃-antagonistin kanssa alla olevissa taulukoissa kuvatulla tavalla.

Seuraavia hoito-ohjelmia suositellaan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn pahoinvointia aiheuttavan syöpäsairauksien solunsalpaajalääkityksen yhteydessä:

Taulukko 1: Suositeltu annostus aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä

| | 1. päivä | 2. päivä | 3. päivä | 4. päivä |
|---------------------------------|---|------------------|--|--|
| IVEMEND | 150 mg laskimoon | ei lainkaan | ei lainkaan | ei lainkaan |
| Deksametasoni | 12 mg suun kautta | 8 mg suun kautta | 8 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa | 8 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa |
| 5-HT ₃ -antagonistit | Vakioannos 5-HT ₃ -antagonisteja Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista | ei lainkaan | ei lainkaan | ei lainkaan |

Deksametasoni annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidoa ensimmäisenä päivänä sekä aamuisin 2.–4. päivänä. Kolmantena ja neljäntenä päivänä deksametasonia annetaan myös iltaisin. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

Taulukko 2: Suositeltu annostus aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä

| | 1. päivä |
|---------------------------------|--|
| IVEMEND | 150 mg laskimoon |
| Deksametasoni | 12 mg suun kautta |
| 5-HT ₃ -antagonistit | Vakioannos 5-HT ₃ -antagonisteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista |

Deksametasoni annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidoa ensimmäisenä päivänä. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

Pediatriset potilaat

Vähintään 6 kuukauden ikäiset ja vähintään 6 kg painavat pediatriset potilaat

Taulukossa 3 on IVEMENDin suositeltu hoito-ohjelma, joka yhdistetään 5-HT₃-antagonistiin ja mahdollisesti myös kortikosteroidiin pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi, kun potilas saa voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Highly Emetogenic Chemotherapy* (HEC)) tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Moderately Emetogenic Chemotherapy* (MEC)) yhden tai useamman päivän hoito-ohjelmalla. Yhden päivän solunsalpaajahoidon ohjelmia ovat hoito-ohjelmat, joissa voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa annetaan vain yhden vuorokauden ajan. Useamman päivän solunsalpaajahoidon ohjelmia ovat hoito-ohjelmat, joissa voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa annetaan kahden tai useamman vuorokauden ajan.

Taulukossa 4 on vaihtoehtoinen hoito-ohjelma, jota voidaan käyttää yhden päivän solunsalpaajahoidon ohjelmien yhteydessä.

Annostus yhden tai useamman päivän solunsalpaajahoidon yhteydessä

Pediatrisille potilaille, jotka saavat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa yhden tai useamman päivän hoito-ohjelmalla, IVEMEND annetaan infuusiona laskimoon keskuslaskimokatetrin kautta 1., 2. ja 3. päivänä. EMEND-kapseleita tai EMEND-oraalisuspensiota voidaan antaa IVEMENDin sijasta 2. tai 3. päivänä taulukossa 3 annettujen

ohjeiden mukaisesti. EMEND-kapseleiden ja EMEND-oraalisuspension annosteluohjeet on tarkistettava näiden valmisteiden valmisteyhteenvetoista.

Taulukko 3: Suositeltu annostus lapsille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavien yhden tai useamman päivän solunsalpaajahoito-ohjelmien yhteydessä

| | Potilaat | 1. päivä | 2. päivä | 3. päivä |
|--------------------------------|---|--|--|--|
| IVEMEND* | 12 vuotta täyttäneet pediatriiset potilaat | 115 mg laskimoon | 80 mg laskimoon TAI 80 mg suun kautta (EMEND-kapselit) | 80 mg laskimoon TAI 80 mg suun kautta (EMEND-kapselit) |
| | 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäiset ja vähintään 6 kg painavat pediatriiset potilaat | 3 mg/kg laskimoon Enimmäisannos 115 mg | 2 mg/kg laskimoon TAI 2 mg/kg suun kautta (EMEND-oraali-suspensio) Enimmäisannos 80 mg | 2 mg/kg laskimoon TAI 2 mg/kg suun kautta (EMEND-oraali-suspensio) Enimmäisannos 80 mg |
| Deksametasoni** | Kaikki pediatriiset potilaat | Jos annetaan samanaikaisesti kortikosteroidia, kuten deksametasonia, 50 % suositellusta kortikosteroidiannoksesta annetaan 1.–4. päivänä | | |
| 5-HT ₃ -antagonisti | Kaikki pediatriiset potilaat | Suositeltu annostus on tarkistettava valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista | | |

* 12 vuotta täyttäneille pediatriisille potilaille IVEMEND annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa. Alle 12-vuotiaille pediatriisille potilaille IVEMEND annetaan 60 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa.

** **Deksametasoni** annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä.

Vaihtoehtoinen annostus yhden päivän solunsalpaajahoito-ohjelmien yhteydessä

Pediatriisille potilaille, jotka saavat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa yhden päivän hoito-ohjelmalla, IVEMEND voidaan antaa infuusiona laskimoon keskuslaskimokatettrin kautta ensimmäisenä päivänä.

Taulukko 4: Vaihtoehtoinen annostus lapsille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavien yhden päivän solunsalpaajahoito-ohjelmien yhteydessä

| | Potilaat | 1. päivä |
|--------------------------------|--|--|
| IVEMEND* | 12 vuotta täyttäneet pediatriiset potilaat | 150 mg laskimoon |
| | 2-vuotiaat – alle 12-vuotiaat pediatriiset potilaat | 4 mg/kg laskimoon Enimmäisannos 150 mg |
| | 6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäiset ja vähintään 6 kg painavat pediatriiset potilaat | 5 mg/kg laskimoon Enimmäisannos 150 mg |
| Deksametasoni** | Kaikki pediatriiset potilaat | Jos annetaan samanaikaisesti kortikosteroidia, kuten deksametasonia, 50 % suositellusta kortikosteroidiannoksesta annetaan 1. ja 2. päivänä. |
| 5-HT ₃ -antagonisti | Kaikki pediatriiset potilaat | Suosittelun annostus on tarkistettava valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista |

* 12 vuotta täyttäneille pediatriisille potilaille IVEMEND annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa. Alle 12-vuotiaille pediatriisille potilaille IVEMEND annetaan 60 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa.

** **Deksametasoni** annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä.

IVEMENDin turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten imeväisten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Yleistä

Yhteiskäytön tehosta muiden kortikosteroidien ja 5-HT₃-antagonistien kanssa on vain vähän tietoja. Lisätietoja yhteiskäytöstä kortikosteroidien kanssa, ks. kohta 4.5.

Tutustu samanaikaisesti käytettävien 5-HT₃-antagonistien valmisteyhteenvetoihin.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Sukupuoli

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei lainkaan. IVEMENDin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

IVEMEND 150 mg on annettava laskimoon. Sitä ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle. Se tulisi antaa aikuisille 20–30 minuuttia kestäväenä jatkuvana infuusiona laskimoon. Vähintään 6 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille se tulisi antaa keskuslaskimokatetrin kautta: 30 minuutin infuusiona 12 vuotta täyttäneille potilaille ja 60 minuutin infuusiona alle 12-vuotiaille potilaille (ks. kohta 6.6). Älä anna IVEMENDiä bolusinjektiona äläkä laimentamattomana liuoksena.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, polysorbaatti 80:lle tai kohdassa 6.1 mainituille muille apuaineille.

IVEMENDiä ei saa antaa samanaikaisesti pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei lainkaan. IVEMENDin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä (ks. kohta 5.2).

CYP3A4-yhteisvaikutukset

IVEMENDin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin välityksellä ja joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, ergotamiinijohdoksia, fentanylä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.5). On myös syytä olla erityisen varovainen annettaessa samanaikaisesti irinotekaania, koska yhteiskäyttö voi lisätä sen toksisuutta.

Yhteiskäyttö varfariinin (CYP2C9-substraatin) kanssa

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio) on seurattava tarkoin 14 vuorokauden ajan fosaprepitantin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Yhteiskäyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä fosaprepitantin käytön aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä fosaprepitantin käytön aikana ja kahden kuukauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Yliherkkyysreaktiot

Fosaprepitantti-infuusion aikana tai pian sen jälkeen on esiintynyt välittömiä yliherkkyysreaktioita mukaan lukien punoitusta, eryteemaa, hengenahdistusta ja anafylaksiaa/anafylaktista sokkia. Nämä yliherkkyysreaktiot ovat yleensä hävinneet, kun infuusio on keskeytetty ja asianmukainen hoito aloitettu. Infuusion aloittamista uudelleen yliherkkyysreaktioita saaville potilaille ei suositella.

