

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IVEMEND 150 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur fosaprepitanta dimeglumīnu, kas ekvivalents 150 mg fosaprepitanta, kas atbilst 130,5 mg aprepitanta. Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 1 mg fosaprepitanta (1 mg/ml) (*fosaprepitant*) (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.
Balts vai gandrīz balts, amorfs pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Izteikti un mēreni emetogēnas vēža ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilakse pieaugušajiem un vismaz sešus mēnešus veciem pediatriskiem pacientiem.

IVEMEND 150 mg tiek izmantots kā daļa no kombinētās terapijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušajiem

Ieteicamā deva ir 150 mg, ko ievada **20-30 minūšu** infūzijas veidā 1. dienā aptuveni 30 minūtes pirms ķīmijterapijas (skatīt 6.6. apakšpunktu). IVEMEND ievadīšana jāaskaņo ar kortikosteroīdu un 5-HT₃ agonistu lietošanu, kā tas norādīts sekojošajās tabulās.

Emetogēnas pretvēža ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas novēršanai tiek ieteikta šāda terapijas shēma:

1. tabula: Vienu vai vairākas dienas izmantojamo izteikti emetogēnas ķīmijterapijas shēmu izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei ieteicamās devas pieaugušajiem

	1. diena	2. diena	3. diena	4. diena
IVEMEND	150 mg intravenozi	nelieto	nelieto	nelieto
Deksametazons	12 mg perorāli	8 mg perorāli	8 mg perorāli divas reizes dienā	8 mg perorāli divas reizes dienā
5-HT ₃ antagonisti	5-HT ₃ antagonistu standartdeva. Informāciju par atbilstošām devām skatīt konkrētā 5-HT ₃ antagonista zāļu aprakstā	nelieto	nelieto	nelieto

Deksametazons 1. dienā jālieto 30 minūtes pirms ķīmijterapijas un no 2. līdz 4. dienai no rīta. Deksametazons jālieto vakarā 3. un 4. dienā. Deksametazona devas norādītas, ņemot vērā aktīvo vielu savstarpējo mijiedarbību.

2. tabula: Vienu vai vairākas dienas izmantojamo vidēji emetogēnas ķīmijterapijas shēmu izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei ieteicamās devas pieaugušajiem

	1. diena
IVEMEND	150 mg intravenozi
Deksametazons	12 mg perorāli
5-HT ₃ antagonisti	5-HT ₃ antagonistu standartdeva. Informāciju par atbilstošām devām skatīt konkrētā 5-HT ₃ antagonista zāļu aprakstā

Deksametazons 1. dienā jālieto 30 minūtes pirms ķīmijterapijas. Deksametazona devas norādītas, ņemot vērā aktīvo vielu savstarpējo mijiedarbību.

Pediātriskā populācija

Vismaz sešus mēnešus veciem pediātriskiem pacientiem ar ķermeņa masu, kas nav mazāka par 6 kg Vienlaikus ar 5-HT₃ antagonistu lietojamo IVEMEND ieteicamo profilaktisko devu shēma (kopā ar kortikosteroīdu vai bez tā), lai nepieļautu sliktu dūšu un vemšanu, ko izraisa vienu vai vairākas dienas ilga ļoti izteikti emetogēna ķīmijterapija (*Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC*) vai mēreni izteikti emetogēna ķīmijterapija (*Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC*), ir parādīta 3. tabulā. Vienu dienu ilga ķīmijterapija ietver *HEC* vai *MEC* shēmas, kas tiek izmantotas tikai vienas dienas laikā. Vairākas dienas ilga ķīmijterapija ietver *HEC* vai *MEC* shēmas, kas tiek izmantotas vismaz divu dienu laikā.

Vienu dienu ilgas ķīmijterapijas laikā izmantojamā alternatīvā devu shēma ir parādīta 4. tabulā.

Devas vienas vai vairāku dienu ilgas ķīmijterapijas shēmās

Pediātriskiem pacientiem, kuri vienu vai vairākas dienas saņem *HEC* vai *MEC* shēmas, IVEMEND 1., 2. un 3. dienā jāievada pa centrālā vēnā ievietotu katetru. EMEND kapsulas vai iekšķīgi lietojamo

suspensiju 2. un 3. dienā var lietot IVEMEND vietā kā parādīts 3. tabulā. Atbilstošos norādījumus par EMEND kapsulu vai iekšķīgi lietojamās suspensijas devām skatīt EMEND kapsulu vai iekšķīgi lietojamās suspensijas zāļu aprakstos (ZA).

3 tabula: Vienu vai vairākas dienas izmantojamo HEC vai MEC shēmu izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei ieteicamās devas pediatriem pacientiem

	Populācija	1. diena	2. diena	3. diena
IVEMEND*	Pediatriem pacientiem no 12 gadu vecuma	115 mg intravenozi	80 mg intravenozi VAI 80 mg perorāli (EMEND kapsulas)	80 mg intravenozi VAI 80 mg perorāli (EMEND kapsulas)
	Sešus mēnešus līdz 12 gadus veciem pediatriem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 6 kg	3 mg/kg intravenozi Maksimālā deva ir 115 mg	2 mg/kg intravenozi VAI 2 mg/kg perorāli (EMEND iekšķīgi lietojamā suspensija) Maksimālā deva ir 80 mg	2 mg/kg intravenozi VAI 2 mg/kg perorāli (EMEND iekšķīgi lietojamā suspensija) Maksimālā deva ir 80 mg
Deksametazons**	Visiem pediatriem pacientiem	Ja vienlaikus tiek lietots kortikosteroīds, piemēram, deksametazons, 1.-4. dienā jāievada 50 % no kortikosteroīda ieteicamās devas		
5-HT ₃ antagonists	Visiem pediatriem pacientiem	Ieteicamo izvēlētā 5-HT ₃ antagonista devu skatīt informācijā par tā nozīmēšanu		

* Vismaz 12 gadus veciem pediatriem pacientiem IVEMEND intravenozi jāievada 30 minūšu laikā, un infūzija jāpabeidz aptuveni 30 minūtes pirms ķīmijterapijas. 12 gadu vecumu nesasnējušiem pediatriem pacientiem IVEMEND intravenozi jāievada 60 minūšu laikā, un infūzija jāpabeidz aptuveni 30 minūtes pirms ķīmijterapijas.

** **Deksametazons** jāievada 1. dienā 30 minūtes pirms ķīmijterapijas.

Citas devas, kad tiek izmantota vienu dienu ilga ķīmijterapijas shēma

Pediatriem pacientiem, kuri vienu dienu saņem HEC vai MEC shēmas, IVEMEND 1. dienā var ievadīt pa centrālā vēnā ievietotu katetru.

4. tabula: Vienu dienu izmantojamo HEC vai MEC shēmu izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei ieteicamās alternatīvās devas pediatriskiem pacientiem

	Populācija	1. diena
IVEMEND*	Pediatriskiem pacientiem no 12 gadu vecuma	150 mg intravenozi
	2 līdz 12 gadus veciem pediatriskiem pacientiem	4 mg/kg intravenozi Maksimālā deva ir 150 mg
	Sešus mēnešus līdz 2 gadus veciem pediatriskiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 6 kg	5 mg/kg intravenozi Maksimālā deva ir 150 mg
Deksametazons**	Visiem pediatriskiem pacientiem	Ja vienlaikus tiek lietots kortikosteroīds, piemēram, deksametazons, 1.–2. dienā jāievada 50 % no kortikosteroīda ieteicamās devas
5-HT ₃ antagonists	Visiem pediatriskiem pacientiem	Ieteicamo izvēlētā 5-HT ₃ antagonista devu skatīt informācijā par tā nozīmēšanu

* Vismaz 12 gadus veciem pediatriskiem pacientiem IVEMEND intravenozi jāievada 30 minūšu laikā, un infūzija jāpabeidz aptuveni 30 minūtes pirms ķīmijterapijas. 12 gadu vecumu nesasnējušiem pediatriskiem pacientiem IVEMEND intravenozi jāievada 60 minūšu laikā, un infūzija jāpabeidz aptuveni 30 minūtes pirms ķīmijterapijas.

** **Deksametazons** jāievada 1. dienā 30 minūtes pirms ķīmijterapijas.

IVEMEND lietošanas drošums un efektivitāte zīdaiņiem līdz sešu mēnešu vecumam nav noteikta. Dati nav pieejami.

Vispārīga informācija

Par citu kortikosteroīdu un 5-HT₃ antagonistu vienlaikus lietošanas efektivitāti dati ir ierobežoti. Papildus informāciju par lietošanu kopā ar kortikosteroīdiem skatīt 4.5. apakšpunktā.

Informāciju par lietošanu kopā ar 5-HT₃ antagonistu zālēm skatīt zāļu aprakstā.

Īpašas pacientu grupas

Vecāki pacienti (≥ 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dzimums

Devu nav jāpielāgo atbilstoši pacienta dzimumam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devu nav jāpielāgo pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā, kuriem veic hemodialīzi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vieglā pakāpē deva nav jāpielāgo. Ir ierobežoti dati par lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un nav pieejami dati par lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

IVEMEND 150 mg jāievada intravenozi un to nedrīkst ievadīt muskulī vai zem ādas. Intravenozo ievadīšanu pieaugušajiem vislabāk veikt nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā 20–30 minūšu laikā. Pediatriem pacientiem no sešu mēnešu vecuma intravenoza ievadīšana ir ieteicama, izmantojot centrālā vēnā ievietotu katetru, un vismaz 12 gadus veciem pacientiem šīs zāles jāievada 30 minūšu laikā, bet pacientiem līdz 12 gadu vecumam tās jāievada 60 minūšu laikā (skatīt 6.6. apakšpunktu). IVEMEND nedrīkst ievadīt bolusinjekcijas veidā vai kā neatšķaidītu šķīdumu.

