

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

IVEMEND 150 mg prášok na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje dimeglumínfosaprepitant zodpovedajúci 150 mg fosaprepitantu, čo zodpovedá 130,5 mg aprepitantu. Po rekonštitúcii a zriedení obsahuje 1 ml roztoku 1 mg fosaprepitantu (1 mg/ml) (pozri časť 6.6).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až takmer biely amorfný prášok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia nevoľnosti a vracania, ktoré sú spojené s vysoko a stredne emetogénnou protirakovinovou chemoterapiou u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov a starších.

IVEMEND 150 mg sa podáva ako súčasť kombinovanej liečby (pozri časť 4.2).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

##### Dospelí

Odporúčaná dávka je 150 mg podávaná ako infúzia **trvajúca 20 – 30 minút** v deň 1, zavedená približne 30 minút pred chemoterapiou (pozri časť 6.6). IVEMEND sa má podávať spolu s kortikosteroidom a antagonistom 5-HT<sub>3</sub> tak, ako je to špecifikované v tabuľkách nižšie.

Na prevenciu nevoľnosti a vracania spojených s emetogénnou protirakovinovou chemoterapiou sa odporúčajú nasledovné režimy.

**Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie na prevenciu nevoľnosti a vracania, ktoré sú spojené s režimom vysoko emetogénnej chemoterapie u dospelých**

	Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4
IVEMEND	150 mg intravenózne	bez	bez	bez
Dexametazón	12 mg perorálne	8 mg perorálne	<b>8 mg perorálne dvakrát denne</b>	<b>8 mg perorálne dvakrát denne</b>
antagonisty 5-HT <sub>3</sub>	Štandardná dávka antagonistov 5-HT <sub>3</sub> . Príslušné informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností vybraného antagonistu 5-HT <sub>3</sub> .	bez	bez	bez

**Dexametazón** sa má podávať 30 minút pred chemoterapiou v deň 1 a ráno v dňoch 2 až 4. Dexametazón sa má tiež podávať večer v dňoch 3 až 4. Dávka dexametazónu je zvolená s ohľadom na liekové interakcie.

**Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie na prevenciu nevoľnosti a vracania, ktoré sú spojené s režimom stredne emetogénnej chemoterapie u dospelých**

	<b>Deň 1</b>
IVEMEND	150 mg intravenózne
Dexametazón	12 mg perorálne
antagonisty 5-HT <sub>3</sub>	Štandardná dávka antagonistov 5-HT <sub>3</sub> . Príslušné informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností vybraného antagonistu 5-HT <sub>3</sub> .

**Dexametazón** sa má podávať 30 minút pred chemoterapiou v deň 1. Dávka dexametazónu je zvolená s ohľadom na liekové interakcie.

Pediatrická populácia

*Pediatrickí pacienti vo veku 6 mesiacov a starší a s telesnou hmotnosťou najmenej 6 kg*  
Odporúčaný dávkovací režim lieku IVEMEND, ktorý sa má podávať s antagonistom 5-HT<sub>3</sub>, s kortikosteroidom alebo bez neho, na prevenciu nevoľnosti a vracania, ktoré sú spojené s jednodňovými alebo viacdňovými chemoterapeutickými režimami s vysoko emetogénnou chemoterapiou (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC) alebo stredne emetogénnou chemoterapiou (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC) je uvedený v tabuľke 3. Jednodňové chemoterapeutické režimy zahŕňajú tie režimy, pri ktorých sa HEC alebo MEC podáva iba jeden deň. Viacdňové chemoterapeutické režimy zahŕňajú chemoterapeutické režimy pri ktorých sa HEC alebo MEC podáva 2 alebo viac dní.

Alternatívny dávkovací režim, ktorý sa môže použiť s jednodňovými chemoterapeutickými režimami, je uvedený v tabuľke 4.