Lääkkeen anto ja infuusiokohdan reaktiot

Infuusiokohdan reaktioita on raportoitu käytettäessä IVEMENDiä (ks. kohta 4.8). Vaikeita reaktioita, mukaan lukien tromboflebiittia ja vaskuliittia, raportoitiin useimmiten samanaikaisen vesikkelimuodostusta aiheuttavan (esim. antrasykliinipohjaisen) kemoterapian käytössä, erityisesti laskimonviereisen annostelun yhteydessä. Nekroosia on myös raportoitu joillakin samanaikaista rakkulamuodostusta aiheuttavaa kemoterapiaa saavilla potilailla. Käytettäessä suurempia annoksia ilman samanaikaista rakkuloita aiheuttavaa kemoterapiaa on todettu lievä tromboosi injektio kohdassa.

IVEMENDiä ei saa antaa bolusinjektiona, vaan se on aina laimennettava ja annettava hitaana infuusiona laskimoon (ks. kohta 4.2). IVEMENDiä ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle (ks.

kohta 5.3). Jos paikallisen ärsytyksen merkkejä tai oireita ilmenee, injektio tai infuusio on keskeytettävä ja annettava toiseen laskimoon.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Laskimoon annettu fosaprepitantti muuttuu nopeasti aprepitantiksi.

Kerta-annoksena annettu fosaprepitantti 150 mg on CYP3A4:n heikko estäjä. Fosaprepitantilla ei näytä olevan yhteisvaikutuksia kuljetusproteiini P-glykoproteiinin kanssa, mistä on osoituksena se, ettei suun kautta annettavalla aprepitantilla ole yhteisvaikutuksia digoksiinin kanssa. Fosaprepitantin oletetaan aiheuttavan lievempää tai enintään yhtä voimakasta CYP2C9:n, CYP3A4:n ja glukuronidaation induktiota kuin suun kautta annettavan aprepitantin. Vaikutuksesta CYP2C8- ja CYP2C19-entsyymeihin ei ole tietoa.

Laskimoon annettavan fosaprepitantin mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa liittyvät todennäköisesti samoihin lääkeaineisiin, joilla on yhteisvaikutuksia suun kautta annettavan aprepitantin kanssa. Yhteisvaikutusten todennäköisyyden ei odoteta olevan suurempi useamman päivän fosaprepitanttihoito-ohjelmien kuin suun kautta annettavien aprepitanttihoito-ohjelmien yhteydessä. Siksi IIVEMENDin ja muiden lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä koskevat suositukset pediatrien potilaiden hoidossa perustuvat aikuispotilaille tehtyjen fosaprepitantti- ja aprepitanttitutkimusten tietoihin. IIVEMENDin ja EMENDin yhdistelmähoito-ohjelmia käytettäessä on perehdyttävä EMEND-kapseleiden tai EMEND-oraalisuspension valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5.

Seuraavat tiedot perustuvat suun kautta annettavalla aprepitantilla tehtyihin tutkimuksiin ja tutkimuksiin, joissa laskimoon kerta-annoksena annettua fosaprepitanttia annettiin yhdessä deksametasonin, midatsolaamin tai diltiatseemin kanssa.

Fosaprepitantin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

CYP3A4:n estyminen

Heikkona CYP3A4:n estäjänä fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annos voi suurentaa ohimenevästi muiden samanaikaisesti annettujen CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. CYP3A4:n substraattien aikaansaama kokonaisaltistus voi nousta jopa kaksinkertaiseksi ensimmäisenä ja toisena päivänä sen jälkeen, kun niitä on annettu yhdessä fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annoksen kanssa. Fosaprepitanttia ei saa käyttää samanaikaisesti pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa. Fosaprepitantin aiheuttama CYP3A4:n toiminnan estyminen voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa vakaviin tai hengenvaarallisiin reaktioihin (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti fosaprepitanttia ja ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvia lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, dihydroergotamiinia, ergotamiinia, fentanyyliä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit

Deksametasoni: Suun kautta annettavan deksametasonin annosta tulisi pienentää noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä fosaprepitantin kanssa (ks. kohta 4.2). Ensimmäisenä päivänä kerta-annoksena laskimoon annettu fosaprepitantti 150 mg suurensi deksametasonin, CYP3A4:n substraatin, AUC_{0-24h} -arvoa 100 % ensimmäisenä päivänä, 86 % toisena päivänä ja 18 % kolmantena päivänä, kun deksametasonia annettiin 8 mg:n kerta-annoksena suun kautta 1.–3. päivänä.

Solunsalpaajat

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia solunsalpaajien kanssa. Suun kautta annetulla aprepitantilla tehdyt tutkimukset doketakselin ja vinorelbiinin kanssa viittaavat kuitenkin siihen, ettei IVEMEND 150 mg -valmisteella ole todennäköisesti kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia laskimoon annetun doketakselin eikä vinorelbiinin kanssa. Yhteisvaikutusta suun kautta annettujen, pääasiassa tai osittain CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvien solunsalpaajien (esim. etoposidin, vinorelbiinin) kanssa ei voida sulkea pois. Pääasiassa tai osittain CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita saavien potilaiden hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta ja heidän tilaansa tulisi seurata tavanomaista tarkemmin (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu neurotoksisia tapahtumia, jotka ovat mahdollisia ifosfamidin hättävää vaikutuksia, kun aprepitanttia ja ifosfamidia on annettu samanaikaisesti.

Immunosuppressiiviset aineet

Altistuminen CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituville immunosuppressiivisille lääkkeille (esim. siklosporiinille, takrolimuusille, everolimuusille ja sirolimuusille) saattaa ensin suurentua kohtalaisesti ja ohimenevästi kahden päivän ajan fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja mahdollisesti pienentyä sitten jonkin verran. Koska altistus suurenee vain lyhytaikaisesti, hoitoannosten seurannan (Therapeutic Dose Monitoring) perusteella ei suositella immunosuppressiivisten lääkkeiden annostuksen pienentämistä IVEMENDin antopäivänä eikä sitä seuraavana päivänä.

Midatsolaami

Ensimmäisenä päivänä kerta-annoksena laskimoon annettu fosaprepitantti 150 mg suurensi midatsolaamin $AUC_{0-\infty}$ -arvoa 77 % ensimmäisenä päivänä, ja neljäntenä päivänä sillä ei ollut enää vaikutusta, kun midatsolaamia annettiin 2 mg kerta-annoksena suun kautta ensimmäisenä ja neljäntenä päivänä. Kerta-annoksena ensimmäisenä päivänä annettu fosaprepitantti 150 mg on heikko CYP3A4:n estäjä, ja neljäntenä päivänä ei ole enää havaittavissa CYP3A4:n estymistä eikä induktiota.

Kun midatsolaamia tai muita CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja (alpratsolaamia, triatsolaamia) annetaan yhdessä IVEMENDin kanssa, niiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, minkä mahdolliset vaikutukset on syytä ottaa huomioon.

Diltiatseemi

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia diltiatseemin kanssa. Seuraava tutkimus, jossa käytettiin 100 mg:n fosaprepitanttiannoksia, on kuitenkin otettava huomioon, kun IVEMEND 150 mg -valmistetta käytetään yhdessä diltiatseemin kanssa. Kun potilaille, joilla oli lievä tai kohtalainen hypertensio, annettiin 100 mg fosaprepitanttia 15 minuutin infuusiona laskimoon ja diltiatseemia 120 mg kolmesti päivässä, diltiatseemin AUC-arvo suureni 1,4-kertaiseksi ja verenpaine laski vähän mutta kliinisesti merkitsevästi; sydämen syke tai PR-väli ei kuitenkaan muuttunut kliinisesti merkitsevästi.

Induktio

Yhteisvaikutustutkimuksessa midatsolaamin kanssa 150 mg:n kerta-annoksena annettu fosaprepitantti ei indusoinut CYP3A4-entsyymin toimintaa ensimmäisenä eikä neljäntenä päivänä. IVEMENDin aiheuttaman CYP2C9:n, CYP3A4:n ja glukuronidaation induktion odotetaan olevan lievempää tai enintään yhtä voimakasta kuin kolme vuorokautta kestävä suun kautta annettavan aprepitanttihoidon aiheuttama ohimenevä induktio, jonka vaikutuksen on todettu olevan voimakkaimmillaan 6–8 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä aprepitanttiannoksesta. Kolmen vuorokauden hoito suun kautta annettavalla aprepitantilla pienensi CYP2C9:n substraattien AUC-arvoa noin 30–35 % ja etinyyliestradiolin minimipitoisuuksia enintään 64 %. Vaikutuksesta CYP2C8- ja CYP2C19-entsyymeihin ei ole tietoa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, mikäli varfariinia, asenokumarolia, tolbutamidia, fenytoiinia tai muita lääkkeitä, joiden tiedetään metaboloituvan CYP2C9-entsyymin välityksellä, annetaan IVEMENDin kanssa.

Varfariini

Pitkääikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden tromboplastiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn annetun IVMEND-hoidon aikana ja 14 vuorokauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä fosaprepitantin käytön aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä fosaprepitantin käytön aikana ja kahden kuukauden ajan sen jälkeen.