Ieteikumus par zāļu šķīdināšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai polisorbātu 80, un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaikus ar pimoziīdu, terfenadīnu, astemizolu vai cisaprīdu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem

Ir ierobežoti dati par lietošanu pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem un nav datu par lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Šādiem pacientiem IVEMEND jāordinē piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CYP3A4 mijiedarbība

IVEMEND piesardzīgi jāordinē pacientiem, kas vienlaikus lieto iekšķīgi lietojamas aktīvās vielas, kuras galvenokārt tiek metabolizētas ar CYP3A4, un ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms, everolīms, alfentanils, melnā rudzu grauda alkoloīdu atvasinājumi, fentanils un hinidīns (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pie tam, ar īpašu piesardzību jāapsver lietošana kopā ar irinotekānu, jo šīs kombinācijas rezultātā var palielināties toksicitāte.

Lietošana kopā ar varfarīnu (CYP2C9 substrātu)

Pacientiem, kuri saņem pastāvīgu varfarīna terapiju, starptautiskais standartizētais koeficients (INR - *International Normalised Ratio*) rūpīgi jākontrolē 14 dienas pēc fosaprepitanta lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kopā ar hormonālajiem kontracepcijas līdzekļiem

Var būt samazināta hormonālo kontraceptīvo līdzekļu efektivitāte aprepitanta lietošanas laikā, un vēl 28 dienas pēc tā lietošanas. Ārstēšanas laikā ar fosaprepitantu vai aprepitantu un 2 mēnešus pēc pēdējās aprepitanta devas ir jāizmanto alternatīva nehormonāla papildus kontracepcijas metode (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakcijas

Fosaprepitanta infūzijas laikā vai drīz pēc tās ir notikušas ātrā tipa paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā pietvīkums, eritēma un aizdusa un anafilakse/anafilaktiskais šoks. Šīs paaugstinātas jutības reakcijas parasti izzuda pēc infūzijas pārtraukšanas un atbilstošas terapijas. Pacientiem, kuriem novēro paaugstinātas jutības reakcijas, infūzijas atsākt nav ieteicams.

Reakcijas ievadīšanas vietā

Ir ziņots par reakcijām infūzijas vietā (IVR), lietojot IVEMEND (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ziņots par smagiem IVR gadījumiem, tostarp tromboflebītu un vaskulītu, lietojot vienlaikus ar vezikantu (piemēram, antraciklīnu bāzes) ķīmijterapiju, īpaši, ja tas saistīts ar ekstravazāciju. Dažiem pacientiem ar vienlaicīgu vezikantu ķīmijterapiju ziņots arī par nekrozi. Ievadot lielākas devas, ir novērota mērena tromboze injekcijas vietā.

IVEMEND nedrīkst ievadīt bolus injekciju veidā, bet tas vienmēr jāatšķaida un jāievada lēnas intravenozas infūzijas veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu). IVEMEND nedrīkst ievadīt muskulī vai zem ādas (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja parādās vietējā kairinājuma pazīmes vai simptomi, injekcija vai infūzija jāpārtrauc un tā jāturpina citā vēnā.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ja fosaprepitantu ievada intravenozi, tas strauji pārvēršas par aprepitantu.

Fosaprepitants 150 mg, ja to ievada kā reizes devu, ir vājš CYP3A4 inhibitors. Šķiet, ka fosaprepitantam nav mijiedarbības ar P-glikoproteīnu transportieriem, kā to pierāda mijiedarbības trūkums starp iekšķīgi lietojamo aprepitantu un digoksīnu. Ir sagaidāms, ka fosaprepitants varētu izraisīt mazāku vai ne tik lielu CYP2C9, CYP3A4 indukciju un glikuronidāciju kā to izraisa perorāli lietojamais aprepitants. Nav datu par ietekmi uz CYP2C8 un CYP2C19.

Pēc intravenozas fosaprepitanta ievadīšanas tas var mijiedarboties ar citām zālēm, kuru aktīvās vielas mijiedarbojas ar perorāli lietotu aprepitantu. Paredzams, ka iespējamā mijiedarbība ar vairākas dienas izmantojamajām fosaprepitanta shēmām nebūs intensīvāka par perorāli lietojamā aprepitanta shēmām, tādēļ ieteikumi par IVEMEND un citu zāļu vienlaicīgu lietošanu pediatrikiem pacientiem pamatojas uz datiem, kas fosaprepitanta un aprepitanta pētījumos ir iegūti par pieaugušajiem. Ja tiek izmantotas kombinētas IVEMEND un EMEND shēmas, skatīt EMEND kapsulu vai iekšķīgi lietojamās suspensijas zāļu apraksta (ZA) 4.5. apakšpunktu.

Tālāk sniegtā informācija ir iegūta pētījumos par perorālu aprepitanta lietošanu un pētījumos par vienreizēju fosaprepitanta devu lietošanu kombinācijā ar deksametazonu, midazolāmu vai diltiazemu.

Aprepitanta iedarbība uz citu aktīvo vielu farmakokinētiku

CYP3A4 inhibīcija

Tā kā fosaprepitants 150 mg reizes devā ir vājš CYP3A4 inhibitors, tas var izraisīt īslaicīgu vienlaikus lietotu aktīvo vielu, kas tiek metabolizētas ar CYP3A4, plazmas koncentrācijas palielināšanos. CYP3A4 substrāta kopējā iedarbība var palielināties līdz 2 reizēm 1. un 2. dienā, ja to lieto kopā ar fosaprepitanta 150 mg reizes devu. Fosaprepitantu nedrīkst lietot kopā ar pimoziīdu, terfenadīnu, astemizolu vai cisapriīdu. Fosaprepitanta CYP3A4 inhibīcijas rezultātā var palielināties šo aktīvo vielu koncentrācija plazmā, kas, iespējams, var izraisīt dzīvībai bīstamas nopietnas reakcijas (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība vienlaikus ordinējot fosaprepitantu un iekšķīgi lietojamas aktīvās vielas, kuras galvenokārt tiek metabolizētas ar CYP3A4, un ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms, everolīms, alfentanils, dihidroergotamīns, ergotamīns, fentanils un hinidīns (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kortikosteroīdi

Deksametazons: iekšķīgi lietotā deksametazona deva jāsamazina par aptuveni 50 %, ja tas tiek lietots vienlaikus ar fosaprepitantu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Fosaprepitants 150 mg, ja tā reizes devu intravenozi ievadīja 1. dienā, palielināja CYP3A4 substrāta deksametazona AUC_{0-24h} 1., 2. un 3. dienā par attiecīgi 100, 86 un 18 %, ja 1. 2. un 3. dienā vienlaikus perorāli lietoja 8 mg deksametazona reizes devas.

Ķīmijterapijas līdzekļi

Nav veikti fosaprepitanta 150 mg un ķīmijterapijas līdzekļu mijiedarbības pētījumi, tomēr dati no pētījumiem ar perorālo aprepitantu un docetakselu un vinorelbīnu liecina, ka nav sagaidāma IVEMEND 150 mg klīniski nozīmīga mijiedarbība ar intravenozi ievadītu docetakselu un vinorelbīnu. Nevar izslēgt mijiedarbību ar perorāli lietojamiem ķīmijterapijas līdzekļiem, kas primāri vai daļēji tiek metabolizēti ar CYP3A4 (piemēram, etopozīds, vinorelbīns). Lietojot zāles, kas primāri vai daļēji tiek metabolizētas ar CYP3A4, jāievēro piesardzība un varētu būt nepieciešama pacientu papildus

novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā tika novērota neirotoksicitāte, iespējama ifosfamīda blakusparādība, lietojot vienlaicīgi aprepitantu un ifosfamīdu.

Imūnsupresanti

Pēc 150 mg fosaprepitanta reizes devas ievadīšanas ir sagaidāma īslaicīga ar CYP3A4 metabolizēto imūnsupresantu (piemēram, ciklosporīna, takrolīma, everolīma un sirolīma) iedarbības mērena paaugstināšanās divas dienas, kam iespējams seko iedarbības neliela samazināšanās. Ņemot vērā īso iedarbības laiku, neiesaka samazināt imūnsupresantu devu IVEMEND lietošanas un nākamajā dienā.

Midazolāms

Fosaprepitanta 150 mg intravenoza reizes deva 1. dienā par 77 % palielināja midazolāma AUC_{0-∞} 1. dienā un neietekmēja to 4. dienā, ja midazolāma 2 mg reizes devu vienlaikus lietoja 1. un 4. dienā. Fosaprepitants 150 mg reizes devā 1. dienā ir vājš CYP3A4 inhibitors un tam nenovēro ne CYP3A4 inhibīciju, ne indukciju 4. dienā. Jāņem vērā tas, ka var palielināties midazolāma vai citu benzodiazepīnu (alprazolāma, triazolāma), kas tiek metabolizēti ar CYP3A4, plazmas koncentrācija, ja šīs zāles lieto vienlaikus ar IVEMEND.

Diltiazēms

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar fosaprepitantu 150 mg un diltiazēmu; tomēr jāņem vērā tālāk aprakstītie pētījuma rezultāti ar 100 mg fosaprepitanta, ja IVEMEND 150 mg lieto kopā ar diltiazēmu. Pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu hipertensiju 100 mg fosaprepitanta infūzija 15 minūšu laikā vienlaikus ar diltiazēmu 120 mg 3 reizes dienā palielināja diltiazēma AUC 1,4 reizes un nedaudz, bet klīniski nozīmīgi, pazemināja asinsspiedienu, bet klīniski nozīmīgi neizmainīja sirds ritmu vai PR intervālu.

