VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

IVEMEND 150 mg innrennslisstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur fosaprepitant dímeglúmín sem jafngildir 150 mg af fosaprepitanti, sem samsvarar 130,5 mg af aprepitanti. Eftir blöndun og þynningu inniheldur 1 ml af lausn 1 mg af fosaprepitanti (1 mg/ml) (sjá kafla 6.6).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisstofn, lausn.
Hvítt eða beinhvítt formlaust duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til varnar ógleði og uppköstum hjá fullorðnum og börnum frá 6 mánaða aldri í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem er afar eða fremur mikið uppsölu- og ógleðivaldandi.

IVEMEND 150 mg er gefið sem hluti af samsettri meðferð (sjá kafla 4.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar
Fullorðnir
Ráðlagður skammtur er 150 mg, gefinn sem innrennsli á **20-30 mínútum** á fyrsta degi, gjöf skal hefja u.þ.b. 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 6.6). IVEMEND á að gefa ásamt barkstera og 5-HT_3-viðtakablokka samkvæmt töflu hér að neðan.

Mælt er með eftirfarandi meðferðaráætlunum til að fyrirbyggja ógleði og uppköst er fylgja meðferð með krabbameinslyfjum sem eru uppsöluvaldandi.

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar til varnar ógleði og uppköstum hjá fullorðnum í tengslum við afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð

	1. dagur	**2. dagur**	**3. dagur**	**4. dagur**
IVEMEND	150 mg í bláæð	ekkert	ekkert	ekkert
Dexametasón	12 mg til inntöku	8 mg til inntöku	**8 mg til inntöku tvisvar á dag**	**8 mg til inntöku tvisvar á dag**
5-HT_3 viðtakablokkar	Ráðlagður skammtur 5-HT_3 viðtakablokka. Sjá viðeigandi upplýsingar um skömmtun í upplýsingum um lyfið fyrir þann 5-HT_3 viðtakablokka sem valinn er.	ekkert	ekkert	ekkert

Dexametasón skal gefa 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð á degi 1 og að morgni 2. til 4. dags. Dexametasón skal einnig gefa að kvöldi 3. og 4. dags. Skammtur dexametasóns tekur mið af milliverkunum milli virkra efna.

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar til varnar ógleði og uppköstum hjá fullorðnum í tengslum við miðlungsmikið uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð

	1. dagur
IVEMEND	150 mg í bláæð
Dexametasón	12 mg til inntöku
5-HT_3 viðtakablokkar	Ráðlagður skammtur 5-HT_3 viðtakablokka. Sjá viðeigandi upplýsingar um skömmtun í upplýsingum um lyfið fyrir þann 5-HT_3 viðtakablokka sem valinn er.

Dexametasón skal gefa 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð á degi 1. Skammtur dexametasóns tekur mið af milliverkunum milli virkra efna.

<u>*Börn*</u>
Börn 6 mánaða og eldri og vega ekki minna en 6 kg
Ráðlögð skammtaáætlun IVEMEND, sem gefa skal með 5-HT_3 viðtakablokka, með eða án barkstera, til varnar ógleði og uppköstum í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem gefin er samkvæmt áætlun á einum eða fleiri dögum sem telst vera afar uppsöluvaldandi (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC) eða miðlungs uppsöluvaldandi (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC) er sýnd í töflu 3. Meðtalið í áætlun um krabbameinslyfjameðferð á einum degi er þegar meðferð með afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum eða meðferð með miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum er gefin á einum degi. Meðtalið í áætlun um krabbameinslyfjameðferð á fleiri dögum er þegar meðferð með afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum eða meðferð með miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum er gefin á 2 dögum eða fleiri.

Önnur skammtaáætlun sem nota má ásamt áætlun um krabbameinslyfjameðferð á einum degi er sýnd í töflu 4.

Skömmtun fyrir áætlun um krabbameinslyfjameðferð á einum eða fleiri dögum
Fyrir börn sem fá meðferð með afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum eða meðferð með miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum á einum eða fleiri dögum skal gefa IVEMEND sem innrennsli í bláæð um miðlægan bláæðalegg á degi 1, 2, og 3. EMEND hylki eða EMEND mixtúru, dreifu má nota á degi 2 og 3 í stað IVEMEND, eins og sýnt er í töflu 3. Sjá viðeigandi skammtaleiðbeiningar í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir EMEND hylki eða EMEND mixtúru, dreifu.

Tafla 3: Ráðlagðir skammtar til varnar ógleði og uppköstum hjá börnum í tengslum við HEC eða MEC meðferðaráætlun á einum degi eða fleiri

	Þýði	**Dagur 1**	**Dagur 2**	**Dagur 3**
IVEMEND*	Börn 12 ára og eldri	115 mg í bláæð	80 mg í bláæð EÐA 80 mg til inntöku (EMEND hylki)	80 mg í bláæð EÐA 80 mg til inntöku (EMEND hylki)
	Börn frá 6 mánaða aldri til yngri en 12 ára og vega ekki minna en 6 kg	3 mg/kg í bláæð Hámarks-skammtur 115 mg	2 mg/kg í bláæð EÐA 2 mg/kg til inntöku (EMEND mixtúra, dreifa) Hámarks-skammtur 80 mg	2 mg/kg í bláæð EÐA 2 mg/kg til inntöku (EMEND mixtúra, dreifa) Hámarks-skammtur 80 mg
Dexametasón**	Öll börn	Ef barksteri, svo sem dexametasón, er gefinn samhliða skal gefa 50% af ráðlögðum skammti á degi 1 til 4		
5-HT_3 viðtakablokki	Öll börn	Sjá lyfjaupplýsingar um ráðlagða skammta fyrir 5-HT_3 viðtakablokkann sem valinn er		

* Handa börnum 12 ára og eldri skal gefa IVEMEND í bláæð á 30 mínútum og ljúka innrennslinu um það bil 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð. Handa börnum yngri en 12 ára skal gefa IVEMEND í bláæð á 60 mínútum og ljúka innrennslinu um það bil 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð.
** **Dexametasón** skal gefa 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð á degi 1.

Önnur skömmtun fyrir áætlun um krabbameinslyfjameðferð á einum degi
Fyrir börn sem fá meðferð með afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum eða meðferð með miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum á einum degi má gefa IVEMEND sem innrennsli í bláæð um miðlægan bláæðalegg á degi 1.

Tafla 4: Önnur skömmtun til varnar gegn ógleði og uppköstum hjá börnum í tengslum við HEC eða MEC meðferðaráætlun á einum degi

	Þýði	Dagur 1
IVEMEND*	Börn 12 ára og eldri	150 mg í bláæð
	Börn 2 ára til yngri en 12 ára	4 mg/kg í bláæð Hámarksskammtur 150 mg
	Börn 6 mánaða til yngri en 2 ára og vega ekki minna en 6 kg	5 mg/kg í bláæð Hámarksskammtur 150 mg
Dexametasón**	Öll börn	Ef barksteri, svo sem dexametasón, er gefinn samhliða skal gefa 50% af ráðlögðum skammti á degi 1 og 2.
5-HT_3 viðtakablokki	Öll börn	Sjá lyfjaupplýsingar um ráðlagða skammta fyrir 5-HT_3 viðtakablokkann sem valinn er

* Handa börnum 12 ára og eldri skal gefa IVEMEND í bláæð á 30 mínútum og ljúka innrennslinu um það bil 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð. Handa börnum yngri en 12 ára skal gefa IVEMEND í bláæð á 60 mínútum og ljúka innrennslinu um það bil 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð.
** **Dexametasón** skal gefa 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð á degi 1.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun IVEMEND hjá börnum yngri en 6 mánaða. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Almennt
Takmarkaðar upplýsingar eru til um virkni lyfsins með öðrum barksterum og 5-HT_3 viðtakablokkum. Sjá kafla 4.5 varðandi nánari upplýsingar um samhliða gjöf samhliða barksterum.

Vísað er til samantekta á eiginleikum lyfs fyrir þá 5-HT_3 viðtakablokka sem notaðir eru samhliða.

Sérstakir sjúklingahópar
Aldraðir(>65 ára)
Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá öldruðum (sjá kafla 5.2).

Kyn
Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kyni (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með lítilsháttar skerta lifrarstarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar eru til um sjúklinga með miðlungs mikla skerðingu á lifrarstarfsemi og engar upplýsingar um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. IVEMEND á að nota með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagjöf
IVEMEND 150 mg á að gefa í bláæð en ekki í vöðva eða undir húð. Innrennsli í bláæð hjá fullorðnum á helst að gefa á 20-30 mínútum. Ráðlagt er að gefa börnum frá 6 mánaða aldri eða eldri lyfjagjöf í bláæð um miðlægan bláæðalegg og gefa á 30 mínútum handa sjúklingum 12 ára eða eldri og á 60 mínútum handa sjúklingum yngri en 12 ára (sjá kafla 6.6). Ekki má gefa IVEMEND sem staka innspýtingu (bolus) eða sem óþynnta lausn.