5-HT₃-antagonistit

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia 5-HT₃-antagonistien kanssa. Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa suun kautta annetulla aprepitanttihoidolla ei ollut kuitenkaan kliinisesti merkitseviä vaikutuksia ondansetronin, granisetronin eikä hydrodolasetronin (dolasetronin aktiivisen metaboliitin) farmakokinetiikkaan. Ei siis ole havaittu viitteitä IVMEND 150 mg -valmisteen ja 5-HT₃-antagonistien yhteisvaikutuksesta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus 150 mg:n fosaprepitanttiannoksesta peräisin olevan aprepitantin farmakokinetiikkaan

Jos fosaprepitanttia annetaan yhdessä CYP3A4:n toimintaa estävien lääkeaineiden (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja proteaasineestäjien) kanssa, on noudatettava varovaisuutta, koska yhteiskäyttö saattaa suurentaa aprepitantin pitoisuuden plasmassa moninkertaiseksi (ks. kohta 4.4). Ketokonatsoli pidensi suun kautta annetun aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan noin kolminkertaiseksi.

Fosaprepitantin samanaikaista antoa yhdessä CYP3A4:n toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin) kanssa on vältettävä, koska yhteiskäyttö saattaa pienentää aprepitantin pitoisuutta plasmassa ja heikentää siten hoidon tehoa. Fosaprepitantin ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden yhteiskäyttöä ei suositella. Rifampisiini pienensi suun kautta annetun aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvoa 68 %.

Diltiatseemi

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia diltiatseemin kanssa. Seuraava tutkimus, jossa käytettiin 100 mg:n fosaprepitanttiannoksia, on kuitenkin otettava huomioon, kun IVMEND 150 mg -valmistetta käytetään yhdessä diltiatseemin kanssa. Kun 100 mg fosaprepitanttia annettiin 15 minuutin infuusiona laskimoon ja diltiatseemia 120 mg kolmesti päivässä, aprepitantin AUC-arvo suureni 1,5-kertaiseksi. Tällä vaikutuksella ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuispotilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä fosaprepitanttihoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä fosaprepitanttihoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen fosaprepitanttiannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Fosaprepitantin ja aprepitantin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Fosaprepitantin ja aprepitantin mahdollisia toksisia vaikutuksia lisääntymiseen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta kuin saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeutista annosta. Näissä tutkimuksissa ei saatu viitteitä suorista tai epäsuorista

haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Neurokiniinisäätelyn muutosten mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen ei tunneta. IVMENDiä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Aprepitantti erittyy imettävien rottien maitoon sekä laskimoon annetun fosaprepitantin että suun kautta annetun aprepitantin jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö aprepitantti äidinmaitoon. Siksi imettämistä ei suositella IVMEND-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Fosaprepitantin ja aprepitantin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta kuin saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeuttista annosta. Näissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu viitteitä välittömistä eikä välillisistä haitallisista vaikutuksista paritteluun, hedelmällisyyteen, alkion-/sikiönkehitykseen eikä siittiöiden lukumäärään ja liikkuvuuteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

IVMENDillä voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. IVMENDin käytön jälkeen voi esiintyä heitehuimausta ja uupumusta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa fosaprepitantin erilaisia lääkemuotoja on annettu kaikkiaan 2687 aikuiselle, mukaan lukien 371 terveelle tutkittavalle ja 2084 potilaalle, sekä 199 lapselle ja nuorelle, joilla oli solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua. Koska fosaprepitantti muuttuu aprepitantiksi, aprepitanttiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyy todennäköisesti myös fosaprepitantin käytön yhteydessä. Aprepitantin turvallisuutta on arvioitu noin 6500 aikuisesta ja 184 lapsesta ja nuoresta saatujen tietojen perusteella.

Aprepitantti suun kautta

Kun potilaat olivat saaneet voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (HEC), yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin esiintyneen aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla aikuisilla useammin kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, olivat: nikottelu (4,6 %:lla aprepitanttia saaneista, 2,9 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista), alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) kohoaminen (2,8 %, 1,1 %), ruoansulatushäiriöt (2,6 %, 2,0 %), ummetus (2,4 %, 2,0 %), päänsärky (2,0 %, 1,8 %) ja vähentynyt ruokahalu (2,0 %, 0,5 %). Kun potilaat olivat saaneet kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (MEC), uupumus oli yleisin haittavaikutus, jota raportoitiin olleen aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin (1,4 %) kuin tavanomaista hoitoa saaneilla (0,9 %).

Kun potilaat olivat saaneet pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla pediatriisilla potilailla useammin kuin vertailuhoitoa saaneilla, olivat nikottelu (3,3 %:lla aprepitanttia saaneista, 0,0 %:lla vertailuhoitoa saaneista) ja kasvojen ja kaulan punoitus (1,1 %, 0,0 %).

Haittavaikutustaulukko – aprepitantti

Seuraavia haittavaikutuksia todettiin HEC- ja MEC-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä useammin aprepitanttia suun kautta saaneilla kuin tavanomaista hoitoa saaneilla aikuisilla tai pediatriisilla potilailla, tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

Taulukossa esitetyt yleisyysluokat perustuvat aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin. Pediatriisissa tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet olivat samalla tasolla tai pienempiä, ellei niitä mainita taulukossa. Joitakin aikuisilla harvemmin esiintyneitä haittavaikutuksia ei havaittu lainkaan pediatriisissa tutkimuksissa.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 5: Haittavaikutustaulukko – aprepitantti

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus | Esiintymistiheys |
|---|--|-------------------------|
| Infektiot | kandidiaasi, stafylokokki-infektiot | harvinainen |
| Veri ja imukudos | kuumeinen neutropenia, anemia | melko harvinainen |
| Immuunijärjestelmä | yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot | tuntematon |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | vähentynyt ruokahalu | yleinen |
| | jatkuva jano | harvinainen |
| Psykkiset häiriöt | ahdistuneisuus | melko harvinainen |
| | ajan ja paikan tajun hämärtyminen, euforinen mieliala | harvinainen |
| Hermosto | päänsärky | yleinen |
| | heitehuimaus, uneliaisuus | melko harvinainen |
| | kognitiiviset häiriöt, horros, makuaistin häiriöt | harvinainen |
| Silmät | sidekalvotulehdus | harvinainen |
| Kuulo ja tasapainoelin | korvien soiminen | harvinainen |
| Sydän | sydämentykytys | melko harvinainen |
| | bradykardia, sydän- ja verisuonihäiriöt | harvinainen |
| Verisuonisto | kuumat aallot / kasvojen ja kaulan punoitus | melko harvinainen |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | nikottelu | yleinen |
| | suunielun kipu, aivastelu, yskä, lima nielussa, kurkun ärsytys | harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö | ummetus, ruoansulatushäiriöt | yleinen |
| | röyhtäily, pahoinvointi*, oksentelu*, gastroesofageaalinen refluksitauti, vatsakivut, suun kuivuminen, ilmavaivat | melko harvinainen |
| | puhjennut pohjukaissuolihaava, suutulehdus, vatsan pingotus, kova uloste, neutropeeninen koliitti | harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudos | ihottuma, akne | melko harvinainen |
| | valoherkkyysoireet, voimakas hikoilu, talivuoto, ihon haavaumat, kutiava ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi | harvinainen |
| | kutina, nokkosihottuma | tuntematon |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | lihassheikkous, lihasspasmit | harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatiet | dysuria | melko harvinainen |
| | tiheä virtsaamistarve | harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | uupumus | yleinen |
| | voimattomuus, yleinen huonovointisuus | melko harvinainen |
| | edeema, epämukava tunne rinnassa, kävelyhäiriöt | harvinainen |

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus | Esiintymistiheys |
|------------------------|---|-------------------------|
| Tutkimukset | ALAT-arvon nousu | yleinen |
| | ASAT-arvon nousu, alkalisen fosfaatin nousu veressä | melko harvinainen |
| | punasoluja virtsassa, vähentynyt veren natriumpitoisuus, painon lasku, neutrofiilimäärän pieneneminen, glukoosia virtsassa, lisääntynyt virtsamäärä | harvinainen |

* Pahoinvointi ja oksentelu olivat tehon muuttujia ensimmäisten viiden päivän ajan solunsalpaajahoidon jälkeen ja ne ilmoitettiin haittavaikutuksina vasta sen jälkeen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

HEC- ja MEC-tutkimusten aikuisten jatkoheittotutkimuksessa, jossa annettiin vielä kuusi jaksoa solunsalpaajahoidoa, haittavaikutukset olivat yleisesti samanlaisia kuin ensimmäisen hoitojakson aikana.

Aktiivikontrolloidussa kliinisessä lisätutkimuksessa, johon osallistui 1169 aprepitanttia ja voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saavaa aikuispotilasta, haittavaikutusprofiili oli yleisesti samanlainen kuin muissa aprepitantilla tehdyissä HEC-tutkimuksissa.