*Dávkovanie pre jednodňové alebo viacdňové chemoterapeutické režimy*

Pediatrickým pacientom dostávajúcim jednodňové alebo viacdňové režimy s HEC alebo MEC podávajte IVEMEND v dňoch 1, 2 a 3 vo forme intravenózne infúzie cez centrálny venózný katéter. V dňoch 2 a 3 sa môžu namiesto lieku IVEMEND použiť EMEND kapsuly alebo EMEND perorálna suspenzia, ako je to uvedené v tabuľke 3. Príslušné pokyny k dávkovaniu pozri v súhrne charakteristických vlastností (SPC) lieku EMEND kapsuly alebo EMEND perorálna suspenzia.

**Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie na prevenciu nevoľnosti a vracania, ktoré sú spojené s jednodňovými alebo viacdňovými režimami s HEC alebo MEC u pediatrických pacientov**

	<b>Populácia</b>	<b>Deň 1</b>	<b>Deň 2</b>	<b>Deň 3</b>
IVEMEND*	Pediatrickí pacienti vo veku 12 rokov a starší	115 mg intravenózne	80 mg intravenózne ALEBO 80 mg perorálne (EMEND kapsuly)	80 mg intravenózne ALEBO 80 mg perorálne (EMEND kapsuly)
	Pediatrickí pacienti vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou najmenej 6 kg	3 mg/kg intravenózne  Maximálna dávka 115 mg	2 mg/kg intravenózne ALEBO 2 mg/kg perorálne (EMEND perorálna suspenzia)  Maximálna dávka 80 mg	2 mg/kg intravenózne ALEBO 2 mg/kg perorálne (EMEND perorálna suspenzia)  Maximálna dávka 80 mg
Dexametazón**	Všetci pediatrickí pacienti	Ak sa súbežne podáva kortikosteroid, ako napríklad dexametazón, v dňoch 1 až 4 podávajte 50 % odporúčanej dávky kortikosteroidu		
Antagonista 5-HT <sub>3</sub>	Všetci pediatrickí pacienti	Odporúčané dávkovanie pozri v súhrne charakteristických vlastností vybraného lieku obsahujúceho antagonistu 5-HT <sub>3</sub>		

\*Pediatrickým pacientom vo veku 12 rokov a starším podávajte IVEMEND intravenózne počas 30 minút s dokončením infúzie približne 30 minút pred chemoterapiou. Pediatrickým pacientom vo veku menej ako 12 rokov podávajte IVEMEND intravenózne počas 60 minút s dokončením infúzie približne 30 minút pred chemoterapiou.

\*\***Dexametazón** sa má podať v deň 1, 30 minút pred chemoterapiou.

*Alternatívne dávkovanie pre jednodňové chemoterapeutické režimy*

Pediatrickým pacientom dostávajúcim jednodňovú HEC alebo MEC sa môže IVEMEND podať v deň 1 ako intravenózna infúzia cez centrálny venózy katéter.

**Tabuľka 4: Alternatívne dávkovanie na prevenciu nevoľnosti a vracania, ktoré sú spojené s jednodňovými režimami s HEC alebo MEC u pediatrických pacientov**

	<b>Populácia</b>	<b>Deň 1</b>
IVEMEND*	Pediatrickí pacienti vo veku 12 rokov a starší	150 mg intravenózne
	Pediatrickí pacienti vo veku 2 rokov až menej ako 12 rokov	4 mg/kg intravenózne
	Pediatrickí pacienti vo veku 6 mesiacov až menej ako 2 roky a s telesnou hmotnosťou najmenej 6 kg	5 mg/kg intravenózne  Maximálna dávka 150 mg
Dexametazón**	Všetci pediatrickí pacienti	Ak sa súbežne podáva kortikosteroid, ako napríklad dexametazón, v dňoch 1 a 2 podávajte 50 % odporúčanej dávky kortikosteroidu
Antagonista 5-HT <sub>3</sub>	Všetci pediatrickí pacienti	Odporúčané dávkovanie pozri v súhrne charakteristických vlastností vybraného lieku obsahujúceho antagonistu 5-HT <sub>3</sub>

\*Pediatrickým pacientom vo veku 12 rokov a starším podávajte IVEMEND intravenózne počas 30 minút s dokončením infúzie približne 30 minút pred chemoterapiou. Pediatrickým pacientom vo veku menej ako 12 rokov podávajte IVEMEND intravenózne počas 60 minút s dokončením infúzie približne 30 minút pred chemoterapiou.

