

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

IVEMEND 150 mg prašak za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 150 mg fosaprepitanta u obliku fosaprepitantdimeglumina, što odgovara 130,5 mg aprepitanta. Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, 1 ml otopine sadrži 1 mg fosaprepitanta (1 mg/ml) (vidjeti dio 6.6).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.
Bijeli do bjelkasti amorfn prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s jako i umjereno emetogenom kemoterapijom raka u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih.

IVEMEND 150 mg primjenjuje se kao dio kombiniranog liječenja (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 150 mg primijenjena u obliku infuzije **u trajanju od 20-30 minuta** 1. dana, a primjena započinje oko 30 minuta prije same kemoterapije (vidjeti dio 6.6). IVEMEND se mora primijeniti u kombinaciji s kortikosteroidom i antagonistom 5-HT₃, kako je detaljno prikazano u tablicama niže.

Preporučuju se sljedeći režimi liječenja za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s emetogenom kemoterapijom raka.

Tablica 1: Preporučeno doziranje za prevenciju mučnine i povraćanja povezanih s jako emetogenim režimom kemoterapije u odraslih

	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan
IVEMEND	150 mg intravenski	ništa	ništa	ništa
Deksametazon	12 mg peroralno	8 mg peroralno	8 mg peroralno dvaput na dan	8 mg peroralno dvaput na dan
5-HT ₃ antagonisti	Standardna doza 5-HT ₃ antagonista. Za pravilno doziranje vidjeti uputu o lijeku odabranih 5-HT ₃ antagonista	ništa	ništa	ništa

Deksametazon treba dati 1. dana liječenja 30 minuta prije kemoterapije, i 2. do 4. dana ujutro. Deksametazon treba dati i 3. i 4. dana navečer. Doza deksametazona uzima u obzir njegove interakcije s drugim lijekovima.

Tablica 2: Preporučeno doziranje za prevenciju mučnine i povraćanja povezanih s umjereno emetogenim režimom kemoterapije u odraslih

	1. dan
IVEMEND	150 mg intravenski
Deksametazon	12 mg peroralno
5-HT ₃ antagonisti	Standardna doza 5-HT ₃ antagonista. Za pravilno doziranje vidjeti uputu o lijeku odabranih 5-HT ₃ antagonista

Deksametazon treba dati 1. dana liječenja 30 minuta prije kemoterapije. Doza deksametazona uzima u obzir njegove interakcije s drugim lijekovima.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 mjeseci i stariji te tjelesne težine ne manje od 6 kg

U tablici 3 prikazan je preporučeni režim doziranja lijeka IVEMEND, za primjenu s antagonistima 5-HT₃, uz kortikosteroide ili bez njih, za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s primjenom jednodnevnog ili višednevnog režima kemoterapije jako emetogenom kemoterapijom (engl. *Highly Emetogenic Chemotherapy*, HEC) ili umjereno emetogenom kemoterapijom (engl. *Moderately Emetogenic Chemotherapy*, MEC). Jednodnevni kemoterapijski režimi uključuju one režime u kojima se jako ili umjereno emetogena kemoterapija primjenjuje samo jedan dan. Višednevni kemoterapijski režimi uključuju kemoterapijske režime u kojima se jako ili umjereno emetogena kemoterapija primjenjuje tijekom 2 ili više dana.

Alternativni režim doziranja koji se može primijeniti s jednodnevnim kemoterapijskim režimima prikazan je u tablici 4.

Doziranje kod jednodnevnih ili višednevnih kemoterapijskih režima

Pedijatrijskim bolesnicima koji primaju jednodnevni ili višednevni režim kemoterapije jako ili umjereno emetogenom kemoterapijom primijenite IVEMEND kao intravensku infuziju kroz centralni venski kateter 1., 2. i 3. dana. Umjesto lijeka IVEMEND, 2. i 3. dana mogu se primijeniti EMEND kapsule ili EMEND oralna suspenzija, kako je prikazano u tablici 3. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za EMEND kapsule ili EMEND oralnu suspenziju radi uputa za odgovarajuće doziranje.

Tablica 3:
Preporučeno doziranje za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s
jednodnevnim ili višednevnim režimima jako ili umjereno emetogenom kemoterapijom
u pedijatrijskih bolesnika

	Populacija	1. dan	2. dan	3. dan
IVEMEND*	Pedijatrijski bolesnici u dobi od 12 godina i stariji	115 mg intravenski	80 mg intravenski ILI 80 mg peroralno (EMEND kapsule)	80 mg intravenski ILI 80 mg peroralno (EMEND kapsule)
	Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina i tjelesne težine ne manje od 6 kg	3 mg/kg intravenski Maksimalna doza 115 mg	2 mg/kg intravenski ILI 2 mg/kg peroralno (EMEND oralna suspenzija) Maksimalna doza 80 mg	2 mg/kg intravenski ILI 2 mg/kg peroralno (EMEND oralna suspenzija) Maksimalna doza 80 mg
Deksametazon**	Svi pedijatrijski bolesnici	Ako se istodobno primjenjuje kortikosteroid, poput deksametazona, primijenite 50% preporučene doze kortikosteroida od 1. do 4. dana		
Antagonist 5-HT ₃	Svi pedijatrijski bolesnici	Vidjeti informacije o propisivanju odabranog antagonista 5-HT ₃ za preporučeno doziranje		

* Pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 12 godina i starijima primijenite IVEMEND intravenski tijekom 30 minuta, tako da infuzija završi približno 30 minuta prije kemoterapije. Pedijatrijskim bolesnicima mlađima od 12 godina primijenite IVEMEND intravenski tijekom 60 minuta, tako da infuzija završi približno 30 minuta prije kemoterapije.

** **Deksametazon** se mora primijeniti 30 minuta prije kemoterapijskog liječenja 1. dana.

Alternativni način doziranja kod jednodnevnih režima kemoterapije

Pedijatrijskim bolesnicima koji primaju jednodnevnu jako ili umjereno emetogenu kemoterapiju, IVEMEND se može primijeniti kao intravenska infuzija kroz centralni venski kateter 1. dana.

Tablica 4:
Alternativni način doziranja za sprječavanje mučnine i povraćanja povezanih s
jednodnevnim režimima jako ili umjereno emetogene kemoterapije u pedijatrijskih
bolesnika

	Populacija	1. dan
IVEMEND*	Pedijatrijski bolesnici u dobi od 12 godina i stariji	150 mg intravenski
	Pedijatrijski bolesnici u dobi od 2 do manje od 12 godina	4 mg/kg intravenski Maksimalna doza 150 mg
	Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 mjeseci do manje od 2 godine i tjelesne težine ne manje od 6 kg	5 mg/kg intravenski Maksimalna doza 150 mg
Deksametazon**	Svi pedijatrijski bolesnici	Ako se istodobno primjenjuje kortikosteroid, poput deksametazona, primijenite 50% preporučene doze kortikosteroida 1. i 2. dana
Antagonist 5-HT ₃	Svi pedijatrijski bolesnici	Vidjeti informacije o propisivanju odabranog antagonista 5-HT ₃ za preporučeno doziranje

* Pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 12 godina i starijima primijenite IVEMEND intravenski tijekom 30 minuta, tako da infuzija završi približno 30 minuta prije kemoterapije. Pedijatrijskim bolesnicima mlađima od 12 godina primijenite IVEMEND intravenski tijekom 60 minuta, tako da infuzija završi približno 30 minuta prije kemoterapije.

** **Deksametazon** se mora primijeniti 30 minuta prije kemoterapijskog liječenja 1. dana.

Sigurnost i djelotvornost lijeka IVEMEND u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Općenito

Saznanja o djelotvornosti pri istodobnoj primjeni s drugim kortikosteroidima i antagonistima 5-HT₃ su ograničena. Za više podataka o istodobnoj primjeni s kortikosteroidima vidjeti dio 4.5.

Za druge 5-HT₃ antagoniste koji se daju istodobno s ovim lijekom pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe (≥65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Spol

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na spol bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ili u završnom stadiju bolesti bubrega koji su na hemodijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Saznanja o bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničena, a nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. Tim bolesnicima IVEMEND treba davati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

IVEMEND 150 mg mora se primjenjivati intravenski i ne smije se davati intramuskularno niti supkutano. Odraslima ga je najbolje primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 20-30 minuta. U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci i starijih preporučuje se intravenska primjena kroz centralni venski kateter i to tijekom 30 minuta u bolesnika u dobi od 12 godina i starijih ili tijekom 60 minuta u bolesnika mlađih od 12 godina (vidjeti dio 6.6). IVEMEND se ne smije primijeniti kao bolus injekcija niti kao nerazrijeđena otopina.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na polisorbitat 80 ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s pimozidom, terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre

Podaci o bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni, a nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. U tih bolesnika IVEMEND treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Interakcije s izoenzimima CYP3A4

IVEMEND se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A4 i imaju uski terapijski indeks, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati ergot alkaloida, fentanil i kinidin (vidjeti dio 4.5). Posebnu pozornost treba obratiti pri istodobnoj primjeni s irinotekanom jer ona može uzrokovati pojačano toksično djelovanje irinotekana.