Aikuispotilailla, jotka saivat aprepitanttia leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, todettiin lisäksi seuraavia haittavaikutuksia, joita esiintyi yleisemmin kuin ondansetronia saaneilla potilailla: ylävatsakipu, epänormaali ääni suolistosta, ummetus*, dysartria, hengenahdistus, hypestesia, unettomuus, mioosi, pahoinvointi, tuntohäiriöt, vatsavaivat, subileus*, heikentynyt näöntarkkuus, hengityksen vinkuminen.

*Raportoitu potilailla, jotka käyttivät suurempia annoksia aprepitanttia.

Fosapreipitanti

Aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saavia aikuispotilaita, turvallisuutta arvioitiin vertaamalla IVEMEND 150 mg -valmistetta yhden päivän hoito-ohjelmassa saavia potilaita (1143) aprepitanttia kolmen päivän hoito-ohjelmassa saaviin potilaisiin (1169). Turvallisuutta arvioitiin myös MEC-lääkitystä saaneilla aikuispotilailla tehdyssä plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin kerta-annoksen IVEMEND 150 mg -valmistetta saaneita 504 potilasta 497 potilaaseen, jotka saivat vertailuhoitoa.

Yhdistetyssä analyysissä kolmesta vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joihin osallistuneet pediatriiset potilaat (ikäjakauma 6 kuukautta - 17 vuotta) saivat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa ja kerta-annoksen IVEMENDiä yhden päivän hoito-ohjelman suositeltuna tai sitä suurempana annoksena, arvioitiin hoidon turvallisuutta 139 potilaalla, jotka saivat IVEMENDiä yhden päivän hoito-ohjelmalla. Samassa analyysissä turvallisuutta arvioitiin 199 potilaalla, jotka saivat joko voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa ja kerta-annoksen IVEMENDiä suositeltuna kolmen päivän tai sitä pitempänä IVEMEND-hoito-ohjelmalla. Turvallisuustiedot analysoitiin myös kolmen päivän hoito-ohjelmasta, jossa hoito annettiin ensimmäisenä päivänä laskimoon ja toisena ja kolmantena päivänä suun kautta.

Tietoja ei ole saatavilla laskimoon annettavan kolmen päivän fosapreipitantihoito-ohjelman käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa. Laskimoon annettavan kolmen päivän fosapreipitantihoito-ohjelman turvallisuusprofiilin voidaan odottaa olevan pediatriisilla potilailla samanlainen kuin yhden päivän hoito-ohjelman, sillä pienet päivittäiset jäännöspitoisuudet eivät suurena altistusta merkittävästi seuraavina päivinä.

Fosapreipitantin turvallisuusprofiili oli aikuisilla ja pediatriisilla potilailla yleisesti samanlainen kuin aprepitantin turvallisuusprofiili.

Haittavaikutustaulukko – fosaprepitantti

Seuraavassa on esitetty haittavaikutuksia, joita on raportoitu fosaprepitanttia saaneilla aikuispotilailla kliinisissä tutkimuksissa tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ja joita ei ole raportoitu apreipitanttia saaneilla potilailla (ks. yllä olevat tiedot). Taulukossa esitetyt yleisyysluokat perustuvat aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin. Pediatriassa tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet olivat samalla tasolla tai pienempiä. Joitakin aikuisilla yleisesti havaittuja haittavaikutuksia ei havaittu lainkaan pediatriassa tutkimuksissa. Infuusiokohdan reaktioita on raportoitu käytettäessä IVEMENDiä (ks. kohta 4.4).

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 6: Haittavaikutustaulukko – fosaprepitantti

| Elinjärjestelmä | Haittavaikutus | Esiintymistiheys |
|---|---|-------------------------|
| Verisuonisto | punoitus, tromboflebiitti (lähinnä infuusiokohdan tromboflebiitti) | melko harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudus | eryteema | melko harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | infuusiokohdan eryteema, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan kutina | melko harvinainen |
| | infuusiokohdan kovettuminen | harvinainen |
| | välittömät yliherkkyysoireet mukaan lukien punoitus, eryteema, hengenahdistus, anafylaktiset reaktiot/anafylaktinen sokki | tuntematon |
| Tutkimukset | kohonnut verenpaine | melko harvinainen |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa fosaprepitanttihoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa. Potilaan tilaa on tarkkailtava. Apreipanttin antiemeettisen vaikutuksen vuoksi oksennuttaminen lääkkeiden avulla ei ehkä tehoa.

Apreipanttia ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, ATC-koodi: A04AD12.

Fosaprepitantti on apreipanttin aihiolääke, joka laskimoon annettaessa muuttuu nopeasti apreipantiksi (ks. kohta 5.2). Fosaprepitantin osuutta antiemeettisessä vaikutuksessa ei ole vielä täysin selvitetty, mutta on mahdollista että se vaikuttaa osaltaan heti lääkkeenannon jälkeen. Apreipantti on selektiivinen antagonistti, jolla on voimakas affiniteetti ihmisen substanssi P:n neurokiniini 1 (NK₁) -reseptoreihin. Fosaprepitantin farmakologisen vaikutuksen katsotaan johtuvan apreipantista.

Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma aikuisilla

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmissä tehdyssä, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa tutkimuksessa IVMEND 150 mg -valmistetta (n = 1147) verrattiin kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelmaan (n = 1175). Tutkimukseen osallistuneet aikuispotilaat saivat voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, joka sisälsi sisplatiinia ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$).

Fosaprepitanttihoito-ohjelmassa annettiin fosaprepitanttia 150 mg ensimmäisenä päivänä ja ondansetronia 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä, 8 mg toisena päivänä ja 8 mg kaksi kertaa päivässä kolmantena ja neljäntenä päivänä. Aprepitanttihoito-ohjelmassa annettiin aprepitanttia 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg/vrk toisena ja kolmantena päivänä ja ondansetronia 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä ja 8 mg/vrk 2.–4. päivänä. Fosaprepitantin kaltaista plaseboa, aprepitantin kaltaista plaseboa ja deksametasonin kaltaista plaseboa (kolmannen ja neljännen päivän iltana) käytettiin sokkoutuksen säilyttämiseksi (ks. kohta 4.2). Vaikka ondansetronin 32 mg:n annosta laskimoon käytettiin kliinisissä tutkimuksissa, ei tätä annosta enää suositella käytettäväksi. Katso valitun 5-HT₃-antagonistin tuotetiedoista sopiva annostus.

Tehon arviointi perustui seuraaviin yhdistettyihin kriteereihin: täydellinen hoitovaste sekä koko arviointijakson että viivästyneen vaiheen aikana ja ei oksentelua koko arviointijakson aikana. IVMEND 150 mg osoitettiin yhdenvertaiseksi (non-inferior) kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelman kanssa. Taulukossa 7 on yhteenvedo ensisijaisista ja toissijaisista päätetapahtumista.

Taulukko 7: Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat. Vasteprocentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa — Ensimmäinen solunsalpaajahoitojakso

| PÄÄTETAPAHTUMAT* | Fosaprepitanttihoito-ohjelma (n = 1106)** | Aprepitanttihoito-ohjelma (n = 1134)** | Ero† (95 % CI) |
|---------------------------------|--|---|-----------------------|
| | % | % | |
| Täydellinen hoitovaste ‡ | | | |
| Yhteensä§ | 71,9 | 72,3 | -0,4 (-4,1; 3,3) |
| Viivästynyt vaihe§§ | 74,3 | 74,2 | 0,1 (-3,5; 3,7) |
| Ei oksentelua | | | |
| Yhteensä§ | 72,9 | 74,6 | -1,7 (-5,3; 2,0) |

* Ensisijainen päätetapahtuma esitetään lihavoituna.

** n: Täydellisen hoitovasteen primaarisessa analyysissä mukana olleiden aikuispotilaiden lukumäärä.

† Ero ja luottamusväli (CI) laskettiin Miettisen ja Nurmisen ehdottamaa menetelmää käyttäen ja korjattiin sukupuolen suhteen.

‡ Täydellinen hoitovaste = ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä.

§ Yhteensä = 0–120 tuntia sisplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

§§ Viivästynyt vaihe = 25–120 tuntia sisplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin ondansetroniin ja deksametasoniin yhdistettyä IVMEND 150 mg -valmistetta (n = 502) yksinään annettuun ondansetroniin ja deksametasoniin (vertailuhoito) (n = 498) kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneilla aikuispotilailla. Fosaprepitanttihoito-ohjelmassa annettiin ensimmäisenä päivänä fosaprepitanttia 150 mg ja ondansetronia 8 mg suun kautta kahden annoksen ajan ja deksametasonia 12 mg suun kautta. Toisena ja kolmantena päivänä fosaprepitanttiryhmän potilaat saivat ondansetronin kaltaista plaseboa 12 tunnin välein. Vertailuhoito-ohjelmassa annettiin fosaprepitantin kaltaista plaseboa 150 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä ja ondansetronia 8 mg suun kautta kahden annoksen ajan ja deksametasonia 20 mg suun kautta. Toisena ja kolmantena päivänä vertailuryhmän potilaat saivat

8 mg ondansetronia suun kautta 12 tunnin välein. Fosaprepitantin kaltaista plaseboa ja deksametasonin kaltaista plaseboa (ensimmäisenä päivänä) käytettiin sokkoutuksen säilyttämiseksi.