\*\***Dexametazón** sa má podať v deň 1 30 minút pred chemoterapiou.

Bezpečnosť a účinnosť IVEMENDU u dojčiat vo veku menej ako 6 mesiacov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Všeobecné

Údaje o účinnosti v kombinácii s inými kortikosteroidmi a antagonistami 5-HT<sub>3</sub> sú obmedzené. Ďalšie informácie o súbežnom podávaní s kortikosteroidmi, pozri časť 4.5.

Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku súbežne podávaných liekov obsahujúcich antagonistu 5-HT<sub>3</sub>.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### Staršie osoby (≥ 65 rokov)

U starších osôb nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### Pohlavie

Vzhľadom na pohlavie nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u dialyzovaných pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

##### Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii iba obmedzené údaje a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje. U týchto pacientov sa má IVEMEND používať opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2).

### Spôsob podávania

IVEMEND 150 mg sa má podať intravenózne a nesmie sa podávať intramuskulárne alebo subkutánne. Najvhodnejší spôsob intravenózneho podania u dospelých je prostredníctvom kvapkajúcej intravenózne infúzie počas 20 - 30 minút. U pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov a starších sa intravenózne podávanie odporúča cez centrálny venózný katéter a má sa uskutočniť počas 30 minút u pacientov vo veku 12 rokov a starších alebo počas 60 minút u pacientov vo veku menej ako 12 rokov (pozri časť 6.6). IVEMEND nepodávajúte vo forme bolusovej injekcie alebo nenariedeného roztoku.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na polysorbát 80 alebo ktorúkoľvek z ďalších pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s pimozidom, terfenadínom, astemizolom alebo cisapridom (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Pacienti so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie pečene

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii iba obmedzené údaje a u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje. IVEMEND sa má u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časť 5.2).

#### Interakcie CYP3A4

IVEMEND sa má používať s opatnosťou u pacientov, ktorí súbežne užívajú liečivá primárne metabolizované CYP3A4 a s úzkym terapeutickým rozsahom, ako sú cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, deriváty námeľových alkaloidov, fentanyl a chinidín (pozri časť 4.5). Ďalej je potrebné venovať zvýšenú pozornosť súbežnému podávaniu irinotekánu, pretože táto kombinácia môže vyústiť do zvýšenej toxicity.

#### Súbežné podávanie warfarínu (substrát CYP2C9)

U pacientov, ktorí sa dlhodobo liečia warfarínom, sa má pozorne monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) počas 14 dní po použití fosaprepitantu (pozri časť 4.5).

#### Súbežné podávanie s hormonálnymi kontraceptívami

Počas podávania a 28 dní po podávaní fosaprepitantu môže dôjsť k zníženiu účinnosti hormonálnych kontraceptív. Počas liečby fosaprepitantom a počas 2 mesiacov po použití fosaprepitantu sa majú používať alternatívne nehormonálne zaist'ovacie metódy antikoncepcie (pozri časť 4.5).

#### Hypersenzitívne reakcie

Vyskytli sa okamžité hypersenzitívne reakcie zahŕňajúce nával tepla, erytém, dyspnoe a anafylaxiu/anafylaktický šok počas infúzie fosaprepitantu alebo čoskoro po nej. Tieto hypersenzitívne reakcie vo všeobecnosti ustúpili po prerušení infúzie a podaní náležitej liečby. U pacientov, u ktorých sa vyskytli hypersenzitívne reakcie, sa neodporúča znova podávať infúziu.