Indukcija

Fosaprepitanta 150 mg reizes deva neizraisīja CYP3A4 indukciju 1. un 4. dienā midazolāma mijiedarbības pētījumos. Ir sagaidāms, ka IVEMEND varētu izraisīt mazāku vai nepārsniegt CYP2C9, CYP3A4 indukciju un glikuronidāciju, ko novēroja ar perorāli lietojamā aprepitanta 3 dienu lietošanas shēmu, kad pārejošu indukciju ar maksimālo efektu 6.-8. dienā novēro pēc pirmās aprepitanta devas. Pēc perorāli lietojamā aprepitanta 3 dienu shēmas CYP2C9 substrātu AUC samazinājās par aptuveni 30-35 % un aptuveni par 64 % samazinājās etinilestradiola līdzsvara koncentrācija. Nav datu par ietekmi uz CYP2C8 un CYP2C19. Jāievēro piesardzība, ja vienlaikus ar IVEMEND ordinē varfarīnu, acenokumarolu, tolbutamīdu, fenitoīnu vai citas aktīvās vielas, kas, kā zināms, metabolizējas ar CYP2C9.

Varfarīns

Pacientiem, kuri saņem pastāvīgu varfarīna terapiju, rūpīgi jākontrolē protrombīna laiks (INR) IVEMEND terapijas laikā un 14 dienas pēc tā lietošanas ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas novēršanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Fosaprepitanta lietošanas laikā un 28 dienas pēc tam var būt samazināta hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte. Fosaprepitanta lietošanas laikā un 2 mēnešus pēc lietošanas jāizmanto alternatīva nehormonāla papildus kontracepcijas metode.

5-HT₃ antagonisti

Nav veikti fosaprepitanta 150 mg un 5-HT₃ antagonistu mijiedarbības pētījumi; tomēr klīniskajos mijiedarbības pētījumos perorāli lietojamais aprepitants neuzrādīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz ondansetrona, granisetrona vai hidrodolasetrona (dolasetrona aktīvā metabolīta) farmakokinētiku. Tāpēc nav pierādījumu par IVEMEND 150 mg un 5-HT₃ antagonistu mijiedarbību.

Citu vielu ietekme uz aprepitanta farmakokinētiku, ko izraisa fosaprepitanta 150 mg ievadīšana

Uzmanīgi jārikojas, vienlaikus ordinējot fosaprepitantu ar aktīvām vielām, kas inhibē CYP3A4 aktivitāti (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, klaritromicīnu, telitromicīnu, nefazodonu un proteāžu inhibitorus), jo sagaidāms, ka vienlaikus lietošana vairākkārt

palielinās aprepitanta koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ketokonazols palielina perorālā aprepitanta terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 3 reizes.

Jāizvairās vienlaikus lietot fosaprepitantu un aktīvās vielas, kas spēcīgi inducē CYP3A4 aktivitāti (piemēram, rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls), jo lietošanas rezultātā samazinās aprepitanta plazmas koncentrācija, kas var samazināt aprepitanta efektivitāti. Neiesaka vienlaikus lietot fosaprepitantu un augu izcelsmes zāles, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*). Rifampicīns samazina perorālā aprepitanta terminālo eliminācijas pusperiodu par 68 %.

Diltiazēms

Nav veikti mijiedarbības pētījumi ar fosaprepitantu 150 mg un diltiazēmu; tomēr jāņem vērā tālāk aprakstītie pētījuma rezultāti ar 100 mg fosaprepitanta, ja IVEMEND 150 mg lieto kopā ar diltiazēmu. 100 mg fosaprepitanta infūzija 15 minūšu laikā vienlaikus ar 120 mg diltiazēma 3 reizes dienā palielināja aprepitanta AUC 1,5 reizes. Šai iedarbībai nebija būtiskas klīniskas nozīmes.

Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Fosaprepitanta vai aprepitanta iekšķīgās lietošanas laikā un 28 dienas pēc tam var būt samazināta hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte. Fosaprepitanta un iekšķīgi lietojamā aprepitanta lietošanas laikā un 2 mēnešus pēc pēdējās aprepitanta devas lietošanas jāizmanto alternatīva nehormonāla papildus kontracepcijas metode (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Klīniskie dati par fosaprepitanta un aprepitanta ietekmi uz grūtniecēm nav pieejami. Fosaprepitanta un aprepitanta iespējamā reproduktīvā toksicitāte nav pilnībā noskaidrota, jo pētījumos ar dzīvniekiem netika izmantotas devas, kas pārsniedza terapeitiskās devas cilvēkiem. Šajos pētījumos netika pierādīta tieša vai netieša kaitīga iedarbība uz grūtniecības norisi, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav informācijas par iespējamo ietekmi uz reprodukcijas funkcijām sakarā ar neirokinīna regulācijas pārmaiņām. IVEMEND grūtniecības laikā lietot nedrīkst, ja vien nav nepārprotamas nepieciešamības.

Barošana ar krūti

Pēc fosaprepitanta ievadīšanas intravenozi, kā arī aprepitanta ievadīšanas iekšķīgi žurkām laktācijas periodā aprepitants izdalās pienā. Nav zināms vai aprepitants izdalās mātes pienā cilvēkam. Tāpēc ārstēšanas laikā ar IVEMEND nerekomendē bērnu barot ar krūti.

Fertilitāte

Iespējamā fosaprepitanta un aprepitanta ietekme uz fertilitāti nav pilnībā noskaidrota, jo pētījumos ar dzīvniekiem nav iespējams sasniegt devu līmeni, kas pārsniegtu iedarbības līmeni cilvēkiem. Veiktie fertilitātes pētījumi neliecināja par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz pārošanos, fertilitāti, embrionālo/augļa attīstību vai spermatozoīdu daudzumu un kustīgumu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

IVEMEND var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc IVEMEND lietošanas var rasties reibonis un nogurums (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Klīniskajos pētījumos dažādas fosaprepitanta zāļu formas tika ievadītas kopumā 2 687 pieaugušajiem, tai skaitā 371 veseliem cilvēkiem un 2 084 pacientiem un 199 pediātriskiem pacientiem un

pusaudžiem ar ķīmijterapijas izraisītu sliktu dūšu un vemšanu. Tā kā fosaprepitants pārveidojas par aprepitantu, ir sagaidāms, ka ar aprepitanta lietošanu saistītās blakusparādības novēros arī lietojot fosaprepitantu. Aprepitanta lietošanas drošuma profils tika novērtēts aptuveni 6 500 pieaugušajiem un 184 pediatriskiem pacientiem un pusaudžiem.

Iekšķīgi lietojamais aprepitants

Visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem, kuri saņēma HEC un par ko biežāk tika ziņots pēc aprepitanta terapijas, salīdzinot ar standarta terapiju, bija žagas (4,6 % un 2,9 %), alanīna aminotransferāzes (AlAT) pieaugums (2,8 % un 1,1 %), dispepsija (2,6 % un 2,0 %), aizcietējums (2,4 % un 2,0 %), galvassāpes (2,0 % un 1,8 %) un samazināta apetīte (2,0 % un 0,5 %). Visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība pacientiem, kuri saņēma MEC, un par ko biežāk tika ziņots pēc aprepitanta terapijas, salīdzinot ar standarta terapiju, bija nogurums (1,4 % un 0,9 %).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, kas ar aprepitantu ārstētajiem pediatriskiem pacientiem ir novērotas biežāk nekā pēc kontroles shēmas izmantošanas, saņemot emetogēnu pretvēža ķīmijterapiju, ir bijušas žagas (3,3 salīdzinot ar 0,0 % gadījumu) un karstuma viļņi (1,1 salīdzinot ar 0,0 % gadījumu).

Blakusparādību apkopojums tabulā – aprepitants

Saskaņā ar HEC un MEC shēmu izmantošanas pētījumu apvienoto rezultātu analīzes rezultātiem tālākminētās nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem vai pediatriskiem pacientiem pēc perorālas aprepitanta lietošanas ir novērotas biežāk nekā pēc standarterapijas vai pēcreģistrācijas periodā.

Tabulā norādītās sastopamības kategorijas pamato ar pieaugušajiem notikušajos pētījumos iegūtie rezultāti. Pediatriskajos pētījumos novērotā sastopamība ir bijusi līdzīga vai mazāka, ja vien tabulā nav norādīts citādi. Dažas pieaugušo populācijā retāk novērotās NBP pediatriskajos pētījumos nav novērotas.

Sastopamība ir definēta kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $1 < 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($> 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), un ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

5. tabula: Zāļu nevēlamās blakusparādības tabulas veidā - aprepitants

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	kandidoze, stafilokoku infekcijas	reti
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	febrilā neitropēnija, anēmija	retāk
Imūnās sistēmas traucējumi	paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaktiskas reakcijas	nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi	samazināta apetīte	bieži
	polidipsija	reti
Psihiskie traucējumi	trauksme	retāk
	dezorientācija, eiforisks noskaņojums	reti
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	bieži
	reibonis, miegainība	retāk
	kognitīvie traucējumi, letarģija, garšas sajūtas traucējumi	reti
Acu bojājumi	konjunktivīts	reti
Ausu un labirinta bojājumi	trokšņi ausīs	reti
Sirds funkcijas traucējumi	sirdsklauves	retāk
	bradikardija, kardiovaskulāri traucējumi	reti
Asinsvadu sistēmas traucējumi	karstuma viļņi/pietvīkums	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi,	žagas	bieži

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
krūšu kurvja un videnes slimības	orofaringeālas sāpes, šķavas, klepus, pastiprināta deguna gļotādas sekrēta izdalīšanās nazofaringeālajā telpā, rīkles kairinājums	reti
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	aizcietējums, dispepsija	bieži
	atraugas, slikta dūša*, vemšana*, gastroezofageāls reflukss, sāpes vēderā, mutes sausums, meteorisms,	retāk
	divpadsmitpirkstu zarnas čūlas perforācija, stomatīts, vēdera palielināšanās, cietas fekālijas, neitropēniskais kolīts	reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	izsitumi, pinnes	retāk
	fotosensitivitātes reakcija, hiperhidroze, ādasseboreja, ādas bojājumi, niezoši izsitumi, Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze	reti
	nieze, nātrene	nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	muskuļu vājums, muskuļu spazmas	reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	dizūrija	retāk
	polakiūrija	reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	nogurums	bieži
	astēnija, savārgums	retāk
	tūska, diskomforta sajūta krūškurvī, gaitas traucējumi	reti
Izmeklējumi	paaugstināts A1AT	bieži
	paaugstināts AsAT, palielināts sārmainās fosfatāzes daudzums asinīs	retāk
	sarkanās asins šūnas urīnā, samazināts nātrijs daudzums asinīs, ķermeņa masas samazināšanās, neitrofilu skaita samazināšanās, glikoze urīnā, palielināta urīna izdalīšanās	reti

*Pirmās 5 dienas pēc ķīmijterapijas efektivitātes rādītāji bija slikta dūša un vemšana, un tikai pēc tam par tām ziņoja kā par nevēlamām blakusparādībām.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Vairākkārtīgu ciklu pagarinājumā līdz pat 6 papildu ķīmijterapijas cikliem HEC un MEC pētījumos pieaugušajiem novērotais nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs 1. ciklā novērotajam.