Fosaprepitantin tehoa arvioitiin taulukossa 8 lueteltujen ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien perusteella ja sen osoitettiin olevan vertailuhoidon tehoa parempi, kun tarkasteltiin täydellistä hoitovastetta viivästyneessä vaiheessa ja koko arviointijakson aikana.

Taulukko 8: Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat. Vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa

| PÄÄTETAPAHTUMAT* | Fosaprepitanttihoito- ohjelma (n = 502)** % | Vertailuhoito- ohjelma (n = 498)** % | p-arvo |
|--------------------------------|--|---|---------------|
| Täydellinen hoitovaste† | | | |
| Viivästynyt vaihe‡ | 78,9 | 68,5 | < 0,001 |
| Täydellinen hoitovaste† | | | |
| Yhteensä§ | 77,1 | 66,9 | < 0,001 |
| Akuutti vaihe§§ | 93,2 | 91 | 0,184 |

* Ensisijainen päätetapahtuma esitetään lihavoituna.

** n: Hoitoaiepopulaatiossa mukana olleiden aikuispotilaiden lukumäärä.

† Täydellinen hoitovaste = ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä.

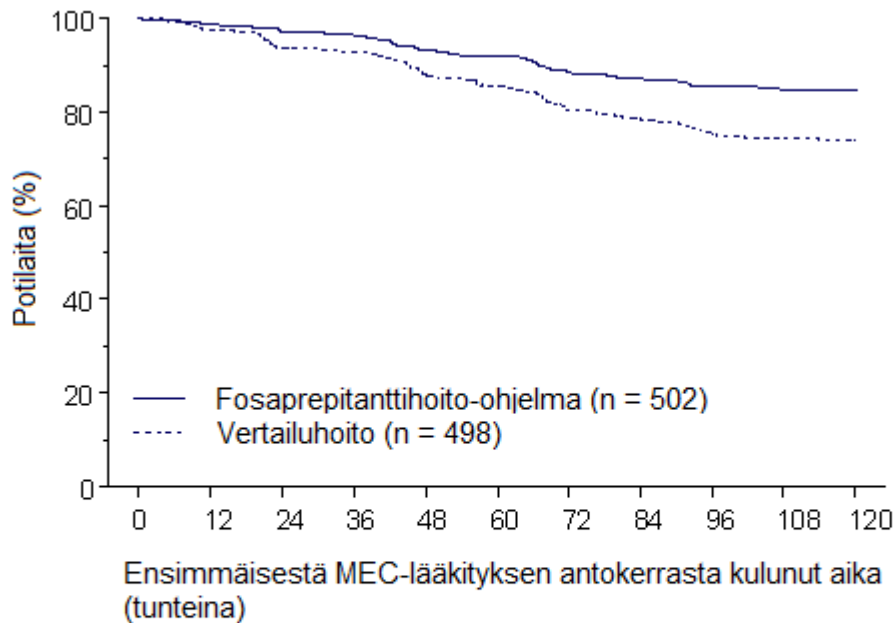
‡ Viivästynyt vaihe = 25–120 tuntia solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

§ Yhteensä = 0–120 tuntia solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

§§ Akuutti = 0–24 tuntia solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

Ensimmäisen pahoinvointikohtauksen arvioitu ilmaantumisaikajako on kuvattuna Kaplan-Meierin käyrällä kuvassa 1.

Kuva 1: Niiden kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneiden aikuispotilaiden prosentuaalinen osuus ajan funktiona, joilla ei ollut pahoinvointia



Pediatriiset potilaat

Kolmessa vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 6 kuukauden – 17 vuoden ikäiset pediatriiset potilaat saivat joko voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa ja kerta-annoksen fosaprepitanttia yhden päivän hoito-ohjelman suositeltuna tai sitä suurempana annoksena (139 potilasta) tai kolmen päivän hoito-ohjelman (199 potilasta) yhdessä ondansetronin ja mahdollisesti myös deksametasonin kanssa.

Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma pediatriisilla potilailla

Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman teho pediatristen potilaiden hoidossa perustuu aikuisilla potilailla todettuun yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman tehoon, jota on kuvattu kohdassa Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma aikuisilla.

Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman tehon odotetaan olevan pediatriisilla potilailla samanlainen kuin aikuisilla potilailla.

Kolmen päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma pediatriisilla potilailla

Kolmen päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman teho pediatristen potilaiden hoidossa perustuu suun kautta annetun kolmen päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman todettuun tehoon pediatriisilla potilailla.

Kolmen päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman tehon odotetaan olevan pediatriisilla potilailla samanlainen kuin suun kautta annetun kolmen päivän apreipanttihoito-ohjelman teho. EMEND kapselien ja EMEND jauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenvetoissa on täydelliset kliiniset tiedot suun kautta annettavalla apreipantilla tehdyistä tutkimuksista.

5.2 Farmakokinetiikka

Fosaprepitantti on apreipanttin aihiolääke, ja laskimoon annettuna se muuttuu nopeasti apreipantiksi. Fosaprepitantin pitoisuus plasmassa laskee määritysrajan alapuolelle 30 minuutin kuluessa infuusion päättymisestä.

Apreipantti fosaprepitantti-infuusion jälkeen

Kun 150 mg:n kerta-annos fosaprepitanttia annettiin terveille vapaaehtoisille aikuisille 20 minuutin infuusiona laskimoon, apreipanttin $AUC_{0-\infty}$ -arvon keskiarvo oli 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja apreipanttin maksimipitoisuuden keskiarvo oli 4.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Jakautuminen

Apreipantti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Sitoutumisaste on keskimäärin 97 %. Fosaprepitantin 150 mg:n laskimoon annetun kerta-annoksen perusteella arvioitu apreipanttin jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo vakaan tilan aikana ($V_{d,ss}$) on ihmisessä noin 82 l.

Biotransformaatio

Fosaprepitantti muuttui nopeasti apreipantiksi, kun sitä inkuboitii ihmisen maksakudospreparaateissa *in vitro*. Lisäksi fosaprepitantti muuttui apreipantiksi nopeasti ja lähes täydellisesti muissa ihmiskudosten, kuten munuaisten, keuhkojen ja ileumin, S9-preparaateissa. Näyttää siis siltä, että fosaprepitantti voi muuttua apreipantiksi monissa kudoksissa. Ihmisen laskimoon annettu fosaprepitantti muuttui apreipantiksi nopeasti, 30 minuutin kuluessa infuusion päättymisen jälkeen.

Apreipantti metaboloituu tehokkaasti. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin [^{14}C]-merkittyä fosaprepitanttia, apreipanttin aihiolääkettä, 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, apreipanttin osuus oli noin 19 % plasmassa tavatusta radioaktiivisuudesta 72 tunnin kuluessa lääkkeenannosta. Tämä osoittaa, että plasmassa oli huomattava määrä metaboliitteja. Ihmisen plasmasta on tunnistettu 12 apreipanttin metaboliittia. Apreipantti metaboloituu suurelta osin morfoliinirenkään ja sen sivuketjujen oksidaation kautta. Nämä metaboliitit ovat vain heikosti aktiivisia. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehty *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että apreipantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä ja mahdollisesti vähäisessä määrin CYP1A2:n ja CYP2C19:n välityksellä.

Kaikkia metaboliitteja, joita tavattiin laskimoon annetun 100 mg:n [^{14}C]-merkityn fosaprepitanttiannoksen jälkeen virtsassa, ulosteessa ja plasmassa, esiintyi myös suun kautta annetun [^{14}C]-merkityn apreipanttiannoksen jälkeen. Kun 245,3 mg fosaprepitanttidimeglumiinia (vastaa 150 mg fosaprepitanttia) muuttuu apreipantiksi, vapautuu 23,9 mg fosforihappoa ja 95,3 mg meglumiinia.

Eliminaatio

Apreipantti ei erity muuttumattomana virtsaan. Metaboliitit erittyvät virtsaan ja saven kautta ulosteeseen. Kun terveille koehenkilöille annettiin [^{14}C]-merkittyä fosaprepitanttia 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, 57 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 45 % ulosteessa.

Apreipanttin farmakokinetiikka on epälineaarinen koko kliinisellä annosalueella. Apreipanttin terminaalinen puoliintumisaika oli laskimoon annetun fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen noin 11 tuntia. Apreipanttin plasmapuhdistuman geometrinen keskiarvo oli laskimoon annetun 150 mg:n fosaprepitanttiannoksen jälkeen noin 73 ml/min.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Maksan vajaatoiminta: Fosaprepitantti metaboloituu useissa maksan ulkopuolisissa kudoksissa, joten maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan fosaprepitantin muuttumiseen aprepitantiksi. Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ei vaikuta aprepitantin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa. Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä keskivaikkeen maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) vaikutuksista aprepitantin farmakokinetiikkaan. Käytettävissä ei ole kliinisiä eikä farmakokineettisiä tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidosta.