Istodobna primjena s varfarinom (supstratom CYP2C9)

U bolesnika na kroničnom liječenju varfarinom treba strogo nadzirati međunarodni normalizirani omjer (INR) tijekom 14 dana nakon primjene fosaprepitanta (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s hormonskim kontraceptivima

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene fosaprepitanta. Dok traje liječenje fosaprepitantom i dva mjeseca nakon uzimanja posljednje doze fosaprepitanta treba dodatno koristiti zamjenske nehormonske metode kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Reakcije preosjetljivosti

Trenutne reakcije preosjetljivosti uključujući navale crvenila, eritem, dispneju i anafilaksiju/anafilaktički šok javile su se tijekom ili ubrzo nakon infuzije fosaprepitanta. Te su se reakcije preosjetljivosti obično povukle nakon prekida infuzije i primjene odgovarajuće terapije. Nije preporučljivo ponovno započinjati infuziju u bolesnika u kojih je nastupila reakcija preosjetljivosti.

Primjena i reakcije na mjestu infuzije

Reakcije na mjestu infuzije prijavljene su prilikom primjene lijeka IVEMEND (vidjeti dio 4.8). Većina teških reakcija na mjestu infuzije, uključujući tromboflebitis i vaskulitis, prijavljene su kod istodobne primjene kemoterapije vezikantom (bazirane na antraciklinu), osobito kada je povezana s ekstravazacijom. U nekih bolesnika koji su istodobno primali kemoterapiju vezikantom prijavljena je i nekroza. Pri primjeni viših doza bez istodobne kemoterapije vezikantom zabilježeni su slučajevi blage tromboze na mjestu primjene infuzije.

IVEMEND se ne smije davati bolus injekcijom, već ga uvijek treba razrijediti i davati putem spore intravenske infuzije (vidjeti dio 4.2). IVEMEND se ne smije primijeniti intramuskularno niti supkutano (vidjeti dio 5.3). Pojave li se znakovi ili simptomi lokalne iritacije, treba prekinuti davanje infuzije i ponovno započeti infuziju u drugu venu.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nakon intravenske primjene fosaprepitant vrlo brzo prelazi u aprepitant.

Fosaprepitant 150 mg primijenjen u jednokratnoj dozi je slab inhibitor CYP3A4. Fosaprepitant ne ulazi u interakciju s transporterom P-glikoproteina, na što ukazuje nedostatak interakcije peroralnog aprepitanta s digoksinom. Pretpostavlja se da će fosaprepitant uzrokovati manju ili ne veću indukciju CYP2C9, CYP3A4 i glukuronidaciju od one koju uzrokuje peroralni aprepitant. Nema dovoljno podataka o učincima na CYP2C8 i CYP2C19.

Vjerojatno je da će se pojaviti interakcije s drugim lijekovima nakon intravenske primjene fosaprepitanta s djelatnim tvarima za koje je poznato da ulaze u interakcije s peroralnim aprepitantom. Pretpostavlja se da mogućnost interakcija s višednevnim režimima fosaprepitanta nije veća od one kod režima u kojima se primjenjuje peroralni aprepitant. Stoga se preporuke za primjenu lijeka IVEMEND s drugim lijekovima u pedijatrijskih bolesnika temelje na podacima prikupljenima u kliničkim ispitivanjima fosaprepitanta i aprepitanta u odraslih. Kod primjene kombiniranih režima lijekova IVEMEND i EMEND, pročitajte dio 4.5 sažetka opisa svojstava lijeka za EMEND kapsule ili EMEND oralnu suspenziju.

Sljedeći su podaci dobiveni iz kliničkih ispitivanja provedenih s peroralnim aprepitantom i iz kliničkih ispitivanja provedenih s jednokratno intravenski primijenjenim fosaprepitantom u kombinaciji s deksametazonom, midazolamom ili diltiazemom.

Djelovanje fosaprepitanta na farmakokinetiku drugih djelatnih tvari

Inhibicija CYP3A4

Budući da je slab inhibitor CYP3A4, jednokratna doza fosaprepitanta od 150 mg može uzrokovati prolazno povišenje koncentracije u plazmi onih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4, a primjenjuju se istodobno s njime. Ukupna izloženost supstrata CYP3A4 može narasti do dva puta 1. i 2. dana nakon istodobne primjene s jednokratnom dozom fosaprepitanta od 150 mg. Fosaprepitant se ne smije davati istodobno s pimozidom, terfenadinom, astemizolom niti cisapridom. Inhibicija CYP3A4 fosaprepitantom može povisiti koncentracije tih lijekova u plazmi, što može prouzročiti ozbiljne ili za život opasne reakcije (vidjeti dio 4.3). Preporučuje se oprez tijekom primjene fosaprepitanta zajedno s lijekovima koji se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A4 i imaju uski terapijski indeks, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil i kinidin (vidjeti dio 4.4).

Kortikosteroidi

Deksametazon: uobičajenu dozu peroralnog deksametazona treba sniziti za približno 50% primjenjuje li se istodobno s fosaprepitantom (vidjeti dio 4.2). Doza od 150 mg fosaprepitanta primijenjenog u jednokratnoj intravenskoj dozi 1. dana liječenja povisio je AUC_{0-24hr} deksametazona, supstrata CYP3A4, za 100% 1. dana, 86% 2. dana te 18% 3. dana liječenja, kada je deksametazon istodobno jednokratno peroralno primijenjen u dozi od 8 mg 1., 2. i 3. dana liječenja.

Kemoterapeutici

Nisu provedena ispitivanja interakcija fosaprepitanta u dozi od 150 mg i kemoterapeutika; međutim, na temelju ispitivanja peroralnog aprepitanta s docetakselom i vinorelbinom, ne očekuje se da bi IVEMEND 150 mg ulazio u klinički značajne interakcije s intravenski primijenjenim docetakselom i vinorelbinom. Ne može se isključiti interakcija s peroralnim kemoterapeuticima koji se primarno ili

djelomično metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. etopozidom ili vinorelbinom). Potrebna je posebna pozornost i dodatni nadzor bolesnika koji primaju lijekove koji se primarno ili djelomično metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi neurotoksičnosti, moguće nuspojave ifosfamida, nakon istodobne primjene aprepitanta i ifosfamida.

Imunosupresivi

Nakon jednokratne doze fosaprepitanta od 150 mg očekuje se prolazni umjereni porast (moguće tijekom dva dana), a nakon njega blagi pad izloženosti imunosupresiva koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. ciklosporina, takrolimusa, everolimusa i sirolimusa). Obzirom na kratko trajanje povišene izloženosti, na temelju Praćenja terapijske doze ne preporučuje se smanjivati dozu imunosupresiva na dan primjene i dan nakon primjene lijeka IVEMEND.

Midazolam

Fosaprepitant 150 mg primijenjen u jednokratnoj intravenskoj dozi 1. dana liječenja zajedno s pojedinačnim peroralnim dozama od 2 mg midazolama 1. i 4. dana liječenja, povišio je $AUC_{0-\infty}$ midazolama za 77% 1. dana, a nije imao učinka 4. dana. Fosaprepitant 150 mg primijenjen u jednokratnoj dozi 1. dana liječenja je slab inhibitor CYP3A4, a 4. dana liječenja nije opažena ni inhibicija ni indukcija CYP3A4.

Pri istodobnoj primjeni s lijekom IVEMEND potrebno je razmotriti mogući učinak na povišenje koncentracije midazolama i drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (alprazolama, triazolama) u plazmi.

Diltiazem

Nisu provedena ispitivanja interakcije fosaprepitanta 150 mg i diltiazema; međutim, kod istodobne primjene lijeka IVEMEND 150 mg i diltiazema treba uzeti u obzir ispitivanje provedeno s fosaprepitantom u dozi od 100 mg. U bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom, 15-minutna infuzija fosaprepitanta u dozi od 100 mg s diltiazemom u dozi od 120 mg triput na dan dovela je do povećanja AUC diltiazema za 1,4 puta te do malog, ali klinički značajnog pada krvnog tlaka, ali nije dovela do klinički značajne promjene u broju otkucaja srca odnosno PR-intervalu.