#### Podávanie a reakcie v mieste podania infúzie

Pri používaní lieku IVEMEND boli hlásené reakcie v mieste podania infúzie (infusion site reactions, ISR) (pozri časť 4.8). Väčšina závažných ISR vrátane tromboflebitídy a vaskulitídy bola hlásená pri súbežnom podávaní chemoterapie obsahujúcej vezikant (napr. na báze antracyklínu), najmä ak sa spájalo s extravazáciou. Pri súbežnom podávaní chemoterapie obsahujúcej vezikant bola u niektorých pacientov hlásená aj nekróza. Pri vyšších dávkach bez súbežného podávania chemoterapie obsahujúcej vezikant bola v mieste podania infúzie pozorovaná aj mierna trombóza.

IVEMEND sa nemá podávať ako bolusová injekcia, ale je potrebné ho vždy zriediť a podať vo forme pomalej intravenózneho infúzie (pozri časť 4.2). IVEMEND sa nemá podávať intramuskulárne alebo subkutánne (pozri časť 5.3). Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky lokálneho podráždenia, je potrebné ukončiť podávanie injekcie alebo infúzie a začať znovu do inej žily.

#### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Fosaprepitant sa pri intravenóznom podaní rýchlo mení na aprepitant.

Fosaprepitant 150 mg, podaný vo forme jednorazovej dávky, je slabým inhibítorom CYP3A4. Nezdá sa, že fosaprepitant interaguje s P-glykoproteínovým transportérom, čo sa preukázalo neprítomnosťou interakcie perorálneho aprepitantu s digoxínom. Predpokladá sa, že fosaprepitant spôsobuje menšiu alebo nie väčšiu indukciu CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidácie, ako je tá, ktorú vyvoláva podanie perorálneho aprepitantu. Údaje týkajúce sa účinkov na CYP2C8 a CYP2C19 nie sú k dispozícii.

Interakcie s inými liekmi po podaní intravenózneho fosaprepitantu sa pravdepodobne vyskytnú pri tých liečivách, ktoré interagujú s perorálnym aprepitantom. Predpokladá sa, že potenciál pre interakcie s viacdňovými režimami s fosaprepitantom nie je väčší ako s režimami s perorálnym aprepitantom. Odporúčania pre použitie lieku IVEMEND s inými liekmi u pediatrických pacientov sú preto založené na údajoch u dospelých zo štúdií s fosaprepitantom a aprepitantom. Pri používaní kombinovaných režimov liekov IVEMEND a EMEND, pozri časť 4.5 súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) pre EMEND kapsuly a EMEND perorálnu suspenziu.

Nasledujúce informácie boli odvodené zo štúdií vykonaných s perorálnym aprepitantom a zo štúdií vykonaných s jednorazovou intravenóznou dávkou fosaprepitantu súbežne podávaného s dexametazónom, midazolamom alebo diltiazemom.

#### Vplyv fosaprepitantu na farmakokinetiku iných liečiv

##### Inhibícia CYP3A4

Fosaprepitant, ako slabý inhibítor CYP3A4, v jednorazovej dávke 150 mg môže spôsobiť prechodné zvýšenie plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liečiv, ktoré sa metabolizujú cez CYP3A4. Po súbežnom podávaní s jednorazovou dávkou 150 mg fosaprepitantu sa celková expozícia substrátov CYP3A4 môže v deň 1 a 2 zvýšiť až dvojnásobne. Fosaprepitant sa nesmie používať súbežne s pimozidom, terfenadínom, astemizolom alebo cisapridom. Inhibícia CYP3A4 navodená fosaprepitantom by mohla viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liečiv a potenciálne spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce reakcie (pozri časť 4.3). Pri súbežnom podávaní fosaprepitantu a liečiv, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A4 a s úzkym terapeutickým rozsahom, ako sú cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl a chinidín, sa odporúča opatnosť (pozri časť 4.4).

##### *Kortikosteroidy*

Dexametazón: Pri súbežnom podávaní s fosaprepitantom sa má dávka perorálneho dexametazónu znížiť približne o 50 % (pozri časť 4.2). Fosaprepitant 150 mg podaný vo forme jednorazovej intravenózneho dávky v deň 1 zvýšil AUC<sub>0-24h</sub> dexametazónu, substrátu CYP3A4, o 100 % v deň 1, o 86 % v deň 2 a o 18 % v deň 3, keď sa dexametazón podával súbežne vo forme jednorazovej perorálnej dávky 8 mg v dňoch 1, 2 a 3.