Papildu aktīvi kontrolētā klīniskā pētījumā ar 1 169 pieaugušiem pacientiem, kuri lietoja aprepitantu un saņēma izteikti emetogēnu ķīmijterapiju, novērotais nevēlamo blakusparādību profils bija līdzīgs tam, kādu novēroja citos HEC pētījumos, lietojot aprepitantu.

Papildus tika novērotas sekojošas blakusparādības pieaugušiem pacientiem, kuri lietoja aprepitantu pēcoperācijas sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai (PONV), un biežāk, salīdzinot ar ondansetronu, sāpes augšējā vēdera daļā, patoloģiskas skaņas zarnās, aizcietējums*, dizartrijs, aizdusa, hipoestēzija, bezmiegs, mioze, slikta dūša, jušanas traucējumi, diskomforta sajūta kuņģī, *sub-ileus**, samazināts redzes asums, sēkšana.

*Ziņots pacientiem, kuri lietoja lielākas aprepitanta devas.

Fosaprepitants

Aktīvi kontrolētā klīniskā pētījumā ar pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma izteikti emetogēnu ķīmijterapiju, lietošanas drošums tika vērtēts 1 143 pacientiem, kuri lieto 150 mg IVEMEND 1 dienas

shēmā, salīdzinot ar 1 169 pacientiem, kuri lietoja apreipitantu 3 dienu shēmā. Papildus tam, placebo kontrolētā klīniskā pētījumā pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma vidēji emetogēnu ķīmijterapiju, drošums tika vērtēts 504 pacientiem, kuri saņēma 150 mg vienreizēju IVEMEND devu, salīdzinot ar 497 pacientiem, kuri saņēma kontroles terapiju.

Saskaņā ar apvienotajiem trijos ar aktīvo vielu kontrolētos klīniskajos pētījumos iegūto rezultātu analīzes rezultātiem par sešus mēnešus līdz 17 gadus veciem pediatriskiem pacientiem, kuri bija saņēmuši HEC vai MEC shēmas un vienu ieteicamo vai lielāku IVEMEND devu, kas jālieto pēc vienas dienas shēmas, drošums ir vērtēts 139 vienas dienas IVEMEND shēmu saņēmušajiem pacientiem. Tās pašas analīzes laikā tika vērtēts drošums 199 HEC vai MEC shēmu un vienu triju dienu IVEMEND shēmai ieteicamo vai lielāku IVEMEND devu saņēmušajiem pacientiem. Ir iekļauti arī drošuma dati par i.v. un perorālu lietošanu.

Nav pieejami dati par triju dienu fosapreipitanta i.v. ievadīšanas shēmu pediatriskiem pacientiem. Paredzams, ka triju dienu fosapreipitanta i.v. ievadīšanas shēmas drošums pediatriskajiem pacientiem ir līdzīgs vienas dienas fosapreipitanta ievadīšanas shēmas drošumam, jo zemā dienas minimālā līmeņa dēļ nākamajās dienās nav novērojama būtiska iedarbības intensitātes palielināšanās.

Fosapreipitanta drošuma īpašības pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem kopumā ir bijušas līdzīgas novērotajām apreipitanta drošuma īpašībām.

Blakusparādību apkopojums tabulā - fosapreipitants

Tālāk minētas blakusparādības, par kurām ziņots pieaugušiem pacientiem, kuri lieto fosapreipitantu klīniskos pētījumos vai pēcreģistrācijas periodā, un par kurām nav ziņots lietojot apreipitantu, kā aprakstīts iepriekš. Tabulā norādītās sastopamības kategorijas pamato pētījumos ar pieaugušajiem iegūtie rezultāti. Pediatriskajos pētījumos novērotā sastopamība ir bijusi līdzīga vai mazāka. Dažas pieaugušo populācijā bieži novērotās nevēlamās blakusparādības pediatriskajos pētījumos nav novērotas. Lietojot IVEMEND, ziņots par reakcijām infūzijas vietā (IVR) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sastopamība ir definēta kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $1 < 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($> 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), un ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

6. tabula: Zāļu nevēlamās blakusparādības tabulas veidā - fosapreipitants

Orgānu sistēmu klasifikācija	Blakusparādība	Biežums
Asinsvadu sistēmas traucējumi	pietvīkums, tromboflebīts (galvenokārt, tromboflebīts infūzijas vietā)	retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	eritēma	retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	eritēma infūzijas vietā, sāpes infūzijas vietā, nieze infūzijas vietā	retāk
	sacietējums infūzijas vietā	reti
	tūlītējas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā pietvīkums, eritēma, apgrūtināta elpošana, anafilaktiskās reakcijas/anafilaktiskais šoks.	nav zināmi
Izmeklējumi	paaugstināts asinsspiediens	retāk

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālo ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc fosaprepitanta lietošana un jāveic vispārēja atbalstoša terapija un novērošana. Tā kā aprepitantam piemīt pretvemšanas iedarbība, zāļu lietošana, kas izraisa vemšanu, var būt neefektīva.

Aprepitantu nevar izvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi pret vemšanu un sliktu dūšu, ATĶ kods: A04AD12

Fosaprepitants ir aprepitanta prekursors un, ievadīts intravenozi, strauji pārvēršas par aprepitantu (skatīt 5.2. apakšpunktu). Fosaprepitanta loma kopējā pretvemšanas mehānismā pilnībā nav raksturota, bet nevar izslēgt pārejošu ietekmi sākuma fāzē. Aprepitants ir selektīvs, augstas afinitātes cilvēka audu P neirokinīna (NK₁) receptoru antagonists. Fosaprepitanta farmakoloģiskā iedarbība tiek pielīdzināta aprepitantam.

Fosaprepitanta vienas dienas shēma pieaugušajiem

Izteikti emetogēna ķīmijterapija (*Highly Emetogenic Chemotherapy – HEC*)

Randomizētā, paralēlā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā IIVEMEND 150 mg (N=1 147) tika salīdzināts ar aprepitanta 3 dienu lietošanas shēmu (N=1 175) pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma HEC ar cisplatīnu ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$). Fosaprepitanta lietošanas shēma sastāvēja no 150 mg fosaprepitanta 1. dienā kombinācijā ar 32 mg ondansetrona i.v. 1. dienā un 12 mg deksametazona 1. dienā, 8 mg 2. dienā un 8 mg divas reizes dienā 3. un 4. dienā. Aprepitanta shēma sastāvēja no 125 mg aprepitanta 1. dienā un 80 mg/dienā 2. un 3. dienā kopā ar 32 mg ondansetrona i.v. 1. dienā un 12 mg deksametazona 1. dienā, 8 mg dienā no 2. līdz 4. dienai. Lai nodrošinātu maskējumu, tika lietoti fosaprepitanta placebo, aprepitanta placebo un deksametazona placebo (vakaros 3. un 4. dienā) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai gan klīniskajos pētījumos lietoja ondansetrona 32 mg intravenozu devu, tā vairs nav ieteicamā deva. Informāciju par atbilstošām devām skatīt konkrētā 5-HT₃ antagonista zāļu aprakstā.

Efektivitāti pamatoja sekojoši kombinēti rādītāji: pilnīga atbildes reakcija gan kopējā, gan vēlīnā fāzē, un nav vemšanas visā laika periodā. IIVEMEND 150 mg terapija bija ekvivalenta 3 dienu aprepitanta shēmai. Primārie un sekundārie mērķa kritēriji apkopoti 7. tabulā.

7. tabula: Pieaugušo pacientu, kuri saņēma izteikti emetogēnu ķīmijterapiju, atbildes reakcijas procentos atbilstoši terapijas grupai un fāzei 1. ciklā

MĒRĶA KRITĒRIJI*	Fosaprepitanta shēma (N =1 106)** %	Aprepitanta shēma (N =1 134)** %	Atšķirības† (95 % TI)
Pilnīga atbildes reakcija‡			
Kopumā§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Vēlīnā fāze§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Nav vemšanas			
Kopumā§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Primārie mērķa kritēriji attēloti treknrakstā.

**N: Pieaugušo pacientu skaits, kuri tika iekļauti pilnīgas atbildes reakcijas primārajās analizēs.

†Atšķirība un ticamības intervāls (TI) aprēķināts, izmantojot pēc dzimuma pielāgotu Mītinena un Nurminena metodi.