Indukcija

U ispitivanju interakcije s midazolamom, fosaprepitant 150 mg u jednokratnoj dozi nije inducirao CYP3A4 1. i 4. dana liječenja. Pretpostavlja se da će IVEMEND uzrokovati manju ili ne veću indukciju CYP2C9, CYP3A4 i glukuronidacije od one koju uzrokuje trodnevni režim liječenja peroralnim aprepitantom, kod kojeg je opažena prolazna indukcija s najjačim učinkom 6-8 dana nakon prve doze aprepitanta. Trodnevni režim liječenja peroralnim aprepitantom rezultirao je smanjenjem AUC supstrata CYP2C9 za 30-35% te padom najniže koncentracije etinilestradiola za do 64%. Nema podataka o djelovanju lijeka na CYP2C8 i CYP2C19. Treba obratiti pozornost pri istodobnoj primjeni lijeka IVEMEND i varfarina, acenokumarola, tolbutamida, fenitoina ili drugih lijekova za koje se zna da se metaboliziraju putem CYP2C9.

Varfarin

U bolesnika na kroničnom liječenju varfarinom protrombinsko vrijeme (INR) treba strogo nadzirati za vrijeme liječenja te tijekom 14 dana nakon primjene lijeka IVEMEND za sprječavanje mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom (vidjeti dio 4.4).

Hormonski kontraceptivi

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene fosaprepitanta. Dok traje liječenje fosaprepitantom i dva mjeseca nakon uzimanja posljednje doze fosaprepitanta treba dodatno koristiti zamjenske nehormonske metode kontracepcije.

Antagonisti 5-HT₃

Nisu provedena ispitivanja interakcije fosaprepitanta 150 mg i antagonista 5-HT₃; međutim, u kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, režim liječenja peroralnim aprepitantom nije klinički značajno utjecao na farmakokinetiku ondanzetrona, granizetrona niti hidrodolazetrona (aktivnog metabolita dolazetrona), stoga nema dokaza da postoji interakcija kod primjene lijeka IVEMEND 150 mg i antagonista 5-HT₃.

Djelovanje drugih lijekova na farmakokinetiku aprepitanta kao rezultat primjene fosaprepitanta 150 mg

Treba pazljivo razmotriti istodobnu primjenu fosaprepitanta i djelatnih tvari koje inhibiraju aktivnost CYP3A4 (npr. ketokonazola, itakonazola, vorikonazola, posakonazola, klaritromicina, telitromicina, nefazodona i inhibitora proteaze) jer se očekuje da bi takva kombinacija mogla višestruko povisiti koncentraciju aprepitanta u plazmi (vidjeti dio 4.4). Ketokonazol je produljio terminalni poluvijek peroralnog aprepitanta oko 3 puta.

Treba izbjegavati istodobnu primjenu fosaprepitanta i snažnih induktora CYP3A4 (npr. rifampicina, fenitoina, karbamazepina, fenobarbitala) jer takva kombinacija može dovesti do sniženja koncentracije aprepitanta u plazmi, a time možda i do smanjene djelotvornosti. Ne preporučuje se istodobna primjena fosaprepitanta i biljnih lijekova koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Rifampicin je skratio srednji terminalni poluvijek peroralnog aprepitanta za 68%.

Diltiazem

Nisu provedena ispitivanja interakcije fosaprepitanta 150 mg i diltiazema; međutim, kod istodobne primjene lijeka IVEMEND 150 mg i diltiazema treba uzeti u obzir ispitivanje provedeno s fosaprepitantom u dozi od 100 mg. Infuzija fosaprepitanta u trajanju od 15 minuta u dozi od 100 mg primijenjena zajedno s diltiazemom u dozi od 120 mg triput na dan povećala je AUC aprepitanta za 1,5 puta. Ovo se djelovanje nije smatralo klinički značajnim.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene fosaprepitanta. Dok traje liječenje fosaprepitantom i dva mjeseca nakon uzimanja posljednje doze fosaprepitanta treba dodatno koristiti zamjenske nehormonske metode kontracepcije (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti fosaprepitantu i aprepitantu u trudnoći. Nije potpuno određena moguća reproduktivna toksičnost fosaprepitanta i aprepitanta jer se u istraživanjima na životinjama nisu mogle postići koncentracije koje bi bile više od terapijskih koncentracija u ljudi. Ta istraživanja nisu ukazala na izravno ili neizravno štetno djelovanje na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot niti postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Nije poznato mogu li promjene u regulaciji neurokinina utjecati na reprodukciju. IVEMEND se ne smije uzimati u trudnoći, osim ako to nije nužno.

Dojenje

Aprepitant se izlučuje u mlijeko štakorica nakon intravenske primjene fosaprepitanta i nakon peroralne primjene aprepitanta. Nije poznato izlučuje li se aprepitant u majčino mlijeko, stoga se ne preporučuje dojenje u vrijeme liječenja lijekom IVEMEND.

Plodnost

Nije potpuno određena moguća reproduktivna toksičnost fosaprepitanta i aprepitanta jer se u istraživanjima na životinjama nisu mogle postići koncentracije koje bi bile više od terapijskih

koncentracija u ljudi. Ta istraživanja nisu ukazala na izravno ili neizravno štetno djelovanje na učinkovitost parenja, plodnost, embriofetalni razvoj, broj i pokretljivost spermija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

IVEMEND može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka IVEMEND mogu se javiti omaglica i umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima, fosaprepitant je u različitim formulacijama primijenjen u ukupno 2687 odraslih ispitanika, uključujući 371 zdravih ispitanika i 2084 bolesnika, te 299 djece i adolescenata s mučninom i povraćanjem izazvanim kemoterapijom (engl. *chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV). Budući da se fosaprepitant pretvara u aprepitant, nuspojave povezane s aprepitantom očekuju se i pri primjeni fosaprepitanta. Sigurnosni profil aprepitanta procijenjen je u oko 6500 odraslih osoba i 184 djece i adolescenata.

Peroralni aprepitant

Najčešće nuspojave zabilježene s većom incidencijom u odraslih koji su uzimali aprepitant u odnosu na standardnu terapiju u bolesnika koji su primali jako emetogenu kemoterapiju bile su: štućanje (4,6% u odnosu na 2,9%), povišeni ALT (2,8% u odnosu na 1,1%), dispepsija (2,6% u odnosu na 2,0%), konstipacija (2,4% u odnosu na 2,0%), glavobolja (2,0% u odnosu na 1,8%) i smanjeni apetit (2,0% u odnosu na 0,5%). Umor je bio najčešća nuspojava prijavljena s većom incidencijom u bolesnika na umjereno emetogenoj kemoterapiji koji su uzimali aprepitant nego u bolesnika na standardnoj terapiji (1,4% u odnosu na 0,9%).

Najčešće zabilježene nuspojave čija je incidencija bila veća u pedijatrijskih bolesnika liječenih režimom aprepitanta nego u onih liječenih kontrolnim režimom dok su primali emetogenu kemoterapiju za rak bile su štućavica (3,3% naspram 0.0%) i navale crvenila (1,1% naspram 0.0%).

Tablični popis nuspojava - aprepitant

Sljedeće nuspojave zabilježene su u skupnoj analizi kliničkih ispitivanja jako emetogene kemoterapije i umjereno emetogene kemoterapije s većom incidencijom kod primjene peroralnog aprepitanta nego tijekom primjene standardne terapije u odraslih i pedijatrijskih bolesnika ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Kategorije učestalosti navedene u tablici temelje se na ispitivanjima u odraslih; opažene učestalosti u pedijatrijskim ispitivanjima bile su slične ili niže, osim ako su prikazane u tablici. Neke manje česte nuspojave u odrasle populacije nisu bile opažene u pedijatrijskim ispitivanjima.

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja, definiranoj kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 5: Tablični prikaz nuspojava - aprepitant

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza, stafilokokna infekcija	rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija, anemija	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije	nepoznato
Poremećaji metabolizma i	smanjeni apetit	često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
prehrane	polidipsija	rijetko
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često
	dezorijentacija, euforija	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica, somnolencija	manje često
	kognitivni poremećaj, letargija, disgeuzija	rijetko
Poremećaji oka	konjunktivitis	rijetko
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	rijetko
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
	bradikardija, kardiovaskularni poremećaj	rijetko
Krvožilni poremećaji	navale vrućine/crvenila	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	štucanje	često
	orofaringealna bol, kihanje, kašalj, sekrecija iz nosa u ždrijelo, nadraženo grlo	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, dispepsija	često
	podrigivanje, mučnina*, povraćanje*, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u abdomenu, suha usta, nadutost	manje često
	perforacija vrieda na dvanaesniku, stomatitis, distenzija abdomena, tvrda stolica, neutropenični kolitis	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, akne	manje često
	fotoosjetljivost, hiperhidroza, seboreja, kožne lezije, osip koji svrbi, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	rijetko
	pruritus, urtikarija	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićna slabost, grčevi u mišićima	rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	dizurija	manje često
	polakizurija	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	često
	astenija, slabost	manje često
	edem, osjećaj nelagode u prsištu, poremećaj hoda	rijetko
Pretrage	povišene vrijednosti ALT	često
	povišene vrijednosti AST, povišene vrijednosti alkalne fosfataze	manje često
	eritrociti u urinu, hiponatrijemija, gubitak tjelesne težine, smanjeni broj neutrofila, glukoza u urinu, učestalo mokrenje	rijetko

*Mučnina i povraćanje uzeti su kao parametri djelotvornosti u prvih pet dana nakon kemoterapije, a tek nakon toga su prijavljeni kao nuspojave.