##### *Chemoterapeutiká*

Interakčné štúdie s fosaprepitantom 150 mg a chemoterapeutikami sa neuskutočnili; na základe štúdií s perorálnym aprepitantom a docetaxelom a vinorelbínom sa však neočakáva, že IVEMEND 150 mg bude klinicky významne interagovať s intravenózne podaným docetaxelom a vinorelbínom. Interakcia s perorálne podávanými chemoterapeutikami prevažne alebo čiastočne metabolizovanými CYP3A4 (napr. etopozid, vinorelbín) sa nedá vylúčiť. U pacientov, ktorí užívajú lieky prevažne alebo čiastočne

metabolizované CYP3A4, sa odporúča opatrnosť a môže byť vhodné ďalšie sledovanie (pozri časť 4.4). Po súbežnom podaní aprepitantu a ifosfamidu boli pri používaní lieku po jeho uvedení na trh hlásené prípady neurotoxicity, potenciálneho nežiaduceho účinku ifosfamidu.

#### *Imunosupresíva*

Po jednorazovej dávke 150 mg fosaprepitantu sa v expozícii imunosupresívam metabolizovaným CYP3A4 (napr. cyklosporín, takrolimus, everolimus a sirolimus) predpokladá prechodný stredne silný vzostup po dobu dvoch dní pravdepodobne nasledovaný miernym poklesom. Vzhľadom na krátke trvanie zvýšenej expozície sa v deň podania lieku IVEMEND a deň po podaní neodporúča zníženie dávky imunosupresíva na základe sledovania terapeutickej dávky.

#### *Midazolam*

Fosaprepitant 150 mg podaný vo forme jednorazovej intravenózne dávky v deň 1 zvýšil  $AUC_{0-\infty}$  midazolamu o 77 % v deň 1 a nemal žiadny účinok v deň 4, keď sa midazolam podával súbežne ako jednorazová perorálna dávka 2 mg v dňoch 1 a 4. Fosaprepitant v dávke 150 mg je slabý inhibítor CYP3A4 vo forme jednorazovej dávky v deň 1 bez dôkazu inhibície alebo indukcie CYP3A4 pozorovanej v deň 4.

Pri súbežnom podávaní týchto liekov s liekom IVEMEND sa majú zohľadniť možné účinky zvýšených plazmatických koncentrácií midazolamu alebo iných benzodiazepínov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 (alprazolam, triazolam).

#### *Diltiazem*

Interakčné štúdie s fosaprepitantom 150 mg a diltiazemom sa neuskutočnili; pri používaní lieku IVEMEND 150 mg s diltiazemom sa má však zvážiť nasledujúca štúdia so 100 mg fosaprepitantu. U pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou viedla infúzia 100 mg fosaprepitantu počas 15 minút s diltiazemom v dávke 120 mg 3-krát denne k 1,4-násobnému zvýšeniu  $AUC$  diltiazemu a k malému, ale klinicky významnému poklesu krvného tlaku, nedošlo však ku klinicky významnej zmene v tepovej frekvencii alebo PR intervale.

#### *Indukcia*

V interakčnej štúdií s midazolamom fosaprepitant v jednorazovej dávke 150 mg neindukoval CYP3A4 v deň 1 a 4. Predpokladá sa, že IVEMEND bude spôsobovať menšiu alebo nie väčšiu indukciu CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidácie, ako je indukcia vyvolaná podávaním 3-dňového režimu s perorálnym aprepitantom, pri ktorom sa pozorovala prechodná indukcia s maximálnym účinkom 6-8 dní po prvej dávke aprepitantu. 3-dňový režim s perorálnym aprepitantom mal za následok približne 30-35 % zníženie  $AUC$  substrátov CYP2C9 a až 64 % zníženie minimálnych koncentrácií etinylestradiolu. Údaje o účinkoch na CYP2C8 a CYP2C19 chýbajú. Keď sa s liekom IVEMEND podáva warfarín, acenokumarol, tolbutamid, fenytoín alebo iné liečivá, o ktorých je známe, že sú metabolizované CYP2C9, odporúča sa opatrnosť.