‡Pilnīga atbildes reakcija = nav vemšanas un nav nepieciešama ārkārtas terapija.

§Kopumā = 0 līdz 120 stundas pēc cisplatīna ķīmijterapijas uzsākšanas.

§§Vēlīnā fāze = 25 līdz 120 stundas pēc cisplatīna ķīmijterapijas uzsākšanas.

Vidēji emetogēna ķīmijterapija (*Moderately Emetogenic Chemotherapy – MEC*)

Randomizētā, paralēlā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā IVEMEND 150 mg (N=502) kombinācijā ar ondansetronu un deksametazonu tika salīdzināts ar ondansetrona un deksametazona monoterapiju (kontroles terapija) (N=498) pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma MEC.

Fosaprepitanta lietošanas shēma sastāvēja no 150 mg fosaprepitanta 1. dienā kombinācijā ar 8 mg iekšķīgi lietojamā ondansetrona divās devās un 12 mg iekšķīgi lietojamā deksametazona. 2. un 3. dienā fosaprepitanta grupas pacienti saņēma ondansetrona placebo katru 12. stundu. Kontroles terapijas shēma sastāvēja no 150 mg fosaprepitanta placebo i.v. 1. dienā kombinācijā ar 8 mg iekšķīgi lietojamā ondansetrona divās devās un 20 mg iekšķīgi lietojamā deksametazona. 2. un 3. dienā kontroles grupas pacienti saņēma 8 mg iekšķīgi lietojamā ondansetrona katru 12. stundu. Lai nodrošinātu maskējumu, tika lietoti fosaprepitanta placebo un deksametazona placebo (1. dienā).

Fosaprepitanta efektivitāte tika vērtēta, balstoties uz primārajiem un sekundārajiem mērķa kritērijiem, kas apkopoti 8. tabulā, un tika uzrādīts efektivitātes pārkums pār kontroles terapiju attiecībā uz pilnīgu atbildes reakciju vēlīnajā fāzē un kopumā.

8. tabula: Pieaugušo pacientu, kuri saņēma vidēji emetogēnu ķīmijterapiju, atbildes reakcijas procentos atbilstoši terapijas grupai un fāzei

MĒRĶA KRITĒRIJI*	Fosaprepitanta shēma (N =502)** %	Kontroles terapijas shēma (N =498)** %	p vērtība
Pilnīga atbildes reakcija†			
Vēlīnā fāze‡	78,9	68,5	< 0,001
Pilnīga atbildes reakcija†			
Kopumā§	77,1	66,9	< 0,001

Akūtā fāze ^{§§}	93,2	91	0,184
--------------------------	------	----	-------

*Primārie mērķa kritēriji attēloti treknrakstā.

**N: Pieaugušo pacientu skaits, kuri tika iekļauti terapijai paredzētā pacientu populācijā.

†Pilnīga atbildes reakcija = nav vemšanas un nav nepieciešama ārkārtas terapija.

‡Vēlīnā fāze = 25 līdz 120 stundas pēc ķīmijterapijas uzsākšanas.

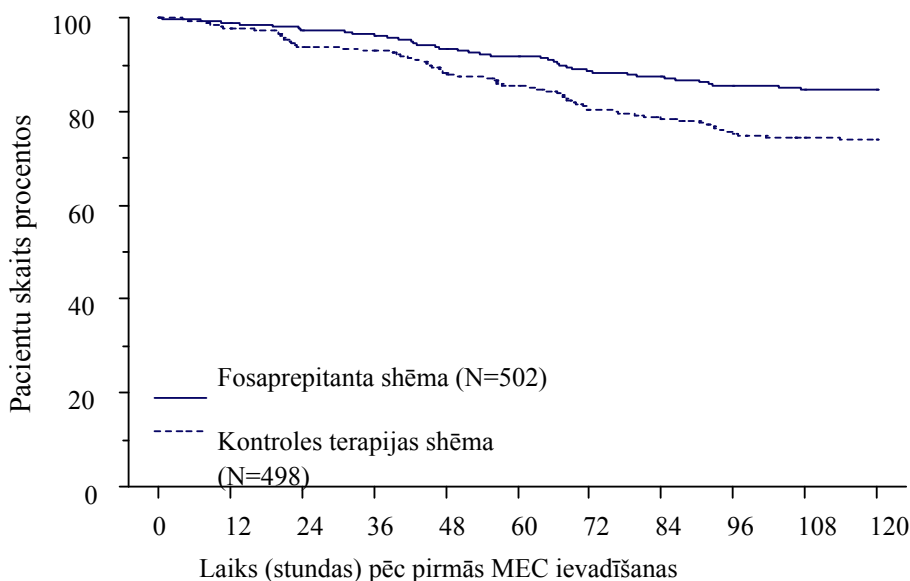
§Kopumā = 0 līdz 120 stundas pēc ķīmijterapijas uzsākšanas.

§§Akūtā fāze = 0 līdz 24 stundas pēc ķīmijterapijas uzsākšanas.

1. zīmējumā pēc *Kaplan-Meier* shēmas attēlots noteiktais laiks līdz pirmajai vemšanai

1. zīmējums:

Pieaugušo pacientu, kuri saņēma vidēji emetogēnu ķīmijterapiju un kuriem visu laiku nenovēroja vemšanu, skaits procentos



Pediātriskā populācija

Trijos ar aktīvo vielu kontrolētos nemaskētos klīniskajos pētījumos sešus mēnešus līdz 17 gadus veci pediātriskie pacienti saņēma izteikti vai mēreni emetogēnu terapiju un vienu vienas dienas shēmai ieteicamā lieluma vai lielāku fosaprepitanta devu (139 pacienti) vai triju dienu shēmai ieteicamā lieluma vai lielāku fosaprepitanta devu (199 pacienti). Zāles tika lietotas kombinācijā ar ondansetronu un deksametazonu (vai bez tā).

Fosaprepitanta vienas dienas shēmu saņēmušie pediātriskie pacienti

Fosaprepitanta vienas dienas shēmas efektivitāte pediātriskiem pacientiem ir vērtēta, ekstrapolējot datus, kas iegūti par pieaugušajiem, kuri bija saņēmuši fosaprepitanta vienas dienas shēmu, kas aprakstīta apakšpunktā par fosaprepitanta vienas dienas shēmas izmantošanu pieaugušajiem.

Paredzams, ka fosaprepitanta vienas dienas shēmas efektivitāte pediātriskiem pacientiem ir līdzīga fosaprepitanta vienas dienas shēmas efektivitātei pieaugušajiem.

Fosaprepitanta triju dienu shēmu saņēmušie pediātriskie pacienti

Datus par fosaprepitanta triju dienu shēmas efektivitāti to saņēmušajiem pediatriskiem pacientiem pamato novērotā efektivitāte pediatriskajiem pacientiem, kuri bija saņēmuši perorāli lietota fosaprepitanta triju dienu shēmu.

Paredzams, ka fosaprepitanta triju dienu shēmas efektivitāte pediatriskiem pacientiem ir līdzīga aprepitanta triju dienu shēmas efektivitātei pieaugušajiem. Visu klīnisko informāciju par aprepitanta perorālu lietošanu skatīt EMEND kapsulu un pulvera iekšķīgi lietojamās suspensijas pagatavošanai zāļu aprakstā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fosaprepitants, aprepitanta prekursors, pēc intravenozas ievadīšanas strauji pārveidojas par aprepitantu. 30 minūšu laikā pēc infūzijas pabeigšanas fosaprepitanta plazmas koncentrācija ir mazāka par kvantitatīvi nosakāmo.

Aprepitants pēc fosaprepitanta ievadīšanas

Pēc 150 mg fosaprepitanta ievadīšanas veseliem, pieaugušiem brīvprātīgajiem 20 minūšu laikā aprepitanta vidējais $AUC_{0-\infty}$ bija 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{st}/\text{ml}$ un vidējā maksimālā aprepitanta koncentrācija bija 4,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Izkliede

Aprepitantam ir augsta saistība ar olbaltumvielām, vidēji 97 %. Ģeometriski vidējais šķietamais izklijes tilpums pēc fosaprepitanta 150 mg intravenozas devas, ja sasniegta līdzsvara koncentrācija ($V_{d_{ss}}$), cilvēkiem ir apmēram 82 l.

Biotransformācija

No cilvēku aknām pagatavotā *in vitro* inkubācijā fosaprepitants strauji pārveidojas par aprepitantu. Turklāt fosaprepitants strauji un gandrīz pilnībā pabeidz pārveidošanos par aprepitantu S9 pagatavojumos no citiem cilvēka audiem, tai skaitā aknām, plaušām un zarnām. Tādējādi šķiet, ka fosaprepitanta pārveidošanās par aprepitantu var notikt daudzos audos. Cilvēkiem intravenozi ievadīts fosaprepitants strauji pārveidojas par aprepitantu 30 minūšu laikā pēc infūzijas pabeigšanas.

Aprepitants tiek pakļauts plašam metabolismam. Veseliem, gados jauniem pieaugušajiem aprēķinātais daudzums plazmā ir apmēram 19 % no radioaktīvā aprepitanta vēl 72 stundas pēc 100 mg [^{14}C]-fosaprepitanta, aprepitanta prekursora, intravenozas reizes devas ievadīšanas, norādot uz būtisku metabolītu klātbūtni plazmā. Cilvēka plazmā tika identificēti divpadsmit metabolīti. Aprepitanta metabolisms noris galvenokārt oksidācijas ceļā pie morfolīna gredzena un tā sānu ķēdēm, un rezultātā metabolīti bija tikai ar vāju aktivitāti. Pētījumi *in vitro*, izmantojot cilvēka aknu mikrosomas, liecināja, ka aprepitants galvenokārt metabolizējas ar CYP3A4 un iespējams mazākā mērā ar CYP1A2 un CYP2C19.