Opis odabranih nuspojava

Profil nuspojava u višekratnim ciklusima produžetka ispitivanja u odraslih u jako i umjereno emetogenoj kemoterapiji (najviše šest) uglavnom je bio sličan onom zabilježenom u prvom ciklusu kemoterapije.

U drugom ispitivanju s aktivnom kontrolom s 1169 odraslih bolesnika koji su primali aprepitant i jako emetogenu kemoterapiju, profil nuspojava uglavnom je bio sličan onom zabilježenom u ostalim ispitivanjima aprepitanta u jako emetogenoj kemoterapiji.

Ispitivanja koja nisu povezana s CINV-om

Sljedeće nuspojave zabilježene su češće u odraslih bolesnika koji su primali aprepitant zbog postoperativne mučnine i povraćanja (engl. *postoperative nausea and vomiting*, PONV) nego u bolesnika koji su primali ondanzetron: bol u gornjem dijelu abdomena, neobični zvukovi u crijevima, konstipacija*, dizartrija, dispneja, hipoestezija, nesаница, mioza, mučnina, poremećaji osjeta, nelagoda u trbuhu, sub-ileus*, smanjena oštrina vida, piskanje u plućima.

*Prijavljeno u bolesnika koji su uzimali više doze aprepitanta.

Fosaprepitant

U kliničkom ispitivanju s aktivnom kontrolom u odraslih bolesnika koji su primali jako emetogenu kemoterapiju, sigurnost primjene ocijenjena je u 1143 bolesnika koji su primali jednodnevni režim lijeka IVEMEND u dozi od 150 mg u usporedbi s 1169 bolesnika koji su primali trodnevni režim aprepitanta. Uz to, u placebom kontroliranom ispitivanju u odraslih bolesnika koji su primali umjereno emetogenu kemoterapiju, sigurnost je bila procijenjena u 504 bolesnika koji su primili jednu dozu lijeka IVEMEND od 150 mg u usporedbi s 497 bolesnika koji su primali kontrolni režim.

Sigurnost jednodnevnog režima intravenske primjene podržana je skupnom analizom 3 klinička ispitivanja kontrolirana aktivnim lijekom u 139 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) koji su primali ili jako ili umjereno emetogenu kemoterapiju i jednu dozu lijeka IVEMEND koja je bila jednaka ili viša od one preporučene kod jednodnevnog režima.

Sigurnost trodnevnog režima intravenske primjene podržana je kliničkim ispitivanjem s jednom skupinom u 100 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) koji su primali ili jako ili umjereno emetogenu kemoterapiju i trodnevni režim lijeka IVEMEND u preporučenoj dozi (vidjeti dio 4.2). Sigurnosni profil trodnevnog režima intravenske primjene fosaprepitanta u pedijatrijskih bolesnika sličan je sigurnosnom profilu jednodnevnog režima fosaprepitanta.

Sigurnosni profil fosaprepitanta u odraslih i pedijatrijskih bolesnika uglavnom je bio sličan onom opaženom za aprepitant.

Tablični popis nuspojava - fosaprepitant

Sljedeće nuspojave prijavljene su u odraslih bolesnika koji su primali fosaprepitant u kliničkim ispitivanjima te u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, a koje nisu zabilježene uz primjenu aprepitanta i već navedene u prethodnoj tablici. Kategorije učestalosti u tablici temelje se na ispitivanjima u odraslih; u pedijatrijskim ispitivanjima opažene su slične ili niže učestalosti. Neke nuspojave često opažene u odrasloj populaciji nisu bile opažene u pedijatrijskim ispitivanjima. Reakcije na mjestu infuzije prijavljene su prilikom primjene lijeka IVEMEND (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave su razvrstane prema učestalosti pojavljivanja, definiranoj kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 6: Tablični prikaz nuspojava – fosaprepitant

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Krvožilni poremećaji	navale crvenila, tromboflebitis (pretežno tromboflebitis na mjestu infuzije)	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	eritem	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	eritem na mjestu infuzije, bol na mjestu infuzije, pruritus na mjestu infuzije,	manje često
	induracija na mjestu infuzije	rijetko

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
	trenutne reakcije preosjetljivosti uključujući navale crvenila, eritem, dispneju, anafilaktičke reakcije/anafilaktički šok	nepoznato
Pretrage	povišen krvni tlak	manje često

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, treba prekinuti primjenu fosaprepitanta, primijeniti uobičajene suportivne mjere liječenja i osigurati nadzor bolesnika. Budući da aprepitant djeluje antiemetički, izazivanje povraćanja primjenom lijekova moglo bi biti neučinkovito.

Aprepitant se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i pripravci za suzbijanje mučnine, ATK oznaka: A04AD12

Fosaprepitant je prolijek aprepitanta koji vrlo brzo prelazi u aprepitant kada se daje intravenski (vidjeti dio 5.2). Nije još potpuno utvrđen doprinos fosaprepitanta ukupnom antiemetičkom djelovanju, ali se ne može isključiti privremeni doprinos u početnoj fazi. Aprepitant je u ljudi selektivan antagonist visokog afiniteta za ljudski receptor neurokinina 1 (NK₁) supstancije P. Farmakološki učinak fosaprepitanta pripisuje se aprepitantu.

Jednodnevni režim fosaprepitanta u odraslih

Jako emetogena kemoterapija

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s aktivnom kontrolom i paralelnim skupinama, lijek IVEMEND 150 mg (N=1147) uspoređen je s trodnevnom režimom liječenja aprepitantom (N=1175) u odraslih bolesnika koji su primali jako emetogenu kemoterapiju cisplatinom (≥ 70 mg/m²). Režim liječenja fosaprepitantom sastojao se od jedne doze fosaprepitanta od 150 mg 1. dana liječenja, u kombinaciji s ondanzetronom 32 mg primijenjenim intravenski 1. dana liječenja i deksametazonom u dozi od 12 mg 1. dana, 8 mg 2. dana te 8 mg dvaput na dan 3. i 4. dana liječenja. Režim liječenja aprepitantom sastojao se od 125 mg aprepitanta 1. dana te 80 mg/dan 2. i 3. dana liječenja, u kombinaciji s ondanzetronom 32 mg primijenjenim intravenski 1. dana liječenja i deksametazonom u dozi od 12 mg 1. dana te 8 mg 2. do 4. dana liječenja. Kako bi se održalo zaslijepljenje, korištene su kombinacije fosaprepitant placebo, aprepitant placebo i deksametazon placebo (navečer 3. i 4. dana) (vidjeti dio 4.2). Premda se doza od 32 mg ondanzetrona primijenjenog intravenski koristila u kliničkim ispitivanjima, to više nije preporučena doza. Za pravilno doziranje vidjeti uputu o lijeku odabranih 5-HT₃ antagonista.

Ocjena djelotvornosti zasnivala se na temelju sljedećih skupnih mjera ishoda: potpunom odgovoru na liječenje tijekom cijelog razdoblja i u kasnijoj fazi te izostanku povraćanja tijekom cijelog razdoblja. IVEMEND 150 mg nije bio manje djelotvoran od trodnevnog režima liječenja aprepitantom. U Tablici 7 prikazane su sažete primarne i sekundarne mjere ishoda.

Tablica 7:**Postotak odraslih bolesnika koji su primali jako emetogenu kemoterapiju i koji su reagirali na liječenje, prema terapijskoj skupini i fazi liječenja - 1. ciklus**

MJERE ISHODA *	Režim s fosaprepitantom (N =1106)** %	Režim s aprepitantom (N =1134)** %	Razlika† (95% CI)
Potpuni odgovor‡			
Ukupno§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Kasnija faza§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Bez povraćanja			
Ukupno§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Primarna mjera ishoda označena je masno otisnutim slovima.

**N: Broj odraslih bolesnika uključenih u primarnu analizu potpunog odgovora.

† Razlika i interval pouzdanosti (CI) izračunati su pomoću metode po Miettinen i Nurminen i prilagođene prema spolu.

‡Potpuni odgovor = bez povraćanja i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma.