Varðandi leiðbeiningar um blöndun og þynningu lyfsins fyrir lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, pólýsorbati 80 eða einhverju af hinum hjálparefnunum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samtímis gjöf pímózíðs, terfenadíns, astemízóls eða cisapríðs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með miðlungs eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi
Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungs skerðingu á lifrarstarfsemi og engar um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. IVEMEND á því að nota með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Milliverkanir vegna CYP3A4
IVEMEND á að nota með varúð hjá sjúklingum sem fá samtímis virk efni sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og eru með þröngan lækningalegan stuðul svo sem, cíklósporín, takrólimus, sírolimus, everolímus, alfentaníl, afleiður ergotalkalóíða, fentanýl og kínidín (sjá kafla 4.5). Að auki skal gæta sérstakrar varúðar við samtímis notkunar á írínótekani þar sem hún gæti leitt til aukinnar eiturvirkni.

Notkun samtímis warfaríni (hvarfefni fyrir CYP2C9)
Hjá sjúklingum á langvarandi warfarínmeðferð á að fylgjast náið með INR (International Normalized Ratio) í 14 daga eftir meðferð með fosaprepitanti (sjá kafla 4.5).

Notkun samtímis hormónagetnaðarvarnarlyfjum
Virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja getur minnkað þegar fosaprepitant er notað og í allt að 28 daga eftir notkun. Nota þarf til viðbótar aðra getnaðarvörn án hormóna, meðan á meðferð með fosaprepitanti stendur og í 2 mánuði eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.5).

Ofnæmisviðbrögð
Tafarlaus ofnæmisviðbrögð hafa komið fram meðan á innrennsli fosaprepitants stendur eða fljótlega að því loknu, þar með talið, roði, roðaþot, mæði og bráðaofnæmi/bráðaofnæmislost. Þessi ofnæmisviðbrögð hafa yfirleitt gengið til baka þegar innrennsli er hætt og svarað viðeigandi meðferð. Ekki er mælt með að hefja innrennsli aftur hjá sjúklingum sem fá ofnæmisviðbrögð.

Viðbrögð á innrennslisstað
Greint hefur verið frá aukaverkunum á innrennslisstað við notkun á IVEMEND (sjá kafla 4.8). Meirihluti verulegra aukaverkana á innrennslisstað, þ.m.t. segabláæðabólga og æðabólga, voru tilkynntar við samhliðagjöf blöðrumyndandi lyfja (vesicant) í krabbameinslyfjameðferð (t.d. sem byggir á antracýklíni), einkum í tengslum við utanæðaleka. Einnig hefur verið greint frá drepi hjá sumum sjúklingum við samhliðagjöf blöðrumyndandi (vesicant) lyfja í krabbameinslyfjameðferð. Greint hefur verið frá vægri segamyndun á stungustað við stærri skammta án samhliðagjafar blöðrumyndandi (vesicant) lyfja í krabbameinslyfjameðferð.

IVEMEND á ekki að gefa sem staka innspýtingu (bolus). Það á alltaf að þynna lyfið og gefa í hægu innrennsli í bláæð (sjá kafla 4.2). IVEMEND á hvorki að gefa í vöðva né undir húð (sjá kafla 5.3). Ef

fram koma einkenni um staðbundna ertingu á að stöðva inndælingu eða innrennsli og hefja það að nýju í aðra bláæð.

Natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Fosaprepitant breytist hratt í aprepitant þegar það er gefið í bláæð.

Fosaprepitant 150 mg, gefið í stökum skammti, er veikur CYP3A4 hemill. Ekki virðist sem fosaprepitant milliverki við P-glýkóprótein flutningskerfið, sem má sjá á skorti á milliverkunum á milli aprepitant til inntöku og dígoxíns. Gert er ráð fyrir að fosaprepitant valdi minni eða a.m.k. ekki meiri örvun á CYP2C9, CYP3A4 og glúkúróntengingu en aprepitant til inntöku. Gögn um áhrif á CYP2C8 og CYP2C19 liggja ekki fyrir.

Líklegt er að milliverkanir við önnur lyf eftir gjöf fosaprepitants í bláæð verði við virk efni sem hafa milliverkanir við aprepitant til inntöku. Talið er að hugsanlegar milliverkanir við fosaprepitant meðferðaráætlun á fleiri dögum séu ekki meiri en við aprepitant meðferðaráætlun til inntöku. Því eru ráðleggingar um samhliðanotkun IVEMEND með öðrum lyfjum hjá börnum byggðar á upplýsingum frá rannsóknum með fosaprepitanti og aprepitanti hjá fullorðnum. Sjá kafla 4.5 í samantekt um eiginleika lyfs (SmPC) fyrir EMEND hylki eða EMEND mixtúru, dreifu þegar meðferðaráætlun með samsetningu IVEMEND og EMEND er notuð.

Eftirfarandi upplýsingar fengust úr rannsóknum á aprepitanti til inntöku og rannsóknum á fosaprepitanti sem gefið var í bláæð, samtímis dexametasóni, mídazólami eða diltíazemi.

Áhrif fosaprepitants á lyfjahvörf annarra virkra efna
CYP3A4 hömlun
Sem veikur CYP3A4 hemill, getur fosaprepitant 150 mg í stökum skammti aukið tímabundið plasmaþéttni virkra efna sem gefin eru samtímis og umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Heildar útsetning fyrir CYP3A4 hvarfefnum getur allt að því tvöfaldast á degi 1 og 2 eftir að þau eru gefin samtímis stökum skammti af fosaprepitant 150 mg. Fosaprepitant má ekki nota samtímis pímózíði, terfenadíni, astemízóli eða cisapríði. Hömlun fosaprepitants á CYP3A4 gæti valdið aukinni þéttni þessara virku efna í plasma og hugsanlega valdið alvarlegum eða lífshættulegum viðbrögðum (sjá kafla 4.3). Gæta þarf varúðar þegar fosaprepitant er gefið samhliða virkum efnum sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og hafa þröngan lækningalegan stuðul svo sem, cíklósporín, takrólimus, sírolimus, everolímus, alfentaníl, díergotamín, ergotamín, fentanýl og kínidín (sjá kafla 4.4).

Barksterar
Dexametasón: Skammt dexametasóns til inntöku á að minnka um um það bil 50% þegar lyfið er gefið samtímis fosaprepitanti (sjá kafla 4.2). Fosaprepitant 150 mg gefið í stökum skammti í bláæð á degi 1 jók $AUC_{0\text{-}24klst}$ fyrir dexametasón, sem er hvarfefni fyrir CYP3A4, um 100% á degi 1, 86% á degi 2 og 18% á degi 3 þegar dexametasón var gefið samtímis sem stakur 8 mg skammtur til inntöku á degi 1, 2, og 3.

Krabbameinslyf
Milliverkanir fosaprepitants 150 mg og krabbameinslyfja hafa ekki verið rannsakaðar, samt sem áður er ekki gert ráð fyrir því að IVEMEND 150 mg hafi klínískt mikilvægar milliverkanir við dócetaxel og vínórelbín þegar þau lyf eru gefin í bláæð, byggt á rannsóknum á aprepitant til inntöku ásamt dócetaxel og vínórelbín. Ekki hægt að útiloka að milliverkun geti orðið við krabbameinslyf til inntöku, sem umbrotna aðallega eða að hluta til fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. etópósíð, vínorelbín). Ráðlagt er að fara með gát og fylgjast sérstaklega vel með sjúklingum sem fá lyf sem umbrotna aðallega eða að hluta til fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.4). Við samhliða gjöf fosaprepitants og ífosfamíðs eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá eiturverkunum á taugar, sem er hugsanleg aukaverkun ífosfamíðs.

Ónæmisbælandi lyf
Eftir stakan 150 mg skammt af fosaprepitant er gert ráð fyrir skammvinnri miðlungs hækkun í tvo daga og síðan hugsanlega vægri lækkun á útsetningu fyrir ónæmisbælandi lyfjum, sem brotin eru niður af CYP3A4 (t.d. cíklósporín, takrólímus, everólímus og sírólímus). Þegar tekið er tillit til þess að útsetning er aðeins hækkuð í skamman tíma, er ekki mælt með skammtalækkun ónæmisbælandi lyfja á grundvelli vöktunar lækningalegra skammta (therapeutic dose monitoring) daginn sem IVEMEND er gefið og daginn eftir.

Mídazólam
Fosaprepitant 150 mg gefið í stökum skammti í bláæð á degi 1 jók $AUC_{0-\infty}$ mídazólams um 77% á degi 1 og hafði engin áhrif á degi 4 þegar mídazólam var gefið samtímis sem stakur 2 mg skammtur til inntöku á degi 1 og 4. Fosaprepitant 150 mg er veikur CYP3A4 hemill ef það er gefið í stökum skammti á degi 1 og ekkert bendir til þess að það hamli eða örvi CYP3A4 á degi 4.

Hafa ætti í huga hugsanleg áhrif aukinnar þéttni mídazólams í plasma eða annarra benzódíazepína sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (alprazólam, tríazólam), þegar þessi lyf eru gefin samtímis IVEMEND.

Diltíazem
Milliverkanir fosaprepitants 150 mg og diltíazems hafa ekki verið rannsakaðar, en hafa ætti eftirfarandi rannsókn á 100 mg af fosaprepitant í huga þegar IVEMEND 150 mg er notað ásamt diltíazemi. Hjá sjúklingum með vægan eða miðlungs mikinn háþrýsting olli innrennsli á 100 mg af fosaprepitanti á 15 mínútum ásamt 120 mg af diltíazemi 3 sinnum á dag 1,4 faldri aukningu á AUC fyrir diltíazem og lítilsháttar en klínískt mikilvægri lækkun á blóðþrýstingi. Þetta olli ekki breytingu á hjartslætti eða PR-bili sem hafði klíníska þýðingu.