Visus metabolītus var konstatēt urīnā, izkārnījumos un plazmā pēc intravenozas 100 mg [^{14}C]-fosaprepitanta devas un arī pēc iekšķīgi lietotas [^{14}C]-aprepitanta devas. Pēc 245,3 mg fosaprepitanta dimeglumīna (kas atbilst 150 mg fosaprepitanta) devas pārveidošanās par aprepitantu, atbrīvojas 23,9 mg fosforskābes un 95,3 mg meglumīna.

Eliminācija

Aprepitants urīnā izdalās izmainītā veidā. Metabolīti izdalās ar urīnu un žults ekskrecijas ceļā fēcēs. Pēc 100 mg [^{14}C]-fosaprepitanta intravenozas reizes devas ievadīšanas veseliem cilvēkiem, 57 % no radioaktīvās devas tika konstatēti urīnā un 45 % izkārnījumos.

Aprepitanta farmakokinētika klīnisko devu robežās nav lineāra. Aprepitanta terminālais eliminācijas pusperiods pēc intravenozas fosaprepitanta 150 mg devas bija aptuveni 11 stundas. Aprepitanta ģeometriskais vidējais plazmas klīrenss pēc intravenozas fosaprepitanta 150 mg devas bija aptuveni 73 ml/min.

Farmakokinētika īpašās populācijās

Aknu darbības traucējumi: fosaprepitants metabolizējas dažādos audos ārpus aknām; tādēļ nav sagaidāms, ka aknu darbības traucējumi izmainīs fosaprepitanta pārveidošanos par aprepitantu. Viegli aknu darbības traucējumi (A grupa pēc *Child-Pugh* skalas) aprepitanta farmakokinētiku klīniski nozīmīgi neietekmē. Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem. Datu trūkuma dēļ nav izdarīti secinājumi par vidēji smagu aknu darbības traucējumu (B grupa pēc *Child-Pugh* skalas) ietekmi uz aprepitanta farmakokinētiku. Nav klīnisku vai farmakokinētisku datu par lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C grupa pēc *Child-Pugh* skalas).

Nieru darbības traucējumi: Aprepitanta 240 mg reizes deva tika ordinēta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) un pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā (*ESRD*), kuriem nepieciešama hemodialīze.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem kopējā aprepitanta (nesaistīta un saistīta ar olbaltumvielām) $AUC_{0-\infty}$ samazinājās par 21 % un C_{max} samazinājās par 32 %, salīdzinot ar veselie cilvēkiem. Pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā, kuri saņēma hemodialīzi, kopējais aprepitanta $AUC_{0-\infty}$ samazinājās par 42 % un C_{max} samazinājās par 32 %. Nelielās aprepitanta saistības ar olbaltumvielām dēļ pacientiem ar nieru slimību, farmakoloģiski aktīvā, nesaistītā aprepitanta AUC būtiski nav ietekmēts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar veselie cilvēkiem. Hemodialīze, kas veikta 4 vai 48 stundas pēc zāļu lietošanas, aprepitanta farmakokinētiku būtiski neietekmēja; mazāk kā 0,2 % no devas tika izdalīti ar dialīzi.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā, kuriem nepieciešama hemodialīze, deva nav jāpielāgo.

Pediātriskā populācija: Kā triju dienu i.v. shēmas daļa simulēta aprepitanta AUC_{0-24h} ar maksimālās plazmā noteiktās koncentrācijas (C_{max}) mediānu 1. dienā un 1., 2. un 3. dienas beigās sešus mēnešus līdz 17 gadus veciem pediātriskiem pacientiem noteiktā koncentrācijas mediāna ir parādīta 9. tabulā.

9. tabula: Aprepitanta triju dienu i.v. shēmas farmakokinētikas parametri pediātriskiem pacientiem

Populācija	Triju dienu laikā i.v. ievadītās devas	AUC_{0-24h} (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12–17 gadus veci pacienti	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2 475	454	424	417
6–< 12 gadus veci pacienti	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25 901	2 719	518	438	418
2–< 6 gadus veci pacienti		20 568	2 335	336	248	232
6 mēnešus līdz < 2 gadus veci pacienti		16 979	1 916	256	179	167

Fosaprepitanta shēmas izmantošanas 1. dienā simulētais AUC_{0-24h} kopā ar maksimālās plazmā noteiktās koncentrācijas (C_{max}) mediānu, 1., 2. un 3. dienas beigās sešus mēnešus līdz < 12 gadus veciem pediātriskiem pacientiem noteiktā koncentrācijas mediāna, 1. dienā novērotais vidējais AUC_{0-24h} kopā ar maksimālās plazmā noteiktās koncentrācijas (C_{max}) mediānu un 12–17 gadus veciem pediātriskiem pacientiem 1., 2. un 3. dienas beigās noteiktā vidējā koncentrācija ir parādīta 10. tabulā.

10. tabula: Aprepitanta vienas dienas i.v. shēmas farmakokinētikas parametri pediātriskiem pacientiem

Populācija	Vienas dienas i.v. shēma i izmantotā deva	AUC_{0-24h} (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12–17 gadus veci pacienti	150 mg	30 400	3 500	735	NZ	NZ
6–< 12 gadus veci pacienti	4 mg/kg	35 766	3 637	746	227	69,2
2–< 6 gadus veci pacienti		28 655	3 150	494	108	23,5
6 mēnešus līdz < 2 gadus veci pacienti	5 mg/kg	30 484	3 191	522	112	24,4

NZ – nav ziņots

Rezultāti, kas iegūti, analizējot aprepitanta farmakokinētiku sešus mēnešus līdz 17 gadus vecu bērnu populācijā, norāda, ka dzimuma un rases piederībai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz aprepitanta farmakokinētiku.

Koncentrācijas un iedarbības intensitātes saistība

Izmantojot ļoti specifiskus iezīmētus atomus NK_1 -receptoru pētīšanai, pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET) pētījumos veseliem jauniem vīriešiem tika konstatēts, ka pēc vienas 150 mg fosaprepitanta intravenozas devas ievadīšanas (N=8) saistība ar smadzeņu NK_1 receptoriem bija $\geq 100\%$ pie T_{max} , un 24. stundā, $\geq 97\%$ 48. stundā, un robežās no 41 % līdz 75 % 120. stundā pēc devas ievadīšanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Preklīniskajos standartpētījumos ar intravenozi ievadīta fosaprepitanta un iekšķīgi lietota aprepitanta reizes devām un atkārtotām devām iegūtie dati par toksicitāti, genotoksicitāti (tai skaitā testi *in vitro*), un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Kancerogenitātes potenciāls grauzējiem tika vērtēts tikai ar iekšķīgi lietojamo aprepitantu. Tomēr jāievēro, ka ar grauzējiem, trušiem un pērtiķiem veikto toksicitātes pētījumu, reproduktīvās toksicitātes pētījumus ieskaitot, ilgums bija ierobežots, jo fosaprepitanta un aprepitanta sistēmiskās iedarbības intensitāte bija tikai līdzīga vai pat mazāka nekā terapeitiskā iedarbība uz pieaugušiem cilvēkiem. Suņiem veiktajos farmakoloģiskā drošuma un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, fosaprepitanta C_{max} un aprepitanta AUC līmeņi bija attiecīgi 3 reizes un 40 reizes augstāki kā klīniski novērotie.

Toksicitātes pētījumā ar jauniem suņiem, kuri tika ārstēti ar fosaprepitantu no 14. postnatālās dienas līdz 42. dienai, tēviņiem, lietojot 6 mg/kg/dienā, novēroja samazinātu sēklinieku svaru un Leidiga šūnu izmēru, un mātītēm, lietojot no 4 mg/kg/dienā, novēroja palielinātu dzemdes masu, dzemdes un dzemdes kakla hipertrofiju un vaginālo audu tūsku. Toksicitātes pētījumā jaunām žurkām, kuras tika ārstētas ar aprepitantu no 10. postnatālās dienas līdz 63. dienai, mātītēm, lietojot no 250 mg/kg divreiz dienā, novēroja agrīnu vaginālo atvēršanos, un tēviņiem, lietojot no 10 mg/kg divreiz dienā, novēroja novēlotu priekšādiņas dalīšanos. Netika novērotas ar ārstēšanu saistītas ietekmes uz pārošanos, auglību vai embrija/augļa izdzīvošanu, un patoloģisku pārmaiņu reproduktīvajos orgānos. Klīniski nozīmīgai aprepitanta devai nebija atšķirību. Īstermiņa terapijā šī atradne uzskatāma par mazticami nozīmīgu.

Laboratorijas dzīvniekiem fosaprepitants nekomerciālās formās izraisīja asinsvadu toksicitāti un hemolīzi koncentrācijās zem 1 mg/ml vai vairāk, atkarībā no zāļu formas. Cilvēku atmagātajās asins šūnās arī tika atrasti pierādījumi par hemolīzi, lietojot nekomerciālās fosaprepitanta formas koncentrācijās 2,3 mg/ml vai vairāk, kaut gan izmeklējumi ar cilvēku pilnasinīm bija negatīvi. Ar

komerciālo fosaprepitanta formu koncentrācijā 1 mg/ml netika atrasta hemolīze cilvēku pilnasinīs un atmazgātos cilvēka eritrocītos.