#### *Warfarín*

U pacientov dlhodobo liečených warfarínom sa má počas liečby liekom IVEMEND a počas 14 dní po použití lieku IVEMEND na prevenciu chemoterapiou indukovanej nauzey a vracania dôsledne monitorovať protrombínový čas (INR) (pozri časť 4.4).

#### *Hormonálne kontraceptíva*

Počas podávania a 28 dní po podávaní fosaprepitantu môže dôjsť k zníženiu účinnosti hormonálnych kontraceptív. Počas liečby fosaprepitantom a počas 2 mesiacov po použití fosaprepitantu sa majú používať alternatívne nehormonálne zaist'ovacie formy antikoncepcie.

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

Interakčné štúdie s fosaprepitantom 150 mg a antagonistami 5-HT<sub>3</sub> sa neuskutočnili; v klinických interakčných štúdiách však nemal perorálny aprepitant klinicky významný účinok na farmakokinetiku ondansetrónu, granisetronu alebo hydrodolasetrónu (aktívny metabolit dolasetronu). Preto neexistuje žiadny dôkaz interakcie pri používaní lieku IVEMEND 150 mg a antagonistov 5-HT<sub>3</sub>.



Vplyv iných liekov na farmakokinetiku aprepitantu vyplývajúci z podania 150 mg fosaprepitantu  
Pri súbežnom podávaní fosaprepitantu s liečivami, ktoré inhibujú aktivitu CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón a inhibítory proteázy), je potrebné postupovať opatrne, pretože sa predpokladá, že táto kombinácia bude mať za následok niekoľkonásobné zvýšenie plazmatických koncentrácií aprepitantu (pozri časť 4.4). Ketokonazol zvýšil terminálny polčas perorálneho aprepitantu približne 3-násobne.

Súbežnému podávaniu fosaprepitantu s liekmi, ktoré silne indukujú aktivitu CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital), je potrebné sa vyhnúť, pretože táto kombinácia by mohla viesť k zníženým plazmatickým koncentráciám aprepitantu, čo môže spôsobiť zníženie jeho účinnosti. Súbežné podávanie fosaprepitantu s rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa neodporúča. Rifampicín znížil priemerný terminálny polčas perorálneho aprepitantu o 68 %.

#### *Diltiazem*

Interakčné štúdie s fosaprepitantom 150 mg a diltiazemom sa neuskutočnili; pri používaní lieku IVEMEND 150 mg s diltiazemom sa má však zväžiť nasledujúca štúdia so 100 mg fosaprepitantu. Podanie infúzie fosaprepitantu v dávke 100 mg trvajúcej 15 minút spolu s diltiazemom 120 mg 3-krát denne viedlo k 1,5-násobnému zväčšeniu AUC aprepitantu. Tento účinok sa nepovažoval za klinicky významný.

#### *Pediatrická populácia*

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Antikoncepcia u mužov a žien

Počas podávania a 28 dní po ukončení podávania fosaprepitantu sa môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív. Počas liečby fosaprepitantom a počas 2 mesiacov po poslednej dávke fosaprepitantu sa majú používať alternatívne nehormonálne zaistovacie metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.5).

### Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku fosaprepitantu a aprepitantu. Potenciálna toxicita fosaprepitantu a aprepitantu na reprodukciu nebola dostatočne skúmaná, pretože v štúdiách na zvieratách nebolo možné dosiahnuť vyššie expozičné hladiny ako terapeutická expozícia u ľudí. Tieto štúdie nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Možné účinky zmien neurokinínovej regulácie na reprodukciu nie sú známe. IVEMEND sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

### Dojčenie

Po intravenóznom podaní fosaprepitantu ako aj po perorálnom podaní aprepitantu sa aprepitant vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov. Nie je známe, či sa aprepitant vylučuje do ľudského mlieka. Preto sa dojčenie počas liečby liekom IVEMEND neodporúča.