§Ukupno = 0 do 120 sati nakon započinjanja kemoterapije cisplatinom.

§§Kasnija faza = 25 do 120 sati nakon započinjanja kemoterapije cisplatinom.

Umjereno emetogena kemoterapija

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama, lijek IVEMEND u dozi od 150 mg (N=502) u kombinaciji s ondanzetronom i deksametazonom bio je uspoređen sa samo ondanzetronom i deksametazonom (kontrolni režim) (N=498) u odraslih bolesnika koji su primali umjereno emetogeni kemoterapijski režim. Režim s fosaprepitantom sastojao se od fosaprepitanta u dozi od 150 mg 1. dana u kombinaciji s peroralno primijenjenim ondanzetronom u dozi od 8 mg za 2 doze i peroralno primijenjenim deksametazonom u dozi od 12 mg. Bolesnici u skupini koja je primala fosaprepitant primili su 2. i 3. dana placebo za ondanzetron svakih 12 sati. Kontrolni režim sastojao se od placeba umjesto fosaprepitanta u dozi od 150 mg primijenjenog intravenski 1. dana u kombinaciji s peroralno primijenjenim ondanzetronom u dozi od 8 mg za 2 doze i peroralno primijenjenim deksametazonom u dozi od 20 mg. Bolesnici u kontrolnoj skupini su 2. i 3. dana peroralno primili 8 mg ondanzetrona svakih 12 sati. Placebo umjesto fosaprepitanta i placebo umjesto deksametazona (1. dana) primijenili su se radi maskiranja režima.

Djelotvornost fosaprepitanta bila je procijenjena na temelju primarnih i sekundarnih mjera ishoda navedenih u Tablici 8 i pokazalo se da je superiorna djelotvornosti kontrolnog režima u pogledu potpunog odgovora u kasnijoj fazi i ukupno svim fazama.

Tablica 8:
Postotak odraslih bolesnika koji su primali umjereno emetogenu kemoterapiju i imali odgovor prikazani prema terapijskim skupinama i fazama

MJERE ISHODA*	Režim s fosaprepitantom (N =502)** %	Kontrolni režim (N =498)** %	P-vrijednost
Potpuni odgovor†			
Kasnija faza‡	78,9	68,5	<0,001
Potpuni odgovor†			
Ukupno§	77,1	66,9	<0,001
Akutna faza§§	93,2	91	0,184

*Primarna mjera ishoda označena je masno otisnutim slovima.

**N: Broj odraslih bolesnika uključenih u populaciju predviđenu za liječenje.

†Potpuni odgovor = bez povraćanja i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma.

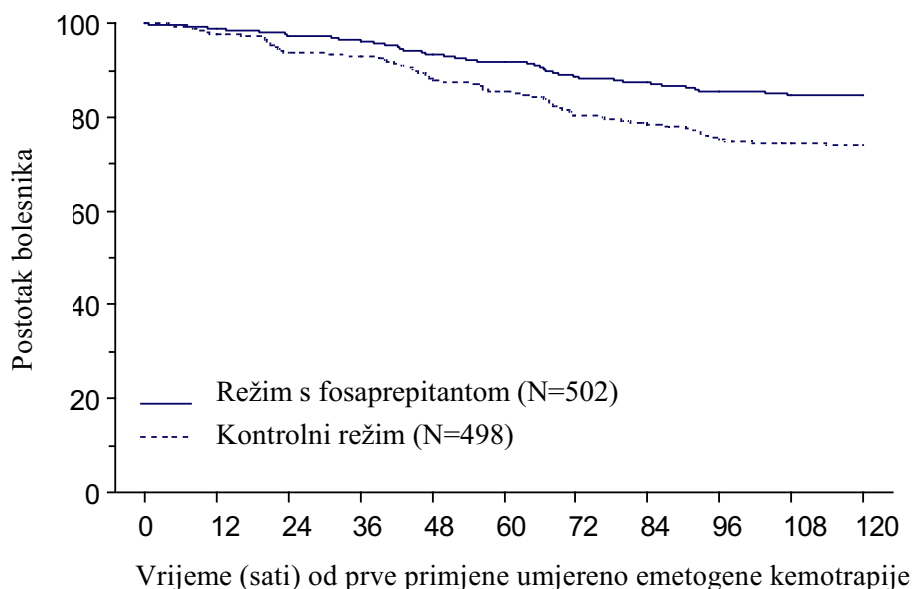
‡Kasnija faza = 25 do 120 sati nakon započinjanja kemoterapije.

§Ukupno = 0 do 120 sati nakon započinjanja kemoterapije.

§§Akutna faza= 0 do 24 sata nakon započinjanja kemoterapije.

Procijenjeno vrijeme do prvog povraćanja prikazano je Kaplan-Meierovom krivuljom na Slici 1.

Slika 1:
Postotak odraslih bolesnika koji su primali umjereno emetogenu kemoterapiju i koji nisu povraćali tijekom vremena



Pedijatrijska populacija

U 3 otvorena klinička ispitivanja kontrolirana aktivnim lijekom, pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 mjeseci do 17 godina primali su ili jako ili umjereno emetogenu kemoterapiju i jednu dozu

fosaprepitanta u dozi jednakoj ili višoj od preporučene za jednodnevni režim (139 bolesnika) ili trodnevni režim (199 bolesnika) u kombinaciji s ondanzetronom uz deksametazon ili bez njega.

Pedijatrijski bolesnici koji su primili jednodnevni režim fosaprepitanta

Djelotvornost jednodnevnog režima fosaprepitanta u pedijatrijskih bolesnika ekstrapolirana je iz one dokazane u odraslih koji su primili jednodnevni režim fosaprepitantom kako je opisano u dijelu o jednodnevnom režimu fosaprepitanta u odraslih.

Očekuje se da će djelotvornost jednodnevnog režima fosaprepitanta u pedijatrijskih bolesnika biti slična djelotvornosti jednodnevnog režima fosaprepitanta u odraslih.

Pedijatrijski bolesnici koji su primili trodnevni režim fosaprepitanta

Djelotvornost trodnevnog režima fosaprepitanta u pedijatrijskih bolesnika temeljila se na onoj dokazanoj u pedijatrijskih bolesnika koji su primili trodnevni režim peroralnim aprepiantom.

Očekuje se da će djelotvornost trodnevnog režima fosaprepitanta u pedijatrijskih bolesnika biti slična djelotvornosti trodnevnog režima peroralnim aprepiantom. Pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za EMEND kapsule i EMEND prašak za oralnu suspenziju radi potpunih kliničkih informacija o ispitivanjima provedenima s peroralnim aprepiantom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Fosaprepitant je prolijek aprepianta koji nakon intravenske primjene vrlo brzo prelazi u aprepiant. Tijekom 30 minuta od završetka infuzije, koncentracije fosaprepitanta u plazmi snize se ispod mjerljive granice.

Aprepiant nakon primjene fosaprepitanta

Nakon jednokratne 20-minutne infuzije fosaprepitanta u dozi od 150 mg u zdravih odraslih dobrovoljaca, srednji AUC_{0-∞} aprepianta iznosio 35,0 µg•h/ml, a njegova srednja vršna koncentracija 4,01 µg/ml.

Distribucija

Aprepiant se u visokom postotku veže za proteine, u prosjeku 97%. U ljudi je geometrijska sredina volumena raspodjele aprepianta u stanju dinamičke ravnoteže (V_{d_{ss}}), prema procjeni iz jednokratne intravenske doze fosaprepitanta od 150 mg iznosi oko 82 l.

Biotransformacija

U *in vitro* inkubacijama s pripravcima metaboličkih enzima ljudske jetre, fosaprepitant se brzo pretvarao u aprepiant. Osim toga, fosaprepitant se brzo i gotovo potpuno pretvarao u aprepiant u pripravcima sa S9 frakcijom dobivenom iz drugih ljudskih tkiva, uključujući bubreg, pluća i ileum. Iz toga proizlazi da se fosaprepitant može pretvarati u aprepiant u različitim tkivima. U ljudi, intravenski se fosaprepitant pretvorio u aprepiant unutar 30 minuta od završetka infuzije.

Aprepiant podliježe opsežnom metabolizmu. Unutar 72 sata od jednokratne intravenske primjene [¹⁴C]-fosaprepitanta (prolijeka aprepianta) u dozi od 100 mg u zdravih i mladih odraslih osoba, oko 19% radioaktivnosti u plazmi otpada na aprepiant, što ukazuje na znatnu prisutnost njegovih metabolita u plazmi. U ljudskoj je plazmi utvrđena prisutnost dvanaest metabolita aprepianta. Aprepiant se pretežno metabolizira oksidacijom na morfolinskom prstenu i njegovim postraničnim lancima, a nastali metaboliti su pokazali tek slabu aktivnost. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre ukazuju da aprepiant prvenstveno razgrađuje izoenzim CYP3A4, uz tek manji mogući doprinos izoenzima CYP1A2 i CYP2C19.