Örvun
Í rannsókn á milliverkunum við mídazólam örvaði stakur 150 mg skammtur af fosaprepitant ekki CYP3A4 á degi 1 og 4. Gert er ráð fyrir að IVEMEND valdi minni eða a.m.k. ekki meiri örvun á CYP2C9, CYP3A4 og glúkúróntengingu en aprepitant til inntöku samkvæmt 3 daga meðferðaráætlun, sem hefur sýnt tímabundna örvun sem nær hámarki 6-8 dögum eftir fyrsta skammt af aprepitant.
3 daga meðferðaráætlun með aprepitant til inntöku olli u.þ.b. 30-35% minnkun á AUC fyrir CYP2C9 hvarfefni og allt að 64% minnkun á lággildisþéttni etinýl estradióls. Ekki eru til upplýsingar um áhrif á CYP2C8 og CYP2C19. Gæta skal varúðar þegar warfarín, acenókúmaról, tolbútamíð, fenýtóín eða önnur virk efni sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 eru gefin ásamt IVEMEND.

Warfarín
Hjá sjúklingum á langvarandi warfarínmeðferð skal fylgjast náið með prótrombíntíma (INR) meðan á meðferð með IVEMEND stendur og í 14 daga á eftir að henni lýkur til að koma í veg fyrir fyrir ógleði og uppköst vegna krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 4.4).

Hormónagetnaðarvarnarlyf
Verkun hormónagetnaðarvarnarlyfja getur minnkað við gjöf fosaprepitants og í 28 daga eftir hana. Nota þarf til viðbótar aðrar getnaðarvarnir án hormóna, meðan á meðferð með fosaprepitanti stendur og í 2 mánuði eftir að henni lýkur.

5-HT_3 viðtakablokkar
Milliverkanir fosaprepitants 150 mg og 5-HT_3 viðtakablokka hafa ekki verið rannsakaðar, en í klínískri rannsókn á milliverkunum reyndist aprepitant til inntöku ekki hafa klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ondansetróns, granisetróns eða hýdródólasetróns (virkt umbrotsefni dólasetróns). Því bendir ekkert til milliverkana við notkun IVEMEND 150 mg og 5-HT_3 viðtakablokka.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf aprepitants vegna gjafar fosaprepitant 150 mg
Gæta skal varúðar við samtímis notkun fosaprepitants og virkra efna sem hindra virkni CYP3A4 (t.d. ketókónazól, itrakónazól, vorikónazól, posakónazól, klarítrómýcín, telitrómýcín, nefazódón og próteasahemlar) þar sem gera má ráð fyrir að slík notkun leiði til margfalt aukinnar þéttni aprepitants í

plasma (sjá kafla 4.4). Ketókónazól jók endanlegan helmingunartíma aprepitants til inntöku u.þ.b. þrefalt.

Forðast skal samtímis notkun fosaprepitants og virkra efna sem auka verulega virkni CYP3A4 (t.d. rífampisín, fenýtóín, karbamazepín, fenóbarbital) þar sem slík notkun gæti valdið minni þéttni aprepitants í plasma sem getur leitt til minni virkni aprepitants. Ekki er mælt með samtímis gjöf fosaprepitants og náttúrulyfja sem innihalda jóhannesarjurt/jónsmessurunna (*Hypericum perforatum*). Rífampisín minnkaði meðalgildi endanlegs helmingunartíma aprepitants til inntöku um 68%.

Diltíazem
Milliverkanir fosaprepitants 150 mg og diltíazems hafa ekki verið rannsakaðar, en hafa ætti eftirtalda rannsókn á 100 mg af fosaprepitant í huga þegar IVEMEND 150 mg er notað ásamt diltíazemi. Innrennsli 100 mg af fosaprepitanti á 15 mínútum ásamt 120 mg af diltíazemi 3 sinnum á dag, leiddi til 1,5-faldrar aukningar á AUC fyrir aprepitant. Þessi áhrif voru ekki talin hafa klíníska þýðingu.

Börn
Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna
Verkun hormónagetnaðarvarna getur minnkað við gjöf og í 28 daga eftir gjöf fosaprepitants. Nota þarf til viðbótar aðra getnaðarvörn án hormóna, meðan á meðferð með fosaprepitanti stendur og í 2 mánuði eftir að síðasti skammtur af fosaprepitanti var tekinn (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Meðganga
Engin klínísk gögn liggja fyrir um notkun fosaprepitants og aprepitants á meðgöngu. Hugsanlegar eiturverkanir á æxlun hafa ekki verið auðkenndar að fullu þar sem ekki reyndist unnt að ná blóðgildum í dýratilraunum sem voru hærri en meðferðarblóðgildi í mönnum. Þessar rannsóknir bentu hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhrif breytinga á neurokínín stýringu á æxlun eru ekki þekkt. IVEMEND á ekki að nota á meðgöngu nema það sé algerlega nauðsyn.

Brjóstagjöf
Aprepitant skilst út í spenamjólk hjá rottum eftir gjöf fosaprepitants í bláæð sem og eftir gjöf aprepitants til inntöku. Það er ekki vitað hvort aprepitant skilst út í brjóstamjólk; því er brjóstagjöf ekki ráðlögð meðan á meðferð með IVEMEND stendur.

Frjósemi
Hugsanleg áhrif fosaprepitants og aprepitants á frjósemi hafa ekki verið auðkennd að fullu þar sem ekki reyndist unnt að ná blóðgildum í dýratilraunum sem voru hærri en meðferðarblóðgildi í mönnum. Rannsóknir á frjósemi benda ekki til beinna eða óbeinna áhrifa á mökun, frjósemi, fósturþroska eða fjölda og hreyfanleika sáðfrumna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

IVEMEND getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sundl og þreyta geta komið fram eftir gjöf IVEMEND (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi
Í klínískum rannsóknum hafa mismunandi lyfjaform fosaprepitants verið gefin 2.687 fullorðnum, þar á meðal 371 heilbrigðum einstaklingum og 2.084 sjúklingum og 299 börnum og unglingum með ógleði og uppköst vegna krabbameinslyfjameðferðar. Þar sem fosaprepitant breytist í aprepitant, er talið að aukaverkanir sem tengjast aprepitanti komi fram við notkun fosaprepitants. Öryggi aprepitant var metið hjá um það bil 6.500 fullorðnum og 184 börnum og unglingum.

Aprepitant til inntöku:
Algengustu aukaverkanirnar sem oftar var tilkynnt um hjá fullorðnum sem fengu meðferð skv. aprepitant meðferðaráætluninni en hjá sjúklingum í hefðbundinni meðferð með afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum, voru: Hiksti (4,6% miðað við 2,9%), hækkuð alanín amínótransferasa (ALAT) gildi (2,8% miðað við 1,5%), meltingartruflanir (2,6% miðað við 2,0%), hægðatregða (2,4% miðað við 2,0%), höfuðverkur (2,0% miðað við 1,8%) og minnkuð matarlyst (2,0% miðað við 0,5%). Algengasta aukaverkunin sem oftar var tilkynnt um hjá sjúklingum sem fengu meðferð skv. aprepitant meðferðaráætluninni, en hjá sjúklingum sem fengu hefðbundna meðferð með miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum var þreyta (1,4% miðað við 0,9%).

Algengustu aukaverkanirnar sem oftar var tilkynnt um hjá börnum sem fengu meðferð með aprepitanti en með samanburðarmeðferð á meðan á uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð stóð voru hiksti (3,3 % miðað við 0,0%) og andlitsroði (1,1% miðað við 0,0%).

Tafla yfir aukaverkanir - aprepitant
Eftirtaldar aukaverkanir komu fram í hærri tíðni í samantektargreiningu rannsókna á afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum og miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum hjá fullorðnum og börnum sem fengu aprepitant til inntöku miðað við þá sem fengu hefðbundna meðferð eða við notkun eftir markaðssetningu lyfsins.

Tíðniflokkar í töflunni eru byggðir á rannsóknum hjá fullorðnum; tíðni sem kom fram í rannsóknum hjá börnum voru svipaðar eða lægri, nema að það komi fram í töflunni. Nokkrar minna algengar aukaverkanir hjá fullorðnum komu ekki fram í rannsóknum hjá börnum.