### Fertilita

Potenciál účinkov fosaprepitantu a aprepitantu na fertilitu sa dostatočne neskúmal, pretože v štúdiách na zvieratách nebolo možné dosiahnuť vyššie expozičné hladiny ako je terapeutická expozícia u ľudí. Tieto štúdie fertility nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska párenia, fertility, embryonálneho/fetálneho vývoja alebo počtu a motility spermíí (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

IVEMEND môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní lieku IVEMEND sa môže objaviť závrat a únava (pozri časť 4.8).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách sa rôzne liekové formy fosaprepitantu podali celkovo 2 687 dospelým vrátane 371 zdravých osôb a 2 084 pacientov a 299 deťom a dospievajúcim s nevoľnosťou a vracaním vyvolanými chemoterapiou (CINV). Keďže sa fosaprepitant mení na aprepitant, očakáva sa, že sa pri fosaprepitante vyskytnú tie nežiaduce reakcie, ktoré sú spojené s aprepitantom. Bezpečnostný profil aprepitantu sa hodnotil u približne 6 500 dospelých a 184 detí a dospievajúcich.

### Perorálny aprepitant

U pacientov dostávajúcich HEC boli najčastejšími nežiaducimi reakciami, pri ktorých bola hlásená vyššia incidencia u dospelých liečených režimom s aprepitantom ako u pacientov liečených štandardnou liečbou: štikútanie (4,6 % oproti 2,9 %), zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) (2,8 % oproti 1,1 %), dyspepsia (2,6 % oproti 2,0 %), zápcha (2,4 % oproti 2,0 %), bolesť hlavy (2,0 % oproti 1,8 %) a znížená chuť do jedla (2,0 % oproti 0,5 %). U pacientov dostávajúcich MEC najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá sa vyskytla s vyššou incidenciou u pacientov liečených režimom s aprepitantom než u pacientov liečených štandardnou liečbou, bola únava (1,4 % oproti 0,9 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými počas podávania emetogénnej protirakovinovej chemoterapie s vyššou incidenciou u pediatrických pacientov liečených režimom s aprepitantom ako pri kontrolnom režime boli štikútanie (3,3 % oproti 0,0 %) a začervenanie (1,1 % oproti 0,0 %).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií – aprepitant

V súhrnnej analýze štúdií HEC a MEC sa s vyššou incidenciou pri perorálnom aprepitante ako pri štandardnej terapii u dospelých alebo pediatrických pacientov alebo počas používania po uvedení lieku na trh pozorovali nasledujúce nežiaduce účinky.

Kategórie frekvencií uvedené v tabuľke sú založené na štúdiách u dospelých; frekvencie pozorované v pediatrických štúdiách boli, pokiaľ nie sú uvedené v tabuľke, podobné alebo nižšie. Niektoré menej časté nežiaduce reakcie u dospelšej populácie sa v pediatrických štúdiách nepozorovali.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 5: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií – aprepitant**

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	kandidóza, stafylokoková infekcia	zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	febrilná neutropénia, anémia	menej časté
Poruchy imunitného systému	hypersenzitívne reakcie vrátane anafylaktických reakcií	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla	časté
	polydipsia	zriedkavé
Psychické poruchy	úzkosť	menej časté
	dezorientácia, euforická nálada	zriedkavé
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté
	závrat, somnolencia	menej časté
	kognitívna porucha, letargia, dysgeúzia	zriedkavé
Poruchy oka	konjunktivitída	zriedkavé
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus	zriedkavé
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	menej časté
	bradykardia, kardiovaskulárna porucha	zriedkavé
Poruchy ciev	nával tepla/začervenanie	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy,	štikútanie	časté