Munuaisten vajaatoiminta: Aprepitanttia annettiin suun kautta 240 mg kerta-annoksena potilaille, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), ja potilaille, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa aprepitantin kokonaispitoisuuden (sitoutumattoman ja proteiiniin sitoutuneen) $\text{AUC}_{0-\infty}$ oli 21 % pienempi ja C_{max} oli 32 % pienempi kuin terveissä tutkittavissa. Hemodialyysihoitoa saavissa munuaistautia sairastavissa potilaissa aprepitantin kokonaispitoisuuden $\text{AUC}_{0-\infty}$ oli 42 % pienempi ja C_{max} oli 32 % pienempi. Koska aprepitantin sitoutuminen proteiiniin heikkenee vain vähän munuaisten vajaatoiminnan aikana, munuaisten vajaatoimintaa sairastaneista potilaista mitatun farmakologisesti aktiivisen sitoutumattoman lääkeaineen AUC ei poikennut merkittävästi terveistä tutkittavista mitatuista vastaavista arvoista. Hemodialyysihoito, jota annettiin 4 tai 48 tuntia annoksen jälkeen, ei vaikuttanut merkittävästi aprepitantin farmakokinetiikkaan – dialyysissä tavattiin alle 0,2 % annoksesta.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus.

Pediatriset potilaat: Taulukossa 9 on kuvattu laskimoon annetun kolmen päivän hoito-ohjelman yhteydessä simuloitu aprepitantin $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ -arvojen mediaani, huippupitoisuuksien (C_{max}) mediaani plasmassa 1. päivänä ja mediaanipitoisuudet 1. päivän, 2. päivän ja 3. päivän päättyessä pediatriisilla potilailla (ikäjakauma 6 kuukautta – 17 vuotta).

Taulukko 9: Aprepitantin farmakokineettiset parametrit laskimoon annetun 3 päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman yhteydessä pediatriisilla potilailla

| Potilaat | Kolmena päivänä laskimoon annetut annokset | $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ (ng*h/ml) | C_{max} (ng/ml) | C_{24} (ng/ml) | C_{48} (ng/ml) | C_{72} (ng/ml) |
|-------------------------------------|--|--|-----------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 12–17-vuotiaat | 115 mg, 80 mg, 80 mg | 21 172 | 2 475 | 454 | 424 | 417 |
| 6 - < 12-vuotiaat | 3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg | 25 901 | 2 719 | 518 | 438 | 418 |
| 2 - < 6-vuotiaat | | 20 568 | 2 335 | 336 | 248 | 232 |
| 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäiset | | 16 979 | 1 916 | 256 | 179 | 167 |

Taulukossa 10 on kuvattu laskimoon annettuun yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelmaan liittyvä simuloitu aprepitantin AUC_{0-24h}-arvon mediaani, huippupitoisuuksien (C_{max}) mediaani plasmassa 1. päivänä ja mediaanipitoisuudet 1. päivän, 2. päivän ja 3. päivän päättyessä pediatriisilla potilailla (ikäjakauma 6 kuukautta – < 12 vuotta) sekä havaittu AUC_{0-24h}-keskiarvo, huippupitoisuuksien (C_{max}) mediaani plasmassa 1. päivänä ja pitoisuuksien keskiarvo 1. päivän, 2. päivän ja 3. päivän päättyessä pediatriisilla potilailla (ikäjakauma 12–17 vuotta).

Taulukko 10: Aprepitantin farmakokineettiset parametrit laskimoon annetun 1 päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman yhteydessä pediatriisilla potilailla

| Potilaat | Yhtenä päivänä laskimoon annettu annos | AUC _{0-24 h} (ng*h/ml) | C _{max} (ng/ml) | C ₂₄ (ng/ml) | C ₄₈ (ng/ml) | C ₇₂ (ng/ml) |
|----------------------------------|--|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 12–17-vuotiaat | 150 mg | 30 400 | 3 500 | 735 | NR | NR |
| 6 - < 12-vuotiaat | 4 mg/kg | 35 766 | 3 637 | 746 | 227 | 69,2 |
| 2 - < 6-vuotiaat | | 28 655 | 3 150 | 494 | 108 | 23,5 |
| 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäiset | 5 mg/kg | 30 484 | 3 191 | 522 | 112 | 24,4 |

NR = Ei raportoitu

Aprepitantin populaatiofarmakokineettinen analyysi pediatriisista potilaista (ikäjakauma 6 kuukautta – 17 vuotta) viittaa siihen, ettei sukupuolella tai etnisellä taustalla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aprepitantin farmakokinetiikkaan.

Pitoisuuden suhde tehoon

Positroniemissiotomografiatutkimuksissa (PET), joissa käytettiin erittäin spesifistä NK₁-reseptorin merkkiainetta, annettiin terveille nuorille miehille laskimoon 150 mg:n kerta-annos fosaprepitanttia (N=8). Tutkimuksessa osoitettiin, että aivojen NK₁-reseptorien sitoutumisaste oli $\geq 100\%$ T_{max}-ajankohtana ja 24 tunnin kuluttua, $\geq 97\%$ 48 tunnin kuluttua ja 41–75 % 120 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Aivojen NK₁-reseptorien sitoutumisaste tässä tutkimuksessa korreloi hyvin plasman aprepitanttipitoisuuksien kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laskimoon annettavaa fosaprepitanttia ja suun kautta annettavaa aprepitanttia koskevat prekliiniset tiedot, jotka perustuvat kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta (myös *in vitro* -testit) sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuutta jyrksijöillä tutkittiin vain suun kautta annetulla aprepitantilla. On kuitenkin syytä ottaa huomioon, että jyrksijöillä, kaniineilla ja apinoilla tehtyjen toksisuustutkimusten, myös lisääntymistoksisuutta koskevien tutkimusten, arvo on vähäinen, koska näissä tutkimuksissa systeeminen fosaprepitantti- ja aprepitantti-altistus oli sama tai jopa pienempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus aikuisilla ihmisillä. Turvallisuusfarmakologiaa ja toistetun altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittävissä tutkimuksissa koirilla fosaprepitantin C_{max}-arvo oli enintään kolme kertaa ja aprepitantin AUC-arvo 40 kertaa suurempi kuin kliiniset arvot.

Nuorilla koirilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa annettiin fosaprepitanttia syntymän jälkeen päivästä 14 päivään 42 saakka, havaittiin uroksilla kivesten painon ja Leydigin solujen pienenemistä annoksella 6 mg/kg/vrk ja naarailta kohdun painon suurenemista, kohdun ja kohdunkaulan hypertrofiaa ja emätinkudosten turvotusta annoksesta 4 mg/kg/vrk lähtien. Nuorilla rotilla tehdyssä

toksisuusstudiumissa aprepitantin anto syntymän jälkeen päivästä 10 päivään 63 saakka aiheutti varhaisempaa emättimen avautumista naarailla annoksesta 250 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen ja viivästynyttä esinahan separaatiota uroksilla annoksesta 10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen. Hoitoon liittyviä vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen tai alkioiden/sikiöiden selviytymiseen ei ollut eikä lisääntymiselimissä todettu patologisia muutoksia. Kliinisesti merkitykselliselle aprepitanttialtistukselle ei ollut asetettu marginaaleja. Lyhytkestoisen hoidon yhteydessä katsotaan, että nämä löydökset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä.

Ei-kaupallisina formulaatioina annettu fosaprepitantti aiheutti koe-eläimille verisuoniin kohdistuvia toksisia vaikutuksia ja hemolyyysiä pitoisuuden ollessa alle 1 mg/ml tai suurempi, formulaatiosta riippuen. Ei-kaupalliset formulaatiot aiheuttivat myös ihmisen pestyissä verisoluissa hemolyyysiin viittaavia merkkejä, kun fosaprepitanttipitoisuus oli 2,3 mg/ml tai suurempi, vaikka ihmisen kokoverellä tehdyissä testeissä tulos oli negatiivinen. Kaupallista formulaatiota käytettäessä hemolyyysiä ei havaittu ihmisen kokoveressä eikä pestyissä ihmisen punasoluissa, kun fosaprepitanttipitoisuus oli enintään 1 mg/ml.