Trušiem pēc paravenozas, subkutānas un intramuskulāras ievadīšanas fosaprepitanta izraisīja sākotnēju pārejošu lokālu akūtu iekaisumu. Novērošanas perioda beigās (8 dienas pēc devas) tika novērots neliels subakūts iekaisums pēc paravenozas un intramuskulāras ievadīšanas un papildus pēc intramuskulāras ievadīšanas līdz mērenai fokālai muskuļu deģenerācijai/nekrozei ar sekojošu muskuļu reģenerāciju.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs edetāts (E386)

Polisorbāts 80 (E433)

Bezūdens laktoze

Nātrijs hidroksīds (E524) (pH pielāgošanai) un/vai

Atšķaidīta sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

IVEMEND nav saderīgs ar jebkuru šķīdumu, kas satur divvērtīgos katjonus (piemēram Ca^{2+} , Mg^{2+}), tai skaitā Hartmana un Ringera laktāta šķīdumu. Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas ķīmiskā un fizikālā gatavā produkta stabilitāte ir 24 stundas, ja tas uzglabāts temperatūrā 25°C.

No mikrobioloģiskā viedokļa, produkts jāizlieto nekavējoties. Par gatavā produkta uzglabāšanas laiku un nosacījumiem pirms lietošanas, ja to neizmanto nekavējoties, atbild personāls, un parasti tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, ja produktu uzglabā temperatūrā 2 līdz 8°C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu izšķīdināšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs 10 ml I klases stikla flakons ar hlorbutila vai brombutila gumijas aizbāzni un alumīnija aizdari ar viegli noņemamu pelēku plastmasas vāciņu.

Iepakojumā ir 1 vai 10 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas IVEMEND jāizšķīdina un jāatšķaida.

IVEMEND 150 mg šķīduma intravenozai lietošanai pagatavošana:

1. Flakonā injicēt 5 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīduma. Lai novērstu putu veidošanos, nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīdums flakonā jāievada gar flakona sienu. Flakonu viegli pagrozīt. Izvairīties no flakona ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīdumu kratīšanas un intensīvas grozīšanas.
2. Sagatavot infūzijas maisu ar **145 ml** nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīduma (piemēram, atvelkot 105 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīduma no infūzijas maisa ar 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīduma).
3. Atvilkt visu flakona saturu un pārvietot to infūzijas maisā ar 145 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīduma, **lai iegūtu kopējo tilpumu 150 ml, un galīgā koncentrācija būtu 1 mg/ml**. Maisu uzmanīgi apgrozīt 2–3 reizes.
4. Ņemot vērā ieteicamo devu, jānosaka no sagatavotā infūzijas maisa ievadāmais zāļu tilpums (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pieaugušajiem

Jāievada viss infūzijas maisā sagatavotais tilpums (150 ml).

Pediatriem

Vismaz 12 gadus veciem pediatriem ievadāmais tilpums ir aprēķināts tālāk aprakstītajā veidā.

- Ievadāmais tilpums (ml) atbilst ieteicamajai devai (mg).

6 mēnešus līdz < 12 gadus veciem pacientiem ievadāmais tilpums ir aprēķināts tālāk aprakstītajā veidā.

- Ievadāmais tilpums (ml) atbilst ieteicamajai devai (mg/kg) x ķermeņa masai (kg).
 - **Piezīme: nepārsniegt maksimālo devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).**

5. Ja nepieciešamais tilpums ir mazāks par 150 ml, aprēķināto tilpumu pirms infūzijas var pārliet piemērota lieluma maisā vai ievilkt šļircē.

Atšķaidītais šķīdums izskatās tāpat kā šķīdinātājs.

Pirms lietošanas jāpārlicinās, ka pagatavotais un atšķaidītais šķīdums nesatur redzamas daļiņas un nav mainījis krāsu.

Visa atlikusī suspensija un citi izlietotie atkritumi jāiznīcina. Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Šīs zāles nav atļauts atšķaidīt vai samaisīt ar šķīdumiem, attiecībā uz kuriem nav noteikta fizikālā un ķīmiskā saderība (skatīt 6.2. apakšpunktu).

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/437/003

EU/1/07/437/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:2008. gada 11. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums:2013. gada 11. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 150 mg

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

IVEMEND 150 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
fosaprepitant

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur fosaprepitanta dimeglumīna, kas ekvivalents 150 mg fosaprepitanta, kas atbilst 130,5 mg aprepitanta. Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 1 mg fosaprepitanta (1 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija edetāts, polisorbāts 80, bezūdens laktoze, NaOH un/vai atšķaidīta HCl (pH pielāgošanai).
Papildus informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons
10 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Tikai vienreizējai lietošanai.
Lietot aprepitantu iekšķīgi nav nepieciešams.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas: 24 stundas 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/07/437/003 1 x 1 flakons
EU/1/07/437/004 1 x 10 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

IVEMEND 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
FLAKONA ETIĶETE 150 mg**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

IVEMEND 150 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai
fosaprepitant
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

IVEMEND 150 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai fosaprepitant

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir IVEMEND un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms IVEMEND lietošanas
3. Kā lietot IVEMEND
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt IVEMEND
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir IVEMEND un kādam nolūkam tās lieto

IVEMEND satur aktīvo vielu fosaprepitantu, kas Jūsu organismā pārveidojas par aprepitantu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par "neirokinīna 1 (NK₁) receptoru antagonistiem". Smadzenēs ir noteikta zona, kas kontrolē sliktu dūšu un vemšanu. IVEMEND iedarbības rezultātā šai zonā tiek bloķēti signāli, tādējādi samazinot sliktu dūšu un vemšanu. IVEMEND **kombinācijā ar citām zālēm** tiek lietots pieaugušajiem pusaudžiem un vismaz sešus mēnešus veciem pediatriem pacientiem, lai novērstu ķīmijterapijas (vēža ārstēšanas) izraisītu stipru vai vidēji stipru sliktu dūšu un vemšanu.

2. Kas jāzina pirms IVEMEND lietošanas

Nelietojiet IVEMEND šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret fosaprepitantu, aprepitantu vai pret polisorbātu 80, vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- kopā ar zālēm, kas satur pimozīdu (lieto psihisko slimību ārstēšanai), terfenadīnu un astemizolu (lieto siena drudža un dažu alerģiju gadījumā), cisaprīdu (lieto gremošanas traucējumu ārstēšanai). Pastāstiet ārstam, ka lietojat minētās zāles, jo, pirms sāksiet lietot IVEMEND, būs jāmaina ārstēšana.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms IVEMEND lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir aknu slimība, jo aknām ir svarīga nozīme zāļu noārdīšanā organismā. Tādēļ ārsts varētu pārbaudīt Jūsu aknu stāvokli.

Bērni un pusaudži

Nedodiet IVEMEND pediatriem pacientiem līdz sešu mēnešu vecumam vai ar ķermeņa masu līdz 6 kg, jo tas netika pētīts šajā populācijā.

Citas zāles un IVEMEND

IVEMEND var ietekmēt citas zāles gan ārstēšanās laikā, gan pēc ārstēšanas ar IVEMEND. Tādēļ dažas zāles (piemēram, pimozīdu, terfenadīnu, astemizolu un cisaprīdu) nedrīkst lietot kopā ar IVEMEND vai jāpielāgo tā deva (skatīt arī "Nelietojiet IVEMEND šādos gadījumos").

IVEMEND vai citu zāļu iedarbība var būt izmainīta, ja Jūs IVEMEND lietojat kopā ar citām zālēm, ieskaitot zemāk uzskaitītajām. Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu, ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm:

- dzimstību kontrolējošie līdzekļi, kas var būt perorālie kontracepcijas līdzekļi, plāksteri, implanti un dažas intrauterīnās ierīces (IUI), kas izdala hormonus, var neiedarboties pilnībā, ja lieto kopā ar IVEMEND. Ārstēšanās laikā ar IVEMEND un vēl 2 mēnešus pēc IVEMEND lietošanas jāizmanto cita vai papildus nehormonāla kontracepcijas metode;
- ciklosporīnu, takrolīmu, sirolīmu, everolīmu (imūnsupresanti);
- alfentanīlu, fentanīlu (pretsāpju līdzekļi);
- hinidīnu (lieto sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai);
- irinotekānu, etopozīdu, vinorelbīnu un ifosfamīdu (zāles, ko lieto vēža ārstēšanai);
- zāles, kas satur melnā rudzu grauda alkaloīdu atvasinājumus, piemēram, ergotamīnu dihidroergotamīnu (lieto migrēnas ārstēšanai);
- varfarīnu, acenokumarolu (asins šķidrīnātāji; varētu būt nepieciešams veikt asins analīzes);
- rifampicīnu, klaritromicīnu, telitromicīnu (antibiotikas, ko lieto infekciju ārstēšanai);
- fenitoīnu (zāles ko lieto krampju ārstēšanai);
- karbamazepīnu (lieto depresijas un epilepsijas ārstēšanai);
- midazolāmu, triazolāmu, fenobarbitālu (zāles, ko lieto, lai nomierinātos vai labāk gulētu);
- asinszāli (augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai);
- proteāžu inhibitorus (lieto HIV infekcijas ārstēšanai);
- ketokonazolu, izņemot šampūnu, (lieto Kušinga sindroma ārstēšanai – kad organisms ražo pārāk daudz kortizola);
- itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu (pretsēnīšu līdzekļi);
- nefazodonu (lieto depresijas ārstēšanā);
- diltiazēmu (zāles, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai);
- kortikosteroīdus (piem., deksametazonu);
- zāles trauksmes ārstēšanai (piem., alprazolāmu);
- tolbutamīdu (zāles, ko lieto diabēta ārstēšanai).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Šīs zāles grūtniecības laikā jālieto tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā. Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai barojat ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Informāciju par izsargāšanos no grūtniecības skatīt "Citas zāles un IVEMEND".

Nav zināms, vai IVEMEND izdalās mātes pienā tādēļ šo zāļu lietošanas laikā barot ar krūti nav ieteicams. Ir svarīgi pirms šo zāļu lietošanas pastāstīt savam ārstam, ka barojat ar krūti vai plānojat to darīt.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Jāņem vērā, ka dažiem cilvēkiem pēc IVEMEND lietošanas reibst galva un nāk miegs. Ja pēc šo zāļu lietošanas Jums reibst galva un nāk miegs, Jums jāizvairās vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus (skatīt "Iespējamās blakusparādības").