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
hrudníka a mediastína	orofaryngeálna bolesť, kýchanie, kašeľ, výtok hlienu z nosa do hrtanu, podráždenie hrdla	zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	zápcha, dyspepsia	časté
	eruktácia, nauzea*, vracanie*, gastroezofágová refluxová choroba, bolesť brucha, sucho v ústach, flatulencia	menej časté
	perforácia duodenálneho vredu, stomatitída, abdominálna distenzia, tvrdá stolica, neutropenická kolitída	zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka, akné	menej časté
	fotosenzitívna reakcia, hyperhidróza, seborea, kožná lézia, pruritická vyrážka, Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza	zriedkavé
	pruritus, urtikária	neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalová slabosť, svalové kŕče	zriedkavé
Poruchy obličiek a močovej sústavy	dyzúria	menej časté
	polakizúria	zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	časté
	asténia, nepokoj	menej časté
	edém, diskomfort v hrudníku, porucha chôdze	zriedkavé
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie ALT	časté
	zvýšenie AST, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi	menej časté
	prítomnosť červených krviniek v moči, zníženie hladiny sodíka v krvi, pokles hmotnosti, zníženie počtu neutrofilov, prítomnosť glukózy v moči, zvýšenie objemu moču	zriedkavé

\*Nauzea a vracanie boli v prvých 5 dňoch liečby po chemoterapii parametrami účinnosti a až potom sa hlásili ako nežiaduce reakcie.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Profily nežiaducich reakcií boli v predĺžení štúdií HEC a MEC s viacnásobnými cyklami u dospelých až na 6 ďalších cyklov chemoterapie vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sa pozorovali v 1. cykle.

V ďalšej aktívnom komparátore kontrolovanej klinickej štúdiu u 1 169 dospelých pacientov dostávajúcich aprepitant a HEC bol profil nežiaducich reakcií vo všeobecnosti podobný profilu pozorovanému pri iných štúdiách HEC s aprepitantom.

#### Štúdie okrem CIN V

U dospelých pacientov liečených aprepitantom na pooperačnú nevoľnosť a vracanie (PONV) boli pozorované ďalšie nežiaduce reakcie s vyššou incidenciou ako pri ondansetróne: bolesť v hornej časti brucha, abnormálne zvuky čriev, zápcha\*, dyzartria, dyspnoe, znížená citlivosť, insomnia, mióza, nauzea, senzorická porucha, žalúdočné ťažkosti, subileus\*, zníženie zrakovej ostrosti, sipot.

\*Hlásené u pacientov užívajúcich vyššiu dávku aprepitantu.

#### Fosaprepitant

V aktívnom komparátore kontrolovanej klinickej štúdiu u dospelých pacientov dostávajúcich HEC sa hodnotila bezpečnosť u 1 143 pacientov dostávajúcich 1-dňový režim s liekom IVEMEND 150 mg v porovnaní s 1 169 pacientmi dostávajúcimi 3-dňový režim s aprepitantom. Navyše, v placebom kontrovanom klinickom skúšaní u dospelých pacientov dostávajúcich MEC, sa bezpečnosť hodnotila u 504 pacientov, ktorým sa podala jednorazová dávka lieku IVEMEND 150 mg v porovnaní so 497 pacientmi dostávajúcimi kontrolný režim.

Bezpečnosť 1-dňového i.v. režimu bola podporená súhrnnou analýzou 3 aktívne kontrolovaných klinických štúdií u 139 pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 17 rokov) dostávajúcich buď HEC alebo MEC a jednorazovú dávku lieku IVEMEND v odporúčanej alebo vyššej dávke pre 1-dňový režim.

Bezpečnosť 3-dňového i.v. režimu je podporená jednoramennou klinickou štúdiou u 100 pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 17 rokov) dostávajúcich buď HEC alebo MEC a 3-dňový režim lieku IVEMEND v odporúčanej dávke (pozri časť 4.2). Bezpečnostný profil 3-dňového režimu s i.v. fosaprepitantom u pediatrických pacientov je podobný tomu u 1-dňového režimu fosaprepitantu.

Bezpečnostný profil fosaprepitantu u dospelých a pediatrických pacientov je vo všeobecnosti podobný tomu pozorovanému s aprepitantom.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií – fosaprepitant

Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené u dospelých pacientov dostávajúcich fosaprepitant v klinických štúdiách alebo po uvedení lieku na trh, ktoré neboli hlásené pri aprepitante, ako sú popísané