Skilgreining á tíðniflokkum er eftirfarandi: mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni óþekkt (ekki hægt að meta út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 5: Tafla yfir aukaverkanir – aprepitant

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	hvítsveppasýking, sýking af völdum stafýlókokka	mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar	daufkyrningafæð með hita, blóðleysi	sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. ofnæmislost	tíðni óþekkt
Efnaskipti og næring	minnkuð matarlyst	algengar sjaldgæfar
	ofþorsti	mjög sjaldgæfar
Geðræn vandamál	kvíði	sjaldgæfar
	vistarfirring (disorientation), sæluvíma	mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	höfuðverkur	algengar
	sundl, svefndrungi	sjaldgæfar
	vitsmunaröskun, þreyta, truflun á bragðskyni	mjög sjaldgæfar
Augu	tárubólga	mjög sjaldgæfar

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Eyru og völundarhús	eyrnasuð	mjög sjaldgæfar
Hjarta	hjartsláttarónot	sjaldgæfar
	hægur hjartsláttur, hjarta- og æða kvillar	mjög sjaldgæfar
Æðar	Hitasteypa/andlitsroði	sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	hiksti	algengar
	verkur í munnkoki, hnerrar, hósti, nefholsleki (postnasal drip), erting í hálsi	mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	hægðatregða, meltingartruflanir	algengar sjaldgæfar
	ropi, ógleði*, uppköst*, bakflæðissjúkdómur, kviðverkur, munnþurrkur, vindgangur	sjaldgæfar
	skeifugarnarsár með rofi, munnbólga, þaninn kviður, harðar hægðir, ristilbólga af völdum daufkyrningafæðar (neutropenic colitis)	mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	útbrot, þrymlabólur,	sjaldgæfar
	ljósnæmisviðbrögð, ofsvitnun, fitug húð, húðsár, útbrot sem fylgir kláði, Steven-Johnson heilkenni/eitrunardrep í húðþekju	mjög sjaldgæfar
	kláði, ofsakláði	tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	vöðvaslappleiki, vöðvakippir	mjög sjaldgæfar
Nýru og þvagfæri	þvaglátstregða	sjaldgæfar
	óeðlilega tíð þvaglát	mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	þreyta	algengar
	þróttleysi, lasleiki	sjaldgæfar
	bjúgur, óþægindi fyrir brjósti, truflun á göngulagi	mjög sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	hækkuð ALAT gildi	algengar
	hækkuð ASAT gildi, hækkun alkalísks fosfatasa	sjaldgæfar
	rauð blóðkorn í þvagi, lækkuð gildi natríums í blóði, þyngdartap, minnkaður fjöldi daufkyrninga, sykur í þvagi, aukinn þvagútskilnaður	mjög sjaldgæfar

*Ógleði og uppköst voru kennistærð verkunar fyrstu 5 daga meðferðar eftir krabbameinslyfjameðferð og voru ekki skráð sem aukaverkanir fyrr en eftir það.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkunarmynstrið sem kom fram við áframhaldandi meðferð í rannsókn á afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum og miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum hjá fullorðnum, í allt að 6 viðbótar meðferðarlotum krabbameinslyfjameðferðar, reyndist almennt svipað því sem kom fram í 1. lotu.

Í viðbótar klínískri samanburðarrannsókn við virkt efni hjá 1.169 fullorðnum sjúklingum sem fengu aprepitant og afar uppsöluvaldandi krabbameinslyf, voru aukaverkanirnar almennt svipaðar og sést hafa í öðrum rannsóknum á afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum með aprepitant.

Rannsóknir á ógleði og uppköstum sem er ekki vegna krabbameinslyfjameðferðar
Að auki komu fram eftirtaldar aukaverkanir hjá fullorðnum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með aprepitanti við ógleði og uppköstum eftir aðgerðir og oftar en með ondansetróni: Verkur í efri hluta kviðar, óeðlileg iðrahljóð, hægðatregða*, tormæli, mæði, snertiskynsminnkun, svefnleysi, ljósopsþrenging, ógleði, skyntruflun, magaóþægindi, garnastífluvottur (sub-ileus)*, minnkuð sjónskerpa, önghljóð.
*Greint var frá þessu hjá sjúklingum sem tóku stærri skammt af aprepitanti.

Fosaprepitant
Öryggi var metið hjá 1.143 fullorðnum sjúklingum sem fengu 1 dags meðferð af IVEMEND 150 mg samanborið við 1.169 fullorðna sjúklinga sem fengu 3ja daga meðferð með aprepitanti í klínískri samanburðarrannsókn við virkt efni hjá sjúklingum sem fengu afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð. Öryggi var auk þess metið í klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð, þar sem 504 sjúklingar fengu stakan skammt af IVEMEND 150 mg miðað við 497 sjúklinga sem fengu samanburðarmeðferð.

Öryggi eins dags i.v. meðferðaráætlunar var stutt með samantektargreiningu á 3 klínískum rannsóknum með virkum samanburði hjá 139 börnum (á aldrinum 6 mánaða til 17 ára) sem fengu annaðhvort meðferð með afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum eða meðferð með miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum og stakan skammt af IVEMEND í ráðlögðum skammti eða stærri í eins dags meðferðaráætlun.

Öryggi þriggja daga i.v. meðferðaráætlunar var stutt með einarma klínískri rannsókn hjá 100 börnum (á aldrinum 6 mánaða til 17 ára) sem fengu annaðhvort meðferð með afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum eða meðferð með miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum og þriggja daga meðferð með IVEMEND í ráðlögðum skömmtum (sjá kafla 4.2). Öryggi þriggja daga i.v. meðferðaráætlunar með fosaprepitanti hjá börnum er svipað og við eins dags fosaprepitant meðferðaráætlun.

Öryggi fosaprepitants hjá fullorðnum og börnum var almennt svipað og fram kom með aprepitanti.

Tafla yfir aukaverkanir - fosaprepitant
Eftirfarandi eru aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu fosaprepitant í klínískum rannsóknum eða rannsóknum eftir markaðssetningu en hafa ekki verið tilkynntar fyrir aprepitant eins og lýst er hér að ofan. Tíðniflokkar í töflunni eru byggðir á rannsóknum hjá fullorðnum; tíðni sem kom fram í rannsóknum hjá börnum voru svipaðar eða lægri. Nokkrar algengar aukaverkanir hjá fullorðnum komu ekki fram í rannsóknum hjá börnum. Greint hefur verið frá innrennslistengdum aukaverkunum við notkun IVEMEND (sjá kafla 4.4).

Skilgreining á tíðniflokkum er eftirfarandi: mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni óþekkt (ekki hægt að meta út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 6: Tafla yfir aukaverkanir – fosaprepitant

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni
Æðar	roði, segablááæðabólga (aðallega við stungustað)	sjaldgæfar
Húð og undirhúð	roðaþot	sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	roðaþot á innrennslisstað, verkur á innrennslisstað, kláði á innrennslisstað	sjaldgæfar
	herslismyndun á innrennslisstað,	mjög sjaldgæfar
	bráð ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. roði, roðaþot, mæði, bráðaofnæmisviðbrögð/bráðaofnæmislost	tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	hækkaður blóðþrýstingur	sjaldgæfar

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Eigi ofskömmtun sér stað skal hætta notkun fosaprepitants og beita almennri stuðningsmeðferð og eftirliti. Vegna áhrifa aprepitants er draga úr ógleði og uppköstum er ekki víst að hægt sé að framkalla uppköst með lyfjum.

Ekki er hægt að fjarlægja aprepitant með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum og lyf við ógleði, ATC flokkur: A04AD12

Fosaprepitant er forlyf aprepitants og þegar gefið í bláæð breytist það hratt í aprepitant (sjá kafla 5.2). Hlutur fosaprepitants í heildar áhrifunum á móti ógleði, hefur ekki verið að fullu útskýrður, en ekki er hægt að útiloka að um skammvinnt framlag í upphafi meðferðarinnar sé að ræða. Aprepitant er sértækur hemill með mikla sækni í stuttkeðju fjölpeptíð (taugaboðefni sem flytur sársaukaboð) (human substance P) neurókínín 1 (NK_1) viðtaka hjá mönnum. Áhrif fosaprepitants stafa af því að lyfið breytist í aprepitant.

Eins dags meðferðaráætlun með fosaprepitanti hjá fullorðnum
Afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð
Í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samhliða hópum og samanburði við virkt efni var IVEMEND 150 mg (N=1.147) borið saman við 3 daga meðferðaráætlun með aprepitant (N=1.175) hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð sem innihélt cisplatín ($\geq$70 mg/m^2). Meðferðaráætlunin með fosaprepitant samanstóð af fosaprepitant 150 mg á degi 1 ásamt ondansetrón 32 mg í bláæð á degi 1 og dexametasón 12 mg á degi 1, 8 mg á degi 2, og 8 mg tvisvar á dag á degi 3 og 4. Meðferðaráætlunin með aprepitant samanstóð af aprepitant 125 mg á degi 1 og 80 mg/dag á degi 2 og 3 ásamt ondansetrón 32 mg í bláæð á degi 1 og dexametasón 12 mg á degi 1 og 8 mg á dag á degi 2 til 4. Blindun rannsóknarinnar var tryggð með fosaprepitant lyfleysu, aprepitant lyfleysu, og dexametasón lyfleysu (að kvöldi dags 3 og 4) (sjá kafla 4.2). Þó að 32 mg skammtur af ondansetróni í bláæð hafi verið notað í klínískum rannsóknum er það ekki lengur ráðlagður skammtur. Sjá upplýsingar um skammta í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðeigandi 5-HT_3 viðtakablokka.

Mat á virkni byggðist á eftirtöldum samsettum mælikvörðum: alger svörun, bæði yfir allt tímabilið og í seinkuðum fasa og engin uppköst yfir allt tímabilið. Niðurstöður sýndu að IVEMEND 150 mg var ekki síðri kostur en 3 daga meðferðaráætlunin með aprepitant. Samantekt aðal og auka endapunkta er sýnd í töflu 7.