Fosaprepitantti aiheutti alkuvaiheessa ohimenevän paikallisen akuutin tulehduksen, kun sitä annettiin kaniineille laskimon viereen, ihon alle ja lihakseen. Seurantajakson päättyessä (kahdeksantena päivänä annoksen jälkeen) laskimon viereen ja lihakseen annetun annoksen jälkeen havaittiin enintään vähäistä paikallista subakuuttia tulehdusta ja lihakseen annetun annoksen jälkeen lisäksi enintään kohtalaista fokaalista lihasten degeneraatiota/nekroosia ja lihasten regeneraatiota.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti (E386)
Polysorbaatti 80 (E433)
Vedetön laktoosi
Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön) ja/tai
Laimea kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

IVEMEND ei ole yhteensopiva kaksiarvoisia kationeja (esim. Ca^{2+} , Mg^{2+}) sisältävien liuosten kanssa, jollaisia ovat esimerkiksi Hartmanin liuos ja laktaattia sisältävä Ringerin liuos. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Kun infuusiokuiva-aine on liuotettu ja laimennettu, kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste tulee käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti ne saavat olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Liuotetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml:n lasinen injektiopullo (tyypin I kirkasta lasia), jossa klooributyyli- tai bromobutyylikumitulppa ja alumiinisuljin, jossa harmaa muovinen repäisykorkki.

Pakkauskoot: 1 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

IVEMEND on liuotettava ja laimennettava ennen annostelua.

IVEMEND 150 mg -vahvuuden valmistaminen laskimoon antoa varten:

1. Lisää 5 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta injektiopulloon. Suuntaa natriumkloridi-injektionesteliuos injektiopullon seinämään, jotta pulloon ei muodostu vaahtoa. Pyörittele pulloa varovasti. Älä ravista äläkä suihkuta natriumkloridi-injektionesteliuosta voimakkaasti injektiopulloon.
2. Valmista infuusiopussi, jossa on **145 ml** 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta (esim. poistamalla 105 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta infuusiopussista, jossa on 250 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta).
3. Vedä injektiopullon sisältö kokonaan ruiskuun ja siirrä se infuusiopussiin, jossa on 145 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta, minkä jälkeen **liuoksen kokonaistilavuus on 150 ml ja lopullinen pitoisuus 1 mg/ml**. Käännä pussi varovasti ylösalaisin 2–3 kertaa.
4. Määritä tästä käyttövalmiiksi saatetusta infuusiopussista potilaalle annettava määrä suositellun annoksen perusteella (ks. kohta 4.2).

Aikuiset

Käyttövalmiiksi saatetun infuusiopussin koko sisältö (150 ml) annetaan potilaalle.

Pediatriset potilaat

12 vuotta täyttäneille potilaille annettava tilavuus lasketaan seuraavasti:

- Annettava tilavuus (ml) on sama kuin suositeltu annos (mg)

6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille potilaille annettava tilavuus lasketaan seuraavasti:

- Annettava tilavuus (ml) = suositeltu annos (mg/kg) x paino (kg)
 - **Huom: Enimmäisannoksia ei saa ylittää (ks. kohta 4.2).**

5. Jos laskettu tilavuus on alle 150 ml, se voidaan tarvittaessa siirtää sopivan kokoiseen pussiin tai ruiskuun ennen kuin se annetaan infuusiona.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on ulkonäöltään samanlaista kuin liuotin.

Liuotettu ja laimennettu lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi.

Jäljelle jäänyt liuos ja jättemateriaali on hävitettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmistetta ei saa liuottaa eikä sekoittaa sellaisiin liuoksiin, joiden fysikaalista ja kemiallista yhteensopivuutta ei ole varmistettu (ks. kohta 6.2).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. tammikuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11. tammikuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO 150 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IVEMEND 150 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
fosaprepitantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää fosaprepitanttidimeglumiinia, joka vastaa 150 mg fosaprepitanttia, joka vastaa 130,5 mg aprepitanttia. Liuottamisen ja laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 1 mg fosaprepitanttia (1 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Dinatriummedetaatti, polysorbaatti 80, vedetön laktoosi, NaOH ja/tai laimea HCl (pH:n säätöön).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

infuusiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektiopullo
10 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Vain kertakäyttöön.
Suun kautta otettavaa aprepitanttia ei tarvita.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Liuottamisen ja laimentamisen jälkeen: 24 tuntia 25 °C:ssa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/437/003 1 x 1 injektiopullo
EU/1/07/437/004 1 x 10 injektiopulloa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

IVEMEND 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI 150 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

IVEMEND 150 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
fosaprepitantti
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

IVEMEND 150 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten fosaprepitantti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä IVEMEND on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IVEMEND-valmistetta
3. Miten IVEMEND-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IVEMEND-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä IVEMEND on ja mihin sitä käytetään

IVEMEND-valmisteen vaikuttava aine on fosaprepitantti, joka muuttuu elimistössä aprepitantiksi. Se kuuluu lääkeaineryhmään nimeltä "neurokiniini 1 (NK₁)-reseptorin estäjät". Aivoissa on erityinen alue, joka säätelee pahoinvointia ja oksentelua. IVEMEND vaikuttaa estämällä signaalien kulkeutumisen tuolle alueelle ja vähentää siten pahoinvointia ja oksentelua. IVEMEND-valmistetta käytetään **yhdessä muiden lääkkeiden kanssa** aikuisille, nuorille ja vähintään 6 kuukauden ikäisille lapsipotilaille estämään pahoinvointia ja oksentelua sellaisen solunsalpaajahoidon (syöpähoito) kanssa, joka on voimakas tai kohtalaisen voimakas pahoinvoinnin ja oksentelun aiheuttaja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IVEMEND-valmistetta

Älä käytä IVEMEND-valmistetta

- jos olet allerginen fosaprepitantille, aprepitantille, polysorbaatti 80:lle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- yhdessä pimotsidia (käytetään psykiatristen sairauksien hoitoon), terfenadiinia tai astemitsolia (käytetään heinänuhan ja muiden allergioiden hoitoon) tai sisapridia (käytetään ruoansulatushäiriöiden hoitoon) sisältävien lääkkeiden kanssa. Kerro lääkärille, jos käytät näitä valmisteita, koska hoitoa on muutettava ennen IVEMEND-valmisteen käytön aloittamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät IVEMEND-valmistetta.

Kerro lääkärille ennen tämän lääkehoidon aloitusta, jos sinulla on jokin maksasairaus, sillä maksalla on tärkeä rooli tämän lääkeaineen hajoamisessa elimistössä. Lääkärin täytyy siksi ehkä seurata maksasi toimintaa.

Lapset ja nuoret

Älä anna IVEMEND-valmistetta alle 6 kuukauden ikäisille tai alle 6 kg painaville lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja IVMEND

IVMEND voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon sekä hoidon aikana että sen jälkeen. Tiettyjä lääkkeitä (kuten pimotsidia, terfenadiinia, astemitsolia ja sisapridia) ei pidä käyttää yhdessä IVMEND-valmisteen kanssa tai annosta pitäisi ensin muuttaa (ks. myös Älä käytä IVMEND-valmistetta).

IVMEND-valmisteen tai muiden lääkkeiden vaikutus saattaa muuttua, jos IVMEND-valmistetta käytetään yhdessä muiden, esimerkiksi alla lueteltujen, lääkkeiden kanssa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- ehkäisyvalmisteiden, kuten ehkäisytablettien, ehkäisylaastareiden, ehkäisyimplanttien ja eräiden hormoneja vapauttavien kierukoiden teho saattaa heikentyä, kun niitä käytetään yhdessä IVMEND-valmisteen kanssa. Näiden valmisteiden sijasta tai niiden lisäksi on käytettävä jotakin muuta ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää IVMEND-hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan IVMEND-valmisteen käytön jälkeen,
- siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi (immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä),
- alfentaniili, fentanyl (kipulääkkeitä),
- kinidiini (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon),
- irinotekaani, etoposidi, vinorelbiini, ifosfamidi (syöpälääkkeitä),
- ergotamiinijohdoksia sisältävät lääkkeet, kuten ergotamiini ja dihydroergotamiini (käytetään migreenin hoitoon),
- varfariini, asenokumaroli (verenohennuslääkkeitä; verikokeet saattavat olla tarpeen),
- rifampisiini, klaritromysiini, telitromysiini (infektioiden hoidossa käytettäviä antibiootteja),
- fenytoiini (kouristuskohtausten hoidossa käytettävä lääke),
- karbamatsepiini (käytetään masennuksen ja epilepsian hoitoon),
- midatsolaami, triatsolaami, fenobarbitaali (käytetään rauhoittavina lääkkeinä tai unilääkkeinä),
- mäkikuisma (rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon),
- proteaasineestäjät (käytetään HIV-infektion hoitoon),
- ketokonatsoli sampoota lukuun ottamatta (käytetään hoidettaessa Cushingin oireyhtymää, jossa elimistö tuottaa liikaa kortisolia),
- itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli (sienilääkkeitä),
- nefatsodoni (käytetään masennuksen hoitoon),
- diltiatseemi (verenpainelääke),
- kortikosteroidit (esimerkiksi deksametasoni),
- ahdistuneisuutta lievittävät lääkkeet (esimerkiksi alpratsolaami),
- tolbutamidi (diabeteslääke).