Svi metaboliti koji se nalaze u mokraći, fecesu i plazmi nakon intravenske primjene 100 mg [¹⁴C]-fosaprepitanta bili su prisutni i nakon peroralne primjene [¹⁴C]-aprepianta. Nakon pretvorbe 245,3 mg fosaprepitantdimeglumina (što odgovara 150 mg fosaprepitanta) u aprepiant, oslobađa se 23,9 mg fosforne kiseline i 95,3 mg meglumina.

Eliminacija

Aprepitant se putem mokraće izlučuje samo u promijenjenom obliku. Njegovi se metaboliti izlučuju mokraćom te bilijarnom ekskrecijom putem fecesa. Nakon jednokratne intravenske primjene [¹⁴C]-fosaprepitanta u dozi od 100 mg u zdravih osoba, 57% radioaktivnosti nađe se u mokraći, a 45% u fecesu.

Farmakokinetika aprepitanta je nelinearna u rasponu kliničkih doza. Terminalni poluvijek nakon intravenske primjene 150 mg fosaprepitanta bilo je oko 11 sati. Geometrijska sredina klirensa aprepitanta iz plazme nakon intravenske doze fosaprepitanta od 150 mg bila je oko 73 ml/min.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Oštećenje funkcije jetre: Fosaprepitant se razgrađuje u različitim tkivima izvan jetre; stoga se ne očekuje da će oštećenje funkcije jetre utjecati na njegovu pretvorbu u aprepitant. Utjecaj blagog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) na farmakokinetiku aprepitanta nije klinički značajan. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Iz dostupnih podataka nije moguće izvući zaključke o utjecaju umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) na farmakokinetiku aprepitanta. Nema kliničkih niti farmakokinetičkih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Oštećenje funkcije bubrega: Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min), i bolesnici s bolešću bubrega u završnom stadiju (ESRD-om) na hemodijalizi primili su jednokratnu dozu od 240 mg peroralnog aprepitanta.

U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega AUC_{0-∞} ukupnog aprepitanta (slobodnog i vezanog za proteine) snizio se za 21%, a C_{max} za 32% u odnosu na zdrave ispitanike. U ispitanika s ESRD-om na hemodijalizi, AUC_{0-∞} ukupnog aprepitanta snizio se za 42%, a C_{max} za 32%. Umjereno smanjeno vezanje aprepitanta za proteine u ispitanika s bubrežnom bolešću nije značajno utjecalo na AUC nevezanog, farmakološki aktivnog lijeka u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Hemodijaliza provedena 4 sata ili 48 sati nakon primjene aprepitanta nije značajno utjecala na njegovu farmokinetiku; u dijalizatu je pronađeno tek manje od 0,2% doze.

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega niti u bolesnika s ESRD-om koji su na hemodijalizi nije potrebno prilagođavati dozu lijeka.

Pedijatrijska populacija: Kao dio trodnevnog intravenskog režima, simulirani medijan AUC_{0-24hr} aprepitanta s medijanom vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) 1. dana i medijan koncentracija na kraju 1. dana, 2. dana i 3. dana u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) prikazani su u tablici 9.

Tablica 9: Farmakokinetički parametri aprepitanta za trodnevni intravenski režim fosaprepitantom u pedijatrijskih bolesnika

Populacija	Trodnevna intravenska doza	AUC _{0-24 hr.} (ng*hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	C ₄₈ (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)
U dobi od 12 do 17 godina	115 mg, 80 mg, 80 mg	21172	2475	454	424	417
U dobi od 6 do < 12 godina	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25901	2719	518	438	418
U dobi od 2 do < 6 godina		20568	2335	336	248	232
U dobi od 6 mjeseci do < 2 godine		16979	1916	256	179	167

Kod jednodnevne intravenske primjene fosaprepitanta, simulirani medijan AUC_{0-24hr} aprepitanta s medijanom vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) 1. dana i medijanom koncentracije na kraju 1. dana, 2. dana i 3. dana u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do < 12 godina) i opaženom srednjom vrijednošću AUC_{0-24hr} s medijanom vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) 1. dana i srednjom vrijednošću koncentracije na kraju 1. dana, 2. dana i 3. dana u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 12 do 17 godina) prikazane su u tablici 10.

Tablica 10: Farmakokinetički parametri aprepitanta kod jednodnevnog intravenskog režima fosaprepitantom u pedijatrijskih bolesnika

Populacija	Jednodnevna intravenska doza	$AUC_{0-24 hr}$ (ng*hr/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
U dobi od 12 do 17 godina	150 mg	30400	3500	735	NZ	NZ
U dobi od 6 do < 12 godina	4 mg/kg	35766	3637	746	227	69,2
U dobi od 2 do < 6 godina		28655	3150	494	108	23,5
U dobi od 6 mjeseci do < 2 godine	5 mg/kg	30484	3191	522	112	24,4

NZ = nije zabilježeno

Populacijska farmakokinetička analiza aprepitanta u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) ukazuje na to da spol i rasa nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetiku aprepitanta.

Odnos između koncentracije i djelovanja lijeka

Ispitivanja pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET) primjenom obilježivača specifičnog za NK_1 receptore u zdravih mladića koji su primili jednokratnu intravensku dozu od 150 mg fosaprepitanta (N=8) pokazala su da je zaokupljenost NK_1 receptora u mozgu $\geq 100\%$ za T_{max} ili 24 sata, $\geq 97\%$ za 48 sati; te između 41% i 75% 120 sati nakon doziranja. Zaokupljenost NK_1 receptora u mozgu, u ovom ispitivanju, je dobro povezana s koncentracijom aprepitanta u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti (uključujući testove *in vitro*) te reproduktivne i razvojne toksičnosti intravenske primjene fosaprepitanta i peroralne primjene aprepitanta.

Kancerogeni potencijal u glodavaca ispitan je samo nakon peroralne primjene aprepitanta. Treba, međutim, istaknuti da je vrijednost istraživanja toksičnosti u glodavaca, kunića i majmuna, uključujući i reproduktivnu toksičnost, ograničena jer je sistemska izloženost fosaprepitantu i aprepitantu bila tek slična ili čak i niža od terapijske izloženosti u odraslih ljudi. U provedenim ispitivanjima sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza na psima, C_{max} fosaprepitanta bio je do 3 puta viši, a AUC aprepitanta 40 puta viši od kliničkih vrijednosti.

U ispitivanju toksičnosti u mladim pasa tretiranih fosaprepitantom postnatalno od 14. do 42. dana, u mužjaka je pri primjeni 6 mg/kg/dan zabilježena smanjena težina testisa te smanjena veličina Leydigovih stanica dok je u ženki pri primjeni 4 mg/kg/dan zabilježena povećana težina maternice, hipertrofija maternice i cerviksa, te edem vaginalnog tkiva. U ispitivanju toksičnosti u mladim štakora tretiranih aprepitantom postnatalno od 10. do 63. dana, zabilježeno je preuranjeno vaginalno otvaranje u ženki pri primjeni od 250 mg/kg dvaput na dan, te odgođeno odvajanje prepucija u mužjaka pri

primjeni od 10 mg/kg dvaput na dan. Nije bilo učinaka povezanih s liječenjem na parenje, plodnost ili embrionalno/fetalno preživljavanje, te nisu zabilježene patološke promjene na reproduktivnim organima. Nije bilo granica za klinički značajnu izloženost aprepitantu. Za kratkotrajno liječenje, malo je vjerojatno da su ovi nalazi klinički značajni.

Fosaprepitant primijenjen kod laboratorijskih životinja u farmaceutskim oblicima koji nisu bili namijenjeni tržištu, uzrokovao je vaskularnu toksičnost i hemolizu pri koncentracijama nižim od 1 mg/ml naviše, ovisno o farmaceutskom obliku u kojem je primijenjen. Hemoliza je također utvrđena u ljudskim ispranim krvnim stanicama nakon primjene fosaprepitanta u oblicima koji nisu namijenjeni tržištu, i to pri koncentraciji fosaprepitanta od 2,3 mg/ml naviše, iako su testovi s ljudskom punom krvlju bili negativni. S farmaceutskim oblicima fosaprepitanta namijenjenima tržištu u koncentraciji do najviše 1 mg/ml nije utvrđena hemoliza u punoj ljudskoj krvi, odnosno ispranim ljudskim eritrocitima.