Tafla 7: Hlutfall fullorðinna sjúklinga sem fengu afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð, svörun eftir meðferðarhóp og fasa - 1. meðferðarlota

ENDAPUNKTAR*	**Fosaprepitant meðferðaráætlun (N =1.106)** %	**Aprepitant meðferðaráætlun (N =1.134)** %	**Mismunur† (95% CI)**
Alger svörun‡			
Yfir allt tímabilið§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Seinkaður fasi§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Engin uppköst			
Yfir allt tímabilið§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Aðalendapunktur er feitletraður.
**N: Fjöldi fullorðinna sjúklinga sem var með í aðalgreiningunni á algerri svörun.
†Mismunur og öryggismörk (CI) voru reiknuð samkvæmt aðferð sem Miettinen og Nurminen lögðu til og leiðrétt fyrir kyni.
‡Alger svörun = engin uppköst og engin notkun neyðarmeðferðar.
§Allt tímabilið = 0 til 120 klukkustundum eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar með cisplatín.
§§Seinkaður fasi = 25 til 120 klukkustundum eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar með cisplatín.

Miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð
Í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og samhliðahópum var IVEMEND 150 mg (N=502) ásamt ondansetróni og dexametasóni borið saman við ondansetrón ásamt dexametasóni eingöngu (samanburðarmeðferð) (N=498) hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu meðferð með miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinlyfjum. Fosaprepitant meðferðaráætlunin samanstóð af 150 mg af fosaprepitanti á degi 1 ásamt 8 mg af ondasetróni til inntöku í 2 skömmtum og 12 mg af dexametasóni til inntöku. Á degi 2 og 3 fengu sjúklingar í fosaprepitant hópnum lyfleysu í stað ondansetróns á 12 klst. fresti. Samanburðarmeðferðin samanstóð af 150 mg fosaprepitant lyfleysu í bláæð á degi 1 ásamt 8 mg af ondansetróni til inntöku í 2 skömmtum og 20 mg af dexametasóni til inntöku. Á degi 2 og 3 fengu sjúklingar í samanburðarhópnum 8 mg af ondansetróni til inntöku á 12 klst. fresti. Stuðst var við fosaprepitant lyfleysu og dexametasón lyfleysu (á degi 1) til að viðhalda blindun.

Verkun fosaprepitants var metin á grundvelli aðal- og auka endapunkts eins og talið er upp í töflu 8 og sýndi yfirburði yfir samanburðarmeðferðinni með tilliti til algerrar svörunar í síðkomnum og heildar fasa.

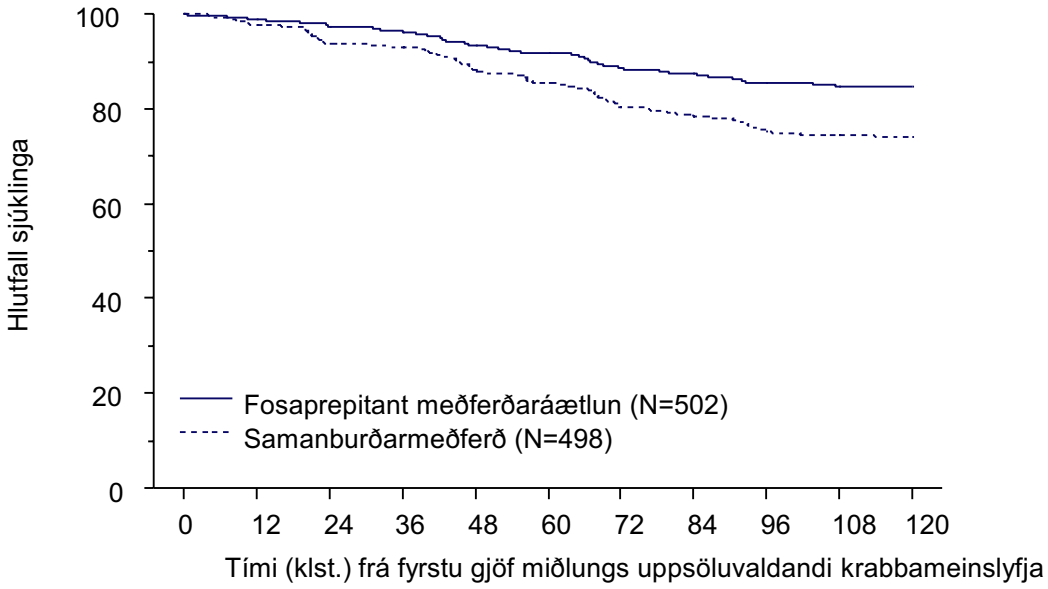
Tafla 8: Hlutfall fullorðinna sjúklinga eftir meðferðarhópi og fasa sem fengu miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð

ENDAPUNKTAR*	Fosaprepitant meðferðaráætlun (N =502)** %	Samanburðar meðferðaráætlun (N =498)** %	P-gildi
Alger svörun†			
Síðkominn fasi‡	78,9	68,5	<0,001
Alger svörun†			
Allt tímabilið§	77,1	66,9	<0,001
Bráðafasi§§	93,2	91	0,184

*Aðalendapunktar eru feitletraðir.
**N: Fjöldi fullorðinna sjúklinga í hópnum sem ætlað var að meðhöndla.
†Alger svörun = engin uppköst og engin notkun neyðarmeðferðar.
‡Seinkaður fasi = 25 til 120 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar.
§Allt tímabilið = 0 til 120 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar.
§§Bráðafasi = 0 til 24 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar.

Áætlaður tími fram að fyrstu uppsölu er sýndur í Kaplan-Meier grafi á mynd 1.

Mynd 1:
Hlutfall fullorðinna sjúklinga sem fengu miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð sem ekki fá uppköst, sýnt á tímaási



Börn
Í 3 opnum klínískum rannsóknum með virkum samanburði fengu börn á aldrinum 6 mánaða til 17 ára annaðhvort meðferð með afar eða miðlungs uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum og stakan skammt af fosaprepitanti í ráðlögðum skammti eða stærri í eins dags meðferðaráætlun (139 sjúklingar) eða þriggja daga meðferðaráætlun (199 sjúklingar) í samsetningu með ondansetróni, með eða án dexametasóns.

Börn sem fengu eins dags meðferðaráætlun með fosaprepitanti
Verkun eins dags meðferðaráætlunar með fosaprepitanti hjá börnum var framreiknuð frá verkun sem sýnt var fram á hjá fullorðnum sem fengu eins dags meðferðaráætlunar með fosaprepitanti eins og lýst er í undirkaflanum um eins dags meðferðaráætlun með fosaprepitanti hjá fullorðnum.

Búist er við að verkun eins dags meðferðaráætlunar með fosaprepitanti hjá börnum sé svipuð og verkun eins dags meðferðaráætlunar með fosaprepitanti hjá fullorðnum.

Börn sem fengu þriggja daga meðferðaráætlun með fosaprepitanti
Verkun þriggja daga meðferðaráætlunar með fosaprepitanti hjá börnum var byggð á verkun sem sýnt var fram á hjá börnum sem fengu þriggja daga meðferðaráætlun með aprepitanti til inntöku.

Búist er við að verkun þriggja daga meðferðaráætlunar með fosaprepitanti hjá börnum sé svipuð og með þriggja daga meðferðaráætlun með aprepitanti til inntöku. Sjá allar klínískar upplýsingar í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir EMEND hylki og EMEND mixtúruduft, dreifu varðandi rannsóknir með aprepitanti til inntöku.

5.2 Lyfjahvörf

Fosaprepitant, forlyf aprepitants, breytist hratt í aprepitant þegar það er gefið í bláæð. Plasmaþéttni fosaprepitants er undir greinanlegum mörkum innan 30 mínútna frá því að innrennsli er lokið.

Aprepitant eftir gjöf fosaprepitants
Eftir stakan 150 mg skammt af fosaprepitanti í bláæð gefið heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum sem 20 mínútna innrennsli, var $AUC_{0-\infty}$ fyrir aprepitant 35,0 µg•klst./ml að meðaltali og hámarksþéttni aprepitants var 4,01 µg/ml að meðaltali.

Dreifing
Aprepitant er verulega próteinbundið, 97% að meðaltali. Margfeldismeðaltal dreifingarrúmmáls aprepitants við jafnvægi (Vd_{ss}), metið út frá stökum 150 mg skammti af fosaprepitanti í bláæð, er um það bil 82 lítrar hjá mönnum.

Umbrot
Fosaprepitant breyttist hratt í aprepitant í *in vitro* kvíunum (incubations) með lifrarsýnum úr mönnum. Auk þess varð fosaprepitant fyrir hraðri og nær algerri umbreytingu í aprepitant í S9 sýnum úr öðrum mannavefjum, þar með talið nýrum, lungum og dausgörn. Að þeim sökum virðist umbreyting fosaprepitants í aprepitant koma fram í mörgum vefjum. Fosaprepitant gefið í bláæð breyttist hratt í aprepitant á innan við 30 mínútum eftir að innrennsli lauk hjá mönnum

Aprepitant umbrotnar að verulegu leyti. Hjá heilbrigðum ungum fullorðnum einstaklingum, er aprepritant um 19% af geislavirkni plasma 72 klst. eftir gjöf eins 100 mg skammts af [^{14}C]-fosaprepitanti, forlyfi aprepitants í bláæð, sem bendir til þess að magn umbrotsefna í plasma sé umtalsvert. Tólf umbrotsefni aprepitants hafa greinst í plasma manna. Umbrot aprepitants fer að verulegu leyti fram með oxun morfólínhringsins og hliðarkeðja hans og umbrotsefnin sem myndast eru aðeins lítillega virk. *In vitro* rannsóknir með notkun lifrarmíkrósóma úr mönnum benda til að aprepitant umbrotni aðallega vegna CYP3A4 og hugsanlega að óverulegu leyti vegna CYP1A2 og CYP2C19.