IVEMEND satur nātriju

Zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot IVEMEND

Vismaz 18 gadus veciem pieaugušajiem IVEMEND ieteicamā deva ir 150 mg fosaprepitanta 1. dienā (ķīmijterapijas dienā).

Sešus mēnešus līdz 17 gadus veciem pediatriem pacientiem un pusaudžiem IVEMEND ieteicamā deva jānosaka pēc pacienta vecuma un ķermeņa masas. Atkarībā no ķīmijterapijas veida ir iespējami divi IVEMEND ievadīšanas veidi:

IVEMEND tiek ievadīts tikai 1. dienā (tikai dienā, kad tiek izmantota ķīmijterapija);

IVEMEND tiek ievadīts 1., 2. un 3. dienā (vienā vai vairākās ķīmijterapijas dienās).

- 2. un 3. dienā IVEMEND vietā var tikt nozīmētas aprepitanta iekšķīgi lietojamās formas.

Pirms ievadīšanas pulveris ir jāizšķīdina un jāatšķaida. Infūzijas šķīdums jāievada veselības aprūpes speciālistam, piemēram, ārstam vai medmāsai, un ievadīšanai jānotiek intravenozas pilienu infūzijas veidā aptuveni 30 minūtes pirms ķīmijterapijas sākšanas pieaugušajiem vai 60–90 minūtes pirms ķīmijterapijas sākšanas pediatriem pacientiem un pusaudžiem.

Lai novērstu sliktu dūšu un vemšanu, ārsts var lūgt turpināt lietot citas zāles, arī kortikosteroīdu (piemēram, deksametazonu) un 5HT₃ antagonistu (piemēram, ondansetronu). Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nekavējoties pārtrauciet IVEMEND lietošanu un meklējiet ārsta palīdzību, ja novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām, kas var būt nopietnas un kuru gadījumā var būt nepieciešama neatliekamā palīdzība:

- Nātrene, izsitumi, nieze, apgrūtināta elpošana vai rīšana, vai būtisks asinsspiediena pazeminājums (biežums nav zināms, nevar noteikt pēc pieejamiem datiem); šīs ir smagas alerģiskas reakcijas pazīmes.
- Ir ziņots par reakcijām infūzijas vietā (IVR) injekcijas vietā vai blakus. Vismagākie IVR gadījumi novērojami lietojot noteiktas ķīmijterapijas zāles (vezikantus), kas var izraisīt ādas bojājumus un radīt tūlznas, tostarp arī tādas blakusparādības kā sāpes, pietūkumu un apsārtumu. Dažiem pacientiem lietojot šādu ķīmijterapiju ziņots arī par ādas atmiršanu (nekrozi).

Citas blakusparādības, par ko ziņots, norādītas zemāk.

Bieži sastopamas blakusparādības (var skart 1 no 10 cilvēkiem) ir:

- aizcietējums, gremošanas traucējumi,
- galvassāpes,
- nogurums,
- apetītes zudums,
- žagas,
- palielināts aknu enzīmu daudzums Jūsu asinīs.

Retāk sastopamas blakusparādības (var skart 1 no 100 cilvēkiem) ir:

- reibonis, miegainība,
- akne, izsitumi,
- nemiers,
- atraugas, slikta dūša, vemšana, grēmas, sāpes kuņģī, sausa mute, gāzes,
- sāpīgas vai dedzinošas urinēšanas pastiprināšanās,
- nespēks, vispārēji slikta pašsajūta,
- sejas/ādas apsārtums, karstuma viļņi,

- ātra vai neregulāra sirdsdarbība, paaugstināts asinsspiediens,
- drudzis ar paaugstinātu infekcijas risku, sarkano asins šūnu skaita samazināšanās,
- sāpes infūzijas vietā, apsārtums infūzijas vietā, nieze infūzijas vietā, vēnu iekaisums infūzijas vietā.

Reti sastopamas blakusparādības (var skart 1 no 1 000 cilvēkiem) ir:

- apgrūtināta domāšana, enerģijas trūkums, garšas sajūtas traucējumi,
- paaugstināta ādas jutība pret sauli, pārmērīga svīšana, taukaina āda, čūlas uz ādas, niezoši izsitumi, Stīvensa – Džonsona sindroms/toksiskā epidermas nekrolīze (reti sastopama smaga ādas reakcija),
- eiforija (ārkārtējas laimes sajūta), dezorientācija,
- bakteriāla infekcija, sēnīšu infekcija,
- smags aizcietējums, kuņģa čūla, tievo zarnu un resnās zarnas iekaisums, čūlas mutē, vēdera uzpūšanās,
- bieža urinēšana, izdalās vairāk urīna kā parasti, cukurs urīnā,
- diskomforta sajūta krūškurvī, pietūkums, gaitas izmaiņas,
- klepus, gļotas aizdegunē, rīkles kairinājums, šķavas, kakla iekaisums,
- izdalījumi no acs un nieze,
- trokšņi ausīs,
- muskuļu spazmas, muskuļu vājums,
- stipras slāpes,
- lēna sirdsdarbība, sirds un asinsvadu sistēmas slimība,
- balto asins šūnu skaita samazināšanās, zems nātrija līmenis asinīs, ķermeņa masas samazināšanās,
- sacietējums infūzijas vietā.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu

5. Kā uzglabāt IVEMEND

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc "EXP". Pirmie 2 cipari apzīmē mēnesi; nākamie 4 cipari apzīmē gadu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Atšķaidīts un izšķīdināts šķīdums ir stabils 24 stundas 25°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko IVEMEND satur

- Aktīvā viela ir fosaprepitants. Katrs flakons satur fosaprepitanta dimeglumīnu, kas atbilst 150 mg fosaprepitanta. Pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas 1 ml šķīduma satur 1 mg fosaprepitanta (1 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir: nātrija edetāts (E386), polisorbāts 80 (E433), bezūdens laktoze, nātrija hidroksīds (E524) un/vai atšķaidīta sālsskābe (E507) (pH pielāgošanai).

IVEMEND ārējais izskats un iepakojums

IVEMEND ir balts vai gandrīz balts pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Pulveris iepakots caurspīdīga stikla flakonā ar gumijas korķi un alumīnija aizdari, kam ir viegli noņemams pelēks plastmasas vāciņš.

Katrs flakons satur 150 mg fosaprepitanta. Iepakojumā 1 vai 10 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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.: +35928193737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 080038693 (+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: +4544824000
dkmail@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 80074433 (+35699917558)
malta_info@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800673673673 (+49(0)8945612612)
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 6144200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +302109897300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34913210600
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 38516611333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353(0)12998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +3545357000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +3906361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 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: +4732207300
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43(0)126044
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: +351214465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40215292900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204201
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)9804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +4677 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44(0)1992467272
medicalinformationuk@merck.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta:

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras (EMA) tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes profesionāļiem:

Norādījumi IVEMEND 150 mg šķīdināšanai un atšķaidīšanai

1. Flakonā injicēt 5 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīduma. Lai novērstu putu veidošanos, nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīdums flakonā jāievada gar flakona sienu. Flakonu viegli pagrozīt. Izvairīties no flakona ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīdumu kratīšanas un intensīvas grozīšanas.
2. Sagatavot infūzijas maisu ar **145 ml** nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīduma (piemēram, atvelkot 105 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīduma no infūzijas maisa ar 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīduma).
3. Atvilkt visu flakona saturu un pārvietot to infūzijas maisā ar 145 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) injekciju šķīduma, **lai iegūtu kopējo tilpumu 150 ml, un galīgā koncentrācija būtu 1 mg/ml**. Maisu uzmanīgi apgrozīt 2-3 reizes (skatīt "KĀ LIETOT IVEMEND").
4. Ņemot vērā ieteicamo devu, jānosaka no sagatavotā infūzijas maisa ievadāmais zāļu tilpums (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).

Pieaugušajiem

Jāievada viss infūzijas maisā sagatavotais tilpums (150 ml).

Pediatriem pacientiem

Vismaz 12 gadus veciem pediatriem pacientiem ievadāmais tilpums ir aprēķināts tālāk aprakstītajā veidā.

- Ievadāmais tilpums (ml) atbilst ieteicamajai devai (mg).

6 mēnešus līdz < 12 gadus veciem pacientiem ievadāmais tilpums ir aprēķināts tālāk aprakstītajā veidā.

- Ievadāmais tilpums (ml) atbilst ieteicamajai devai (mg/kg) x ķermeņa masai (kg).
 - **Piezīme: nepārsniegt maksimālo devu (skatīt zāļu apraksta (ZA) 4.2. apakšpunktu).**

5. Ja nepieciešamais tilpums ir mazāks par 150 ml, aprēķināto tilpumu pirms infūzijas var pārliet piemērota lieluma maisā vai ievilkt šļircē.

Atšķaidīts, ievadīšanai gatavs šķīdums ir stabils 24 stundas 25°C.

Parenterāli ievadāmas zāles pirms lietošanas jāpārbauda vizuāli attiecībā uz daļiņu saturu un krāsu maiņu, ja vien to var izdarīt šķīduma vai iepakojuma dēļ.

Atšķaidītais šķīdums izskatās tāpat kā atšķaidīšanai izmantotais šķīdums.

Visa atlikusī suspensija un citi izlietotie materiāli jāiznīcina. Neizlietotās zāles vai citi izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Šīs zāles nav atļauts atšķaidīt vai samaisīt ar šķīdumiem, attiecībā uz kuriem nav noteikta fizikālā un ķīmiskā saderība (skatīt zāļu apraksta (ZA) 6.2. apakšpunktu).