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai rohdosvalmisteita.

Raskaus ja imetys

Tätä lääkettä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottomasti välttämätöntä. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ks. ohjeet ehkäisyvalmisteiden käytöstä kohdasta Muut lääkevalmisteet ja IVMEND.

Ei tiedetä, erittykö IVMEND äidinmaitoon. Siksi imettämistä ei suositella tämän lääkehoidon aikana. On tärkeää kertoa lääkärille ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On otettava huomioon, että joillekin potilaille IVMEND aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Jos koet huimausta tai uneliaisuutta, vältä ajamista ja koneiden käyttämistä tämän lääkkeen käytön jälkeen (ks. Mahdolliset haittavaikutukset).

IVEMEND sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten IVEMEND-valmistetta käytetään

Aikuisten (18-vuotiaat ja vanhemmat) suositeltu IVEMEND-annos on 150 mg fosaprepitanttia ensimmäisenä päivänä (solunsalpaajahoidon antopäivänä).

Lasten ja nuorten (6 kuukauden ikäiset–17-vuotiaat) suositeltu IVEMEND-annos perustuu potilaan ikään ja painoon. Solunsalpaajahoidosta riippuen IVEMEND voidaan antaa kahdella eri tavalla:

IVEMEND annetaan ainoastaan ensimmäisenä päivänä (yhtenä solunsalpaajahoidon antopäivänä)

IVEMEND annetaan ensimmäisenä, toisena ja kolmantena päivänä (yhtenä tai useampana solunsalpaajahoidon antopäivänä)

- Toisena ja kolmantena päivänä voidaan IVEMEND-valmisteen sijasta määrätä aprepitantin suun kautta otettavia lääkemuoitoja.

Kuiva-aine liuotetaan ja laimennetaan ennen käyttöä. Infuusioliuoksen antaa sinulle terveydenhuoltoalan ammattilainen, esimerkiksi lääkäri tai sairaanhoitaja, ja se annetaan aikuisille laskimoon (tiputuksena) noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista ja lapsille ja nuorille 60–90 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Lääkäri saattaa kehottaa sinua käyttämään myös muita pahoinvointia ja oksentelua estäviä lääkkeitä, mukaan lukien kortikosteroidia (kuten deksametasonia) ja '5-HT₃-antagonistia' (kuten ondansetronia). Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta IVEMEND-valmisteen ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista, jotka voivat olla vakavia ja joihin voit tarvita kiireellistä lääkärin hoitoa:

- nokkosihottuma, ihottuma, kutina, hengitys- tai nielemisvaikeuksia tai vakava verenpaineen lasku (esiintymistiheys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin); nämä ovat merkkejä vakavasta allergisesta reaktiosta.
- infuusiokohdan reaktiot infuusiokohdassa tai sen lähellä. Vakavimpia reaktioita on tullut käytettäessä samanaikaisesti tietynlaista solunsalpaajalääkettä, joka voi polttaa ihoa tai muodostaa siihen rakkuloita aiheuttaen haittavaikutuksia, kuten kipua, turvotusta ja punoitusta. Ihon kuoliota (nekroosi) on ilmennyt joillakin tämäntyyppistä solunsalpaajalääkettä saavilla.

Muut raportoidut haittavaikutukset luetellaan alla.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ummetus, ruoansulatushäiriöt,
- päänsärky,
- väsymys,
- ruokahaluttomuus,
- nikottelu,
- lisääntynyt maksa-entsyymien määrä veressä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- huimaus, uneliaisuus,
- akne, ihottuma,

- levottomuus,
- röyhtäily, pahoinvointi, oksentelu, närästys, mahakipu, suun kuivuminen, ilmavaivat,
- lisääntynyt kipu tai kirvely virtsatessa,
- heikkouden tunne, yleinen sairauden tunne,
- kasvojen/ihon punoitus, kuumotus,
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke, kohonnut verenpaine,
- kuume, johon liittyy lisääntynyt infektioiden mahdollisuus, veren punasolujen väheneminen,
- infuusiokohdan kipu, punoitus, kutina ja laskimotulehdus.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- ajattelun vaikeudet, voimattomuus, makuhäiriöt,
- ihon herkkyys auringonvalolle, runsas hikoilu, ihon rasvoittuminen, ihon haavat, kutiava ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi (harvinaiset vaikeat iho-oireet),
- euforia (sairaalloinen hyvänolontunne), epätietoisuus ajasta ja paikasta,
- bakteeri-infektiot, sieni-infektiot,
- vakava ummetus, mahahaava, ohut- ja paksusuolen tulehdus, suun haavat, vatsan pingotus,
- tiheä virtsaamistarve, lisääntynyt virtsaneritys, sokerin tai veren esiintyminen virtsassa,
- epämukava tunne rinnassa, turvotus, kävelytavan muutokset,
- yskä, lima nielussa, kurkun ärsytys, aivastelu, kurkkukipu,
- silmien vuotaminen ja kutina,
- korvien soiminen,
- lihasspasmit, lihasheikkous,
- jatkuva jano,
- sydämen lyöntien hidastuminen, sydän- ja verisuonisairaus,
- veren valkosolujen väheneminen, matala veren natriumpitoisuus, painon lasku,
- infuusiokohdan kovettuminen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IVEMEND-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektioapullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Kaksi ensimmäistä numeroa tarkoittavat kuukautta ja seuraavat neljä numeroa vuotta.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Liuotettu ja laimennettu liuos säilyy 24 tuntia 25 °C:ssa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IVEMEND sisältää

- Vaikuttava aine on fosaprepitantti. Yksi injektiopullo sisältää fosaprepitanttidimeglumiinia, joka vastaa 150 mg fosaprepitanttia. Liuottamisen ja laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 1 mg fosaprepitanttia (1 mg/ml).
- Muut aineet ovat: dinatriumedetaatti (E386), polysorbaatti 80 (E433), vedetön laktoosi, natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön) ja/tai laimea kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätöön).

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoost

IVEMEND on valkoista tai vaaleaa infuusiokuiva-ainetta liuosta varten.

Jauhe on pakattu lasiseen injektiopulloon (kirkasta lasia), jossa on kumitulppa, alumiinisuljin ja harmaa muovinen repäisykorkki.

Yksi injektiopullo sisältää 150 mg fosaprepitanttia. Pakkauskoost: 1 tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
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 BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 2612)
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: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
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

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ohjeet IVEMEND 150 mg:n liuottamista ja laimentamista varten

1. Lisää 5 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta injektiopulloon. Suuntaa natriumkloridi-injektionesteliuos injektiopullon seinämään, jotta pulloon ei muodostu vaahtoa. Pyörittele pulloa varovasti. Älä ravista äläkä suihkuta natriumkloridi-injektionesteliuosta voimakkaasti injektiopulloon.
2. Valmista infuusiopussi, jossa on **145 ml** 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta (esim. poistamalla 105 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta infuusiopussista, jossa on 250 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta).
3. Vedä injektiopullon sisältö kokonaan ruiskuun ja siirrä se infuusiopussiin, jossa on 145 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta, minkä jälkeen **liuoksen kokonaistilavuus on 150 ml ja lopullinen pitoisuus 1 mg/ml**. Käännä pussi varovasti ylösalaisin 2–3 kertaa (ks. Miten IVEMEND-valmistetta käytetään).
4. Määritä tästä käyttövalmiiksi saatetusta infuusiopussista potilaalle annettava määrä suositellun annoksen perusteella (ks. valmisteyhtenveto, kohta 4.2).

Aikuiset

Käyttövalmiiksi saatetun infuusiopussin koko sisältö (150 ml) annetaan potilaalle.

Pediatriset potilaat

12 vuotta täyttäneille potilaille annettava tilavuus lasketaan seuraavasti:

- Annettava tilavuus (ml) on sama kuin suositeltu annos (mg)

6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille potilaille annettava tilavuus lasketaan seuraavasti:

- Annettava tilavuus (ml) = suositeltu annos (mg/kg) x paino (kg)
 - **Huom: Enimmäisannoksia ei saa ylittää (ks. valmisteyhtenveto, kohta 4.2).**

5. Jos laskettu tilavuus on alle 150 ml, se voidaan tarvittaessa siirtää sopivan kokoiseen pussiin tai ruiskuun ennen kuin se annetaan infuusiona.

Liuotettu ja laimennettu käyttövalmis liuos säilyy 24 tuntia 25 °C:ssa.

Parenteraalisesti annettavat lääkkeet on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi, mikäli liuos ja pakkaus sen sallivat.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on ulkonäöltään samanlaista kuin liuotin.

Jäljelle jäänyt liuos ja jättemateriaali on hävitettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmistetta ei saa liuottaa eikä sekoittaa sellaisiin liuoksiin, joiden fysikaalista ja kemiallista yhteensopivuutta ei ole varmistettu (ks. valmisteyhtenveto, kohta 6.2).