Öll umbrotsefni sem koma fram í þvagi, saur og plasma eftir gjöf 100 mg [^{14}C]-fosaprepitants skammts í bláæð koma einnig fram eftir [^{14}C]-aprepitant skammt til inntöku. Við umbreytingu á

245,3 mg af fosaprepitant dimeglúmíni (samsvarar 150 mg af fosaprepitant) í aprepitant, losna 23,9 mg af fosfórsýru og 95,3 mg af meglúmíni.

Brotthvarf
Aprepitant skilst ekki út óbreytt með þvagi. Umbrotsefni skiljast út með þvagi og með galli í saur. Eftir stakan 100 mg skammt af [^{14}C]-fosaprepitanti í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum, fannst 57% geislavirkninnar í þvagi og 45% í saur.

Lyfjahvörf aprepitants eru ekki línuleg á klínísku skammtabili. Lokahelmingunartími aprepitants eftir 150 mg skammt af fosaprepitanti í æð var u.þ.b. 11 klst. Margfeldismeðaltal plasmaúthreinsunar aprepitants eftir 150 mg skammt af fosaprepitanti í æð var u.þ.b. 73 ml/mín.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum
Skert lifrarstarfsemi: Fosaprepitant umbrotnar í ýmsum vefjum utan lifrar. Því er ekki talið að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á umbreytingu fosaprepitants í aprepitant. Væg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) hefur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf aprepitants. Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að draga ályktanir varðandi áhrif miðlungs mikillar skerðingar á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) á lyfjahvörf aprepitants út frá fyrirliggjandi upplýsingum. Engin klínísk eða lyfjahvarfafræðileg gögn eru til fyrir sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Skert nýrnastarfsemi: Stakur 240 mg skammtur af aprepitant til inntöku var gefinn sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi (CrCl <30 ml/mín.) og sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á blóðskilun að halda.

Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi var $AUC_{0-\infty}$ fyrir heildar aprepitant (óbundið og próteinbundið) 21% lægra og C_{max} 32% lægra en hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gengust undir blóðskilun, lækkaði $AUC_{0-\infty}$ fyrir heildar aprepitant um 42% og C_{max} lækkaði um 32%. Vegna lítilsháttar minnkunar á próteinbindingu aprepitants hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm, varð AUC fyrir lyfjafræðilega virkt óbundið aprepitant, ekki fyrir verulegum áhrifum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Blóðskilun framkvæmd 4 eða 48 klst. eftir skömmtun hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf aprepitants; minna en 0,2% af skammtinum fannst í skilunarvökvanum.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir blóðskilun.

Börn: Sem hluti af þriggja daga i.v./i.v./i.v. meðferðaráætlun er hermilíkan sýnt í töflu 9 yfir miðgildi $AUC_{0\text{-}24klst.}$ með miðgildi hámarksþéttni (C_{max}) á degi 1 og miðgildi þéttni við lok dags 1, dags 2 og dags 3 hjá börnum (6 mánaða til 17 ára að aldri).

Tafla 9: Lyfjahvarfabreytur aprepitants í þriggja daga meðferðaráætlun með fosaprepitanti í bláæð hjá börnum

Þýði	Þriggja daga i.v./i.v./i.v. skammtur	AUC $_{0\text{-}24\ klst.}$ (ng*klst./ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 – 17 ára	115 mg, 80 mg, 80 mg	21.172	2.475	454	424	417
6 - <12 ára	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25.901	2.719	518	438	418
2 - <6 ára		20.568	2.335	336	248	232
6 mánaða – <2 ára		16.979	1.916	256	179	167

Upplýsingar í töflu 10 sýna miðgildi $AUC_{0\text{-}24klst.}$ frá hermilíkani fyrir aprepitant með miðgildi hámarksþéttni (C_{max}) á degi 1 og miðgildi þéttni við lok dags 1, dags 2 og dags 3 hjá börnum (6 mánaða < 12 ára að aldri) við eins dags fosaprepitant aðstæður í bláæð og framkomið meðaltal $AUC_{0\text{-}24klst.}$ með miðgildi hámarksþéttni (C_{max}) á degi 1 meðalþéttni við lok dags 1, dags 2 og dags 3 hjá börnum (12 til 17 ára).

Tafla 10: Lyfjahvarfabreytur aprepitants í eins dags meðferðaráætlun með fosaprepitanti í bláæð hjá börnum

Þýði	Eins dags i.v. skammtur	AUC 0-24 klst. (ng*klst./ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 – 17 ára	150 mg	30.400	3.500	735	NR	NR
6 - <12 ára	4 mg/kg	35.766	3.637	746	227	69,2
2 - <6 ára		28.655	3.150	494	108	23,5
6 mánaða – <2 ára	5 mg/kg	30.484	3.191	522	112	24,4

NR = Ekki skráð

Lyfjahvarfagreining hjá þýði á aprepitanti hjá börnum (á aldrinum frá 6 mánaða fram til 17 ára) bendir til að kyn og kynstofn hafi engin klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf aprepitants.

Samband þéttni og virkni
Með notkun mjög sértæks NK_1-viðtaka sporefnis (tracer), hafa rannsóknir með jáeindaskanna (PET) á heilbrigðum ungum mönnum, sem fengu stakan skammt af 150 mg fosaprepitanti í bláæð (N=8), sýnt fram á ≥100% bindingu NK_1 viðtaka í heila við T_{max} og 24 klst., ≥97% við 48 klst., og milli 41% og 75% við 120 klst., eftir lyfjagjöf. Í þessari rannsókn var fylgni á milli bindingar NK_1 viðtaka í heila og plasmaþéttni aprepitants.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar um gjöf fosaprepitants í bláæð og aprepitants til inntöku benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn. Þetta er byggt á hefðbundnum rannsóknum á: eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni (að meðtöldum *in vitro* prófunum) og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif á nagdýr voru aðeins athuguð m.t.t. aprepitants til inntöku. Þó skal hafa í huga að gildi eitrunarrannsókna á nagdýrum, kanínum og öpum þ.m.t. rannsóknir á eitrunaráhrifum á frjósemi, er takmarkað því útsetning fosaprepitants og aprepitants var einungis svipuð eða jafnvel minni en útsetningin er við meðferð hjá fullorðnum mönnum. Í lyfjaöryggisrannsóknum og rannsóknum á eituráhrifum vegna endurtekinna skammta á hundum, voru C_{max} og AUC aprepitants allt að 3 sinnum (lyfjaöryggi) og 40 sinnum (eituráhr. vegna endurtekinna skammta) hærri en klínísk gildi.

Í rannsókn á eiturverkun hjá ungum hundum sem fengu meðferð með fosaprepitanti frá degi 14 eftir got til dags 42 sást minnkuð þyngd eistna og stærð Leydig frumna hjá karlkyns hundum við skammtana 6 mg/kg/sólarhring og aukin þyngd legs, ofvöxtur í legi og leghálsi og þroti í vefjum í leggöngum hjá kvenkyns hundum við skammtana 4 mg/kg/sólarhring. Í rannsókn á eiturverkun hjá ungum rottum sem fengu meðferð með aprepitanti frá degi 10 eftir got til dags 63 kom fram opnun legganga fram snemma hjá kvenkynsrottum við skammtana 250 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring og seinkun í aðgreiningu forhúðar hjá karlkyns rottum við skammtana 10 mg/kg tvisvar sinnum á sólarhring. Ekki kom fram nein meðferðartengd verkun á æxlun, frjósemi eða lifun fósturvísa/fóstra og engar meinafræðilegar breytingar á æxlunarfærum. Engin mörk voru á útsetningu fyrir aprepitanti sem

klínískt skiptu máli. Þessar niðurstöður eru taldar ólíklegar til að hafa klínískt mikilvægi í skammtímameðferð.

Fosaprepitant (á lyfjaformi sem ekki er markaðssett) olli eitrunaráhrifum í æðakerfi og rauðkornarofi hjá tilraunastofudýrum við þéttni sem var lægri en 1 mg/ml og einnig hærri, það fór eftir lyfjaforminu. Í þvegnum blóðfrumum manna (human washed blood cells), komu einnig fram einkenni rauðkornarofs með tilraunum á lyfjaformi fosaprepitants sem ekki er markaðssett, við þéttnina 2,3 mg/ml og hærri, þó rannsóknir á heilblóði manna sýndi það ekki. Ekkert rauðkornarof fannst við notkun þess lyfjaforms fosaprepitants sem er markaðssett, við þéttnina 1 mg/ml í heilblóði manna og í þvegnum rauðkornum manna.