U kunića je fosaprepitant nakon paravenske, supkutane i intramuskularne primjene uzrokovao prolaznu lokalnu akutnu upalu. Na kraju razdoblja praćenja (8 dana nakon posljednje doze), blaga lokalna subakutna upala zabilježena je nakon paravenske i intramuskularne primjene; također je nakon intramuskularne primjene lijeka zabilježena umjerena fokalna mišićna degeneracija/nekroza s regeneracijom mišića.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dinatrijev edetat (E386)
polisorbat 80 (E433)
laktoza, bezvodna
natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH) i/ili
kloridna kiselina, razrijeđena (E507) (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

IVEMEND je inkompatibilan sa svim otopinama koje sadrže dvovalentne katione (npr. Ca^{2+} , Mg^{2+}), što uključuje i Hartmanovu otopinu i Ringerovu otopinu sa laktatom. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, dokazana kemijsko fizikalna stabilnost lijeka u primjeni iznosi 24 sata pri 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba odmah primijeniti. Ne primijeni li se odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika. To obično ne smije biti dulje od 24 sata pri 2°C do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna staklena bočica (staklo tip 1) od 10 ml s klorobutilnim ili bromobutilnim gumenim čepom, aluminijskim prstenom i sivom plastičnom *flip-off* kapicom.

Veličine pakiranja: 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

IVEMEND se prije primjene mora rekonstituirati, a zatim i razrijediti.

Priprema lijeka IVEMEND 150 mg za intravensku primjenu:

1. U bočicu injekcijom ubrizgajte 5 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju. Pazite da 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijeva klorida za injekciju dodajete niz stijenku bočice kako se ne bi pjenila. Kružnim pokretima nježno zavrtite bočicu. Nemojte tresti bočicu niti naglo ubrizgati 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijeva klorida za injekciju.
2. Pripremite vrećicu za infuziju sa **145 ml** 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju (npr. tako što ćete iz infuzijske vrećice sa 250 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju izvući 105 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju).
3. Izvucite cijeli volumen otopine iz bočice i prenesite ga u vrećicu za infuziju od 145 ml koja sadrži 0,9% -tnu (9 mg/ml) otopinu natrijeva klorida za injekciju, **kako biste dobili ukupni volumen od 150 ml i konačnu koncentraciju od 1 mg/ml**. Nježno 2-3 puta preokrenite vrećicu.
4. Odredite volumen koji će se primijeniti iz ove pripremljene vrećice za infuziju na temelju preporučene doze (vidjeti dio 4.2).

Odrasli

Primjenjuje se cjelokupni volumen pripremljene vrećice za infuziju (150 ml).

Pedijatrijski bolesnici

U bolesnika u dobi od 12 godina i starijih, volumen koji će se primijeniti izračunava se na sljedeći način:

- volumen koji će se primijeniti (ml) jednak je preporučenoj dozi (mg)

U bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina, volumen koji će se primijeniti izračunava se na sljedeći način:

- volumen koji će se primijeniti (ml) = preporučena doza (mg/kg) x tjelesna težina (kg)
 - **Napomena: Maksimalne doze ne smiju se prekoračiti (vidjeti dio 4.2).**

5. Ako je potrebno, za volumene manje od 150 ml, izračunati volumen može se prije primjene infuzijom prenijeti u vrećicu ili štrcaljku odgovarajuće veličine.

Rekonstituirana otopina izgledom mora biti jednaka otapalu.

Rekonstituirani i razrijeđeni lijek treba dobro pregledati prije primjene da ne sadrži čestice i da nije došlo do promjene boje.

Preostalu otopinu ili otpadni materijal bacite. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek se ne smije rekonstituirati niti miješati s otopinama za koje nije utvrđena fizikalna i kemijska kompatibilnost (vidjeti dio 6.2).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. siječnja 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. studenoga 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39,
2031 BN Haarlem
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KARTONSKA KUTIJA 150 mg****1. NAZIV LIJEKA**

IVEMEND 150 mg prašak za otopinu za infuziju
fosaprepitant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 150 mg fosaprepitanta u obliku fosaprepitandimeglumina, što odgovara 130,5 mg aprepitanta. Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, 1 ml otopine sadrži 1 mg fosaprepitanta (1 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Dinatrijev edetat, polisorbit 80, laktoza, bezvodna, natrijev hidroksid i/ili kloridna kiselina, razrijeđena (za podešavanje pH)

Za dodatne informacije pročitati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak za otopinu za infuziju
1 bočica
10 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za jednokratnu primjenu.
Nije potrebna primjena peroralnog aprepitanta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja: 24 sata na 25°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

IVEMEND 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE 150 mg

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

IVEMEND 150 mg prašak za otopinu za infuziju
fosaprepitant
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

IVEMEND 150 mg prašak za otopinu za infuziju fosaprepitant

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je IVEMEND i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IVEMEND
3. Kako primjenjivati IVEMEND
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IVEMEND
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je IVEMEND i za što se koristi

IVEMEND sadrži djelatnu tvar fosaprepitant, koji se u organizmu pretvara u aprepitant. Pripada skupini lijekova nazvanih „antagonisti neurokinin 1 (NK₁) receptora“. Mozak ima određeno područje koje kontrolira mučninu i povraćanje. IVEMEND djeluje tako da blokira signale koji odlaze u to područje mozga, čime smanjuje mučninu i povraćanje. IVEMEND se koristi u odraslih bolesnika, adolescenata i djece u dobi od 6 mjeseci ili starije **zajedno s drugim lijekovima** za sprječavanje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (liječenje raka) koja je jaki ili umjereni okidač mučnine i povraćanja.

2. Što trebate znati prije nego počnete primjenjivati IVEMEND

Nemojte primjenjivati IVEMEND

- ako ste alergični na fosaprepitant, aprepitant, polisorbit 80 ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- s lijekovima koji sadrže pimozyd (za liječenje psihijatrijskih bolesti), terfenadin i astemizol (za peludnu hunjavicu i druge alergijske tegobe) te cisaprid (za poremećaje probavnog sustava). Obavijestite svog liječnika ako uzimate ove lijekove jer je potrebno prilagoditi liječenje prije nego što počnete uzimati IVEMEND.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite IVEMEND.

Prije liječenja ovim lijekom recite svom liječniku ako imate bolest jetre jer je jetra vrlo važna za razgradnju lijeka u tijelu. Vaš liječnik će zbog toga možda morati pratiti stanje Vaše jetre.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati IVEMEND djeci mlađoj od 6 mjeseci ili djeci tjelesne težine manje od 6 kg jer nije ispitan u ovoj populaciji.

Drugi lijekovi i IVEMEND

IVEMEND može utjecati na djelovanje drugih lijekova i u vrijeme i nakon liječenja. Neki se lijekovi ne smiju uzimati s lijekom IVEMEND (npr. pimozid, terfenadin, astemizol i cisaprid), ili je potrebno prilagoditi njihovu dozu (također vidjeti dio „Nemojte uzimati IVEMEND“).

Djelovanje lijeka IVEMEND ili drugih lijekova može se promijeniti ako uzimate IVEMEND zajedno s drugim lijekovima, uključujući sljedeće lijekove. Obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- sredstva za kontrolu začeća, uključujući kontracepcijske tablete, hormonske flastere za kožu, implantate i neke maternične uloške koji oslobađaju hormone te mogu imati slabije djelovanje kad se uzimaju zajedno s lijekom IVEMEND. Treba koristiti druge ili dodatne nehormonske metode kontracepcije za vrijeme i do dva mjeseca nakon primjene lijeka IVEMEND,
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus (imunosupresivi),
- alfentanil, fentanil (za liječenje boli),
- kinidin (za liječenje nepravilnog ritma srca),
- irinotekan, etopozid, vinorelbin, ifosfamid (za liječenje raka),
- lijekove koji sadrže derivate ergot alkaloida poput ergotamina i diergotamina (za liječenje migrene),
- varfarin, acenokumarol (za sprječavanje zgrušavanja krvi; možda će biti potrebne krvne pretrage),
- rifampicin, klaritromicin, telitromicin (antibiotici za liječenje infekcija),
- fenitoin (za liječenje konvulzija),
- karbamazepin (za liječenje depresije i epilepsije),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (lijekovi za smirenje ili spavanje),
- gospinu travu (biljni lijek za liječenje depresije),
- inhibitore proteaze (za liječenje HIV infekcije),
- ketokonazol, osim šampona (primjenjuje se u liječenju Cushingovog sindroma – kada se u tijelu stvara previše kortizola),
- itrakonazol, vorikonazol, posakonazol (za liječenje gljivičnih infekcija),
- nefazodon (za liječenje depresije),
- diltiazem (za liječenje visokog krvnog tlaka),
- kortikosteroide (poput deksametazona),
- lijekove protiv tjeskobe (poput alprazolama),
- tolbutamid (za liječenje šećerne bolesti).

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i biljne lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ovaj lijek se ne smije uzimati u trudnoći, osim ako je to nužno. Ako ste trudni ili dojite, mogli biste biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Za informacije o kontroli začeća, vidjeti dio „Drugi lijekovi i IVEMEND“.

Nije poznato izlučuje li se IVEMEND u majčino mlijeko; stoga se ne preporučuje dojiti dok primete ovaj lijek. Važno je da prije početka liječenja ovim lijekom obavijestite liječnika ako dojite ili namjeravate dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Treba imati na umu da IVEMEND u nekih ljudi izaziva omaglicu i pospanost. Ako osjetite omaglicu ili pospanost nakon što primete ovaj lijek, izbjegavajte upravljanje vozilima i rad sa strojevima (vidjeti dio „Moguće nuspojave“).

IVEMEND sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati IVEMEND

U odraslih (u dobi od 18 godina i starijih), preporučena doza lijeka IVEMEND je 150 mg fosaprepitanta 1. dana (dan kemoterapije).

U djece i adolescenata (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina), preporučena doza lijeka IVEMEND temelji se na dobi i tjelesnoj težini bolesnika. Ovisno o kemoterapijskom liječenju, IVEMEND se može davati na dva načina:

IVEMEND se daje samo 1. dana (jednodnevna kemoterapija)

IVEMEND se daje 1., 2. i 3. dana (jednodnevna ili višednevna kemoterapija)

- umjesto lijeka IVEMEND mogu se propisati peroralni pripravci aprepitanta 2. i 3. dana.

Prije uporabe prašak treba pripremiti za primjenu i razrijediti. Otopinu za infuziju dati će Vam zdravstveni radnik, liječnik ili medicinska sestra, intravenskom infuzijom (dripom, tj. kap po kap) približno 30 minuta prije početka kemoterapije ako ste odrasla osoba ili 60-90 minuta prije početka kemoterapije u djece i adolescenata. Liječnik može tražiti da uzimate druge lijekove uključujući kortikosteroide (kao što je deksametazon) i „antagoniste 5-HT₃“ (kao što je ondanzetron) za sprečavanje mučnine i povraćanja. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati IVEMEND i odmah posjetite liječnika ako primjetite bilo koju od sljedećih nuspojava, koje bi mogle biti ozbiljne, i za koje ćete možda trebati hitnu medicinsku pomoć:

- koprivnjača, osip, svrbež, otežano disanje ili gutanje ili ozbiljan pad krvnog tlaka (učestalost nepoznata, ne može se procijeniti iz dostupnih podataka); ovo su znakovi ozbiljne alergijske reakcije.
- Reakcije na mjestu infuzije ili blizu mjesta infuzije. Najteže reakcije na mjestu infuzije pojavile su se prilikom primjene određene vrste kemoterapije koja može uzrokovati peckanje ili pojavu mjehurića na koži (vezikant) s nuspojavama koje uključuju bol, oticanje i crvenilo. Odumiranje kožnog tkiva (nekroza) javilo se u nekih osoba koje su primale ovu vrstu kemoterapije.

Ostale prijavljene nuspojave navedene su niže.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) su:

- zatvor, probavne smetnje,
- glavobolja,
- umor,
- gubitak apetita,
- štucanje,
- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) su:

- omaglica, pospanost,
- akne, svrbež,
- tjeskoba,
- podrigivanje, mučnina, povraćanje, žgaravica, bol u trbuhu, suha usta, vjetrovi,
- učestalo bolno mokrenje ili mokrenje uz osjećaj pečenja,
- slabost, opće loše osjećanje,
- crvenilo lica i kože, navale vrućine,
- brzi ili nepravilni otkucaji srca, povišen krvni tlak,
- vrućica s povećanim rizikom od infekcije, pad broja crvenih krvnih stanica,

- bol na mjestu infuzije, crvenilo na mjestu infuzije, svrbež na mjestu infuzije, upala vene na mjestu infuzije.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) su:

- poteškoće pri razmišljanju, nedostatak energije, promijenjeni osjet okusa,
- osjetljivost kože na sunce, prekomjerno znojenje, masna koža, ranice na koži, osip praćen svrbežom, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (rijetka ozbiljna kožna reakcija),
- euforija (izraženi osjećaj sreće), gubitak orijentacije,
- bakterijska infekcija, gljivična infekcija,
- teški zatvor, vrijed na želucu, upala tankog i debelog crijeva, afte u ustima, nadutost,
- često mokrenje, veća količina mokraće nego obično, prisutnost šećera ili krvi u mokraći
- osjećaj nelagode u prsnom košu, oticanje, promjene u načinu hoda,
- kašalj, cijeđenje sluzi iz nosa u grlo, nadraženo grlo, kihanje, upala grla,
- iscjedak i svrbež u oku,
- zujanje u uhu,
- grčevi u mišićima, mišićna slabost,
- prekomjerna žeđ,
- usporeni otkucaji srca, bolest srca i krvnih žila,
- pad broja bijelih krvnih stanica, niske razine natrija u krvi, gubitak tjelesne težine,
- otvrdnuće na mjestu infuzije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#) Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati IVEMEND

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Prve dvije znamenke odnose se na mjesec, a druge četiri na godinu.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Pripremljena i razrijeđena otopina stabilna je 24 sata na 25°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što IVEMEND sadrži

- Djelatna tvar je fosaprepitant. Jedna bočica sadrži 150 mg fosaprepitanta u obliku fosaprepitantdimeglumina. Nakon pripreme i razrijeđenja otopine, 1 ml otopine sadrži 1 mg fosaprepitanta (1 mg/ml).
- Drugi sastojci su: dinatrijev edetat (E386); polisorbit 80 (E433); laktoza, bezvodna; natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH) i/ili kloridna kiselina, razrijeđena (E507) (za podešavanje pH).

Kako IVEMEND izgleda i sadržaj pakiranja

IVEMEND je bijeli do bjelkasti prašak za otopinu za infuziju.

Prašak se nalazi u prozirnoj staklenoj bočici s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i sivom plastičnom *flip off* kapicom.

Jedna bočica sadrži 150 mg fosaprepitanta. Veličine pakiranja: 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za rekonstituciju i razrjeđivanje lijeka IVEMEND 150 mg:

1. U bočicu injekcijom ubrizgajte 5 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju. Pazite da 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijeva klorida za injekciju dodajete niz stijenku bočice

kako se ne bi pjenila. Kružnim pokretima nježno zavrtite bočicu. Nemojte tresti bočicu niti naglo ubrizgati 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijeva klorida za injekciju.

2. Pripremite vrećicu za infuziju sa **145 ml** 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju (npr. tako što ćete iz infuzijske vrećice sa 250 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju izvući 105 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju).
3. Izvucite cijeli volumen otopine iz bočice i prenesite ga u vrećicu za infuziju od 145 ml koja sadrži 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijeva klorida za injekciju, **kako biste dobili ukupni volumen od 150 ml i konačnu koncentraciju od 1 mg/ml**. Nježno 2-3 puta preokrenite vrećicu (vidjeti dio 3. „Kako primjenjivati IVEMEND“).
4. Odredite volumen koji će se primijeniti iz ove pripremljene vrećice za infuziju na temelju preporučene doze (pogledajte dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka).

Odrasli

Primjenjuje se cjelokupni volumen pripremljene vrećice za infuziju (150 ml).

Pedijatrijski bolesnici

U bolesnika u dobi od 12 godina i starijih, volumen koji će se primijeniti izračunava se na sljedeći način:

- volumen koji će se primijeniti (ml) jednak je preporučenoj dozi (mg)

U bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina, volumen koji će se primijeniti izračunava se na sljedeći način:

- volumen koji će se primijeniti (ml) = preporučena doza (mg/kg) x tjelesna težina (kg)
 - **Napomena: Maksimalne doze ne smiju se prekoračiti (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka).**

5. Ako je potrebno, za volumene manje od 150 ml, izračunati volumen može se prije primjene infuzijom prenijeti u vrećicu ili štrcaljku odgovarajuće veličine.

Rekonstituirana i razrijeđena konačna otopina stabilna je 24 sata na 25°C.

Lijekove za parenteralnu primjenu treba pregledati da ne sadrže vidljive čestice i da nije došlo do promjene boje prije primjene lijeka kad god to vrsta otopine i spremnik omogućavaju.

Rekonstituirana otopina izgledom mora biti jednaka otapalu.

Preostalu otopinu ili otpadni materijal bacite. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Lijek se ne smije rekonstituirati niti miješati s otopinama za koje nije utvrđena fizikalna i kemijska kompatibilnost (pogledajte dio 6.2 sažetka opisa svojstava lijeka).