Hjá kanínum olli fosaprepitant bráðri staðbundinni, tímabundinni bólgu í upphafi eftir gjöf við bláæð (paravenous), undir húð og í vöðva. Í lok eftirfylgni (8 dögum eftir síðasta skammt), sást allt að dálítil staðbundin meðalbráð bólga eftir gjöf við bláæð og í vöðva og að auki allt að miðlungsmikil staðbundin visnun/drep í vöðva með endurnýjun vöðva eftir gjöf í vöðva.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dínatríum edetat (E-386)
Pólýsorbat 80 (E-433)
Laktósi, vatnsfrír
Natríumhýdroxíð (E-524) (til að stilla sýrustig) og/eða
Saltsýra (þynnt E-507) (til að stilla sýrustig)

6.2 Ósamrýmanleiki

IVEMEND er ekki leysanlegt í neinum lausnum sem innihalda tvígildar katjónir (t.d. Ca^{2+}, Mg^{2+}), þ.m.t. Hartmans og ringer laktat lausnum. Ekki má blanda þessu lyfi saman við nein önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir blöndun og þynningu, hefur verið sýnt fram á efna og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 25°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax, er geymslutími meðan á notkun stendur og aðstæður fyrir notkun á ábyrgð notanda og á við eðlilegar aðstæður ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Fyrir geymsluaðstæður eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

10 ml hettuglas úr glæru gleri af gerð I með klóróbútýl eða brómóbútýl gúmmítappa og innsigli úr áli með grárri hettu með plastflipa.

Pakkningastærð: 1 eða 10 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

IVEMEND verður að blanda og síðan þynna fyrir gjöf.

Undirbúningur IVEMEND 150 mg fyrir gjöf í bláæð:

1. Dælið 5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í hettuglasið. Tryggið að natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn sem bætt er í sé látin renna eftir hlið glassins til að forðast froðumyndun. Snúið hettuglasinu varlega. Forðist að hrista og spýta natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn hratt í hettuglasið.

2. Útbúið innrennslispoka með **145 ml** af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (t.d. með því að fjarlægja 105 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn úr innrennslispoka með 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn).

3. Dragið allt rúmmálið upp úr hettuglasinu og flytjið í innrennslispokann sem inniheldur 145 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn þannig að **úr verður heildarrúmmál sem nemur 150 ml og lokaþéttni sem nemur 1 mg/ml**. Hvolfið pokanum varlega 2-3 sinnum.

4. Ákveðið rúmmál sem gefa skal frá þessum blandaða innrennslispoka á grundvelli ráðlagðs skammts (sjá kafla 4.2).

   Fullorðnir
   Gefa skal allt rúmmálið í blandaða innrennslispokanum (150 ml).

   Börn
   Hjá börnum 12 ára og eldri skal reikna rúmmálið sem gefa skal á eftirfarandi hátt:
   - Rúmmál sem gefa skal (ml) jafngildir ráðlögðum skammti (mg).

   Hjá börnum frá 6 mánaða til yngri en 12 ára skal reikna rúmmálið sem gefa skal á eftirfarandi hátt:
   - Rúmmál sem gefa skal (ml) = ráðlagður skammtur (mg/kg) x líkamsþyngd (kg)
     - **Athugið: Ekki gefa meira en hámarksskammta (sjá kafla 4.2).**

5. Ef nauðsyn krefur, ef rúmmál er minna en 150 ml, má flytja útreiknað rúmmál í poka af viðeigandi stærð eða í sprautu fyrir gjöf innrennslis.

Útlit blandaðrar lausnar er eins og útlit leysis.

Fyrir gjöf skal skoða blönduðu og þynntu lausnina með tilliti til agna og upplitunar.

Fargið öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfið má ekki blanda með eða saman við lausnir þegar eðlisfræðilegur og efnafræðilegur samrýmanleiki hefur ekki verið staðfestur (sjá kafla 6.2).

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. janúar 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 12. nóvember 2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar (http://www.serlyfjaskra.is).

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA 150 mg

1. HEITI LYFS

IVEMEND 150 mg innrennslisstofn, lausn
fosaprepitant

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur fosaprepitant dímeglúmín sem jafngildir 150 mg af fosaprepitanti sem samsvarar 130,5 mg af aprepitanti. Eftir blöndun og þynningu inniheldur 1 ml af lausn 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Dínatríum edetat, pólýsorbat 80, vatnsfrír laktósi, NaOH og/eða þynnt HCl (til pH stillingar)
Sjá fylgiseðil til frekari upplýsinga.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

innrennslisstofn, lausn
1 hettuglas
10 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eingöngu til notkunar einu sinni.
Ekki er þörf á notkun aprepritant til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Eftir blöndun og þynningu: 24 klst. við 25°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/437/003 1 x 1 hettuglas
EU/1/07/437/004 1 x 10 hettuglös

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

IVEMEND 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS 150 mg

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

IVEMEND 150 mg innrennslisstofn, lausn
fosaprepitant
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

IVEMEND 150 mg innrennslisstofn, lausn
fosaprepitant

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honun eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IVEMEND og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IVEMEND
3. Hvernig nota á IVEMEND
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IVEMEND
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um IVEMEND og við hverju það er notað

IVEMEND inniheldur virka efnið fosaprepitant sem breytist í aprepitant í líkamanum. Það tilheyrir hópi lyfja sem kallast neurókínín 1 (NK_1) viðtakahemlar. Í heilanum er ákveðið svæði sem stýrir ógleði og uppköstum. IVEMEND verkar með því að blokka merki til þess svæðis og dregur þannig úr ógleði og uppköstum. IVEMEND er notað hjá fullorðnum, unglingum og börnum frá 6 mánaða aldri **ásamt öðrum lyfjum,** til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar sem veldur mikilli eða miðlungsmikilli ógleði og uppköstum.

2. Áður en byrjað er að nota IVEMEND

Ekki má nota IVEMEND
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fosaprepitanti, aprepitanti, pólýsorbati 80 eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- með lyfjum sem innihalda pímózíð (lyf við geðsjúkdómum), terfenadín og astemizól (lyf við frjókornaofnæmi og annars konar ofnæmi), cisapríð (lyf sem er notað við meltingartruflunum). Láttu lækninn vita ef þú notar þessi lyf því það þarf að aðlaga meðferðina með tilliti til þess, áður en þú hefur meðferð með IVEMEND.

Varnaðarorð og varúðarreglur
Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en IVEMEND er notað.

Áður en meðferð með lyfinu hefst skaltu láta lækninn vita ef þú ert með lifrarsjúkdóm þar sem lifrin gegnir mikilvægu hlutverki í að brjóta niður lyfið í líkamanum. Læknirinn getur þurft að fylgjast með lifrarstarfseminni.

Börn og unglingar
Ekki gefa IVEMEND börnum yngri en 6 mánaða eða sem vega minna en 6 kg því lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þeim aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða IVEMEND
IVEMEND getur haft áhrif á önnur lyf bæði meðan á meðferð með IVEMEND stendur og eftir að henni er hætt. Sum lyf á ekki að nota með IVEMEND (svo sem pimozíð, terfenadín, astemizól og cisapríð) eða aðlaga þarf skammta þeirra (sjá einnig kaflann: „Ekki má nota IVEMEND“).

Virkni IVEMEND eða annarra lyfja getur breyst ef þú notar IVEMEND ásamt öðrum lyfjum þar með talin lyfin hér að neðan. Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur eitthvert eftirfarandi lyfja:

- getnaðarvarnarlyf, sem geta verið pillan, plástrar, vefjalyf og vissar tegundir lykkja sem gefa frá sér hormón, verið getur að þau virki ekki sem skyldi ef þau eru notuð með IVEMEND. Nota skal aðra getnaðarvörn eða til viðbótar getnaðarvörn án hormóna, meðan á meðferð með IVEMEND stendur og í allt að 2 mánuði eftir notkun IVEMEND,
- cíklósporín, takrólimus, sírólímus, everólímus (ónæmisbælandi lyf),
- alfentaníl, fentanýl (notað til að meðhöndla verki),
- kínidín (quinidin) (notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt),
- irinótecan, etóposíð, vínórelbín, ífosfamíð (lyf notað til að meðhöndla krabbamein),
- lyf sem innihalda ergot alkalóíða afleiður svo sem ergotamín og díergotamín (notað til að meðhöndla mígreni),
- warfarín, akenókúmaról (blóðþynningarlyf; gæti verið þörf á blóðsýni),
- rífampín, claritrómysín, telitromycín (sýklalyf notuð til að meðhöndla sýkingar),
- fenýtóin (lyf notað til meðhöndlunar á krömpum),
- carbamazepín (notað til að meðhöndla þunglyndi og flogaveiki),
- mídazólam, tríazólam, fenóbarbítal (róandi lyf og svefnlyf),
- Jóhannesarjurt (náttúrulyf notað til að meðhöndla þunglyndi),
- próteasahemlar (notað til að meðhöndla HIV sýkingu),
- ketókónazól, nema hársápa (notað við meðferð á Cushing heilkenni – þegar líkaminn myndar of mikið kortisól,
- itrakónazol, vorikónazól, posakónazól (sveppalyf),
- nefazódón (notað til að meðhöndla þunglyndi),
- diltíazem (lyf notað til að meðhöndla háþrýsting),
- barksterkar (svo sem dexametasón),
- kvíðastillandi lyf (svo sem alprazólam),
- tólbútamíð (lyf notað við sykursýki).

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf eða náttúrulyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf
Lyfið skal ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en lyfið er notað.

Upplýsingar er varða getnaðarvarnir eru í kaflanum, „Notkun annarra lyfja samhliða IVEMEND“.

Ekki er vitað hvort IVEMEND berst í brjóstamjólk. Brjóstagjöf er því ekki ráðlögð meðan á meðferð með lyfinu stendur. Það er mikilvægt að láta lækninn vita áður en þú færð lyfið ef þú ert með barn á brjósti eða hefur í huga að hafa barn á brjósti.

Akstur og notkun véla
Tekið skal tillit til þess að sumir einstaklingar verða varir við sundl og syfju eftir að hafa fengið IVEMEND. Forðastu að aka bíl eða nota vélar ef þig sundlar eða þú verður syfjuð/syfjaður, eftir að hafa notað lyfið (sjá „Hugsanlegar aukaverkanir“).

IVEMEND inniheldur natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á IVEMEND

Handa fullorðnum (18 ára og eldri) er ráðlagður skammtur af IVEMEND er 150 mg af fosaprepitanti, á degi 1 (fyrsta degi krabbameinslyfjameðferðar).

Handa börnum og unglingum (6 mánaða til 17 ára) byggist ráðlagður skammtur af IVEMEND á aldri og líkamsþyngd sjúklings. Háð krabbameinslyfjameðferðinni má gefa IVEMEND á tvennan hátt:

IVEMEND gefið aðeins á degi 1 (einn dagur í krabbameinslyfjameðferð)

IVEMEND gefið á degi 1, 2 og 3 (einn eða fleiri dagar í krabbameinslyfjameðferð)

- Ávísa má samsetningum með aprepitanti til inntöku á dögum 2 og 3 í staðinn fyrir IVEMEND.

Duftið er blandað og þynnt fyrir notkun. Heilbrigðisstarfsmaður, s.s. læknir eða hjúkrunarfræðingur, gefur þér lausnina með innrennsli (með dreypingu í bláæð) u.þ.b. 30 mínútum áður en krabbameinslyfjameðferðin hefst hjá fullorðnum eða 60-90 mínútum áður en krabbameinslyfjameðferðin hefst hjá börnum og unglingum. Læknirinn getur beðið þig um að taka önnur lyf, m.a. barkstera (svo sem dexametasón) og „5-HT_3 hemla“ (svo sem ondansetron) til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst.
Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hætta skal notkun IVEMEND strax og hafa samband við lækni ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum, sem geta verið alvarlegar og þú gætir þurft á læknismeðferð að halda:

- Ofsakláði, útbrot, kláði, erfiðleikar með öndun eða við að kyngja eða alvarleg blóðþrýstingslækkun (tíðni ekki þekkt, ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum); þetta eru merki um alvarleg ofnæmisviðbrögð.
- Innrennslistengdar aukaverkanir eða aukaverkanir nálægt innrennslisstað. Alvarlegustu innrennslistengdu aukaverkanirnar hafa komið fyrir í tengslum við ákveðið lyf sem notað er við krabbameinslyfjameðferð og getur brennt eða myndað blöðrur á húð með aukaverkunum svo sem sársauka, bólgu og roða. Húðdrep hefur átt sér stað hjá sumum einstaklingum sem hafa fengið þessa tegund krabbameinslyfjameðferðar.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp hér fyrir neðan.

Algengustu aukaverkanirnar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:

- hægðatregða, meltingartruflanir,
- höfuðverkur,
- þreyta,
- lystarleysi,
- hiksti,
- aukið magn lifrarensíma í blóði.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:

- sundl, syfja,
- þrymlabólur, útbrot
- kvíði
- ropi, ógleði, uppköst, brjóstsviði/nábítur, kviðverkir, munnþurrkur, vindgangur
- aukin sársaukafull eða sviðakennd þvaglát
- slappleiki, almenn vanlíðan
- roði í andliti/húð, hitasteypur,
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur, hækkaður blóðþrýstingur,
- hiti með aukinni sýkingarhættu, fækkun rauðra blóðkorna

- sársauki á innrennslisstað, roði á innrennslisstað, kláði á innrennslisstað, æðabólga á innrennslisstað.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) eru:
- erfiðleikar með að hugsa, þróttleysi, breyting á bragðskyni,
- húð viðkvæm fyrir sólargeislum, mikil svitamyndun, feit húð, sár á húð, útbrot sem fylgir kláði, Steven-Johnson heilkenni/eitrunardrep í húðþekju (mjög sjaldgæf viðbrögð í húð);
- sæluvíma (óeðlilega mikil hamingjutilfinning), vistarfirring (ekki áttuð/áttaður á stað og stund),
- bakteríusýking, sveppasýking,
- slæm hægðatregða, magasár, bólga í smágirni og ristli, sár í munni, uppþemba,
- tíð þvaglát, meira þvagmagn en venjulega, sykur í blóði eða þvagi,
- óþægindi fyrir brjósti, bólga, breyting á göngulagi;
- hósti, slím í koki, erting í koki, hnerri, særindi í hálsi,
- útferð og kláði í augum,
- eyrnasuð,
- vöðvakippir, vöðvaslappleiki,
- óeðlilega mikill þorsti,
- hægur hjartsláttur, hjarta- og æðasjúkdómur,
- fækkun hvítra blóðfrumna, lítið natríum í blóði, þyngdartap,
- herslismyndun á innrennslisstað.

Tilkynning aukaverkana
Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á IVEMEND

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrstu tveir tölustafirnir tákna mánuðinn, næstu fjórir tákna árið.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Fullbúin blönduð og þynnt lyfjalausn helst stöðug í 24 klst við 25°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

IVEMEND inniheldur
- Virka innihaldsefnið er fosaprepitant. Hvert hettuglas inniheldur fosaprepitant dímeglúmín sem jafngildir 150 mg af fosaprepitanti. Eftir blöndun og þynningu inniheldur 1 ml af lausn 1 mg af fosaprepitanti (1 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru dínatríum edetat (E386), pólýsorbat 80 (E433), vatnsfrír laktósi, natríum hýdroxíð (E524) (til að stilla sýrustig) og/eða saltsýra þynnt (E507) (til að stilla sýrustig)

Lýsing á utliti IVEMEND og pakkningastærðir
IVEMEND er hvítt eða beinhvítt duft til upplausnar fyrir innrennsli.

Duftið er í hettuglasi úr glæru gleri, með gúmmítappa og innsigli úr áli með grárri hettu með plastflipa.

Hvert hettuglas inniheldur 150 mg af fosaprepitanti. Pakkningastærð: 1 eða 10 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

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

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

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

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

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

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

France
MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um hvernig á að blanda og þynna IVEMEND 150 mg

1. Dælið 5 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í hettuglasið. Tryggið að natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn sem bætt er í sé látin renna eftir hlið glassins til að forðast froðumyndun. Snúið hettuglasinu varlega. Forðist að hrista og spýta natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn hratt í hettuglasið.

2. Útbúið innrennslispoka með **145 ml** af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn (t.d. með því að fjarlægja 105 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn úr innrennslispoka með 250 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn til inndælingar).

3. Dragið allt rúmmálið upp úr hettuglasinu og flytjið í innrennslispokann sem inniheldur 145 ml af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn þannig að **úr verður heildarrúmmál sem nemur 150 ml og lokaþéttni sem nemur 1 mg/ml**. Hvolfið pokanum varlega 2-3 sinnum (sjá „Hvernig nota á IVEMEND“).

4. Ákveðið rúmmál sem gefa skal frá þessum blandaða innrennslispoka á grundvelli ráðlagðs skammts (sjá samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

   Fullorðnir
   Gefa skal allt rúmmálið í blandaða innrennslispokanum (150 ml).

   Börn
   Hjá börnum 12 ára og eldri skal reikna rúmmálið sem gefa skal á eftirfarandi hátt:
   - Rúmmál sem gefa skal (ml) jafngildir ráðlögðum skammti (mg).

   Hjá börnum frá 6 mánaða til yngri en 12 ára skal reikna rúmmálið sem gefa skal á eftirfarandi hátt:
   - Rúmmál sem gefa skal (ml) = ráðlagður skammtur (mg/kg) x líkamsþyngd (kg)
     - **Athugið: Ekki gefa meira en hámarksskammta (sjá samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).**

5. Ef nauðsyn krefur, ef rúmmál er minna en 150 ml, má flytja útreiknað rúmmál í poka af viðeigandi stærð eða í sprautu fyrir gjöf innrennslis.

Blönduð og þynnt fullbúin lausn helst stöðug í 24 klst. við 25°C.

Stungu- og innrennslislyf skal skoða með berum augum með tilliti til agna og upplitunar fyrir gjöf þar sem lausn og umbúðir leyfa.

Útlit blandaðrar lausnar er eins og útlit leysis.

Fargið öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfið má ekki blanda með eða samanvið lausnir þegar eðlisfræðilegur og efnafræðilegur samrýmanleiki hefur ekki verið staðfestur (sjá samantekt á eikinleikum lyfs, kafla 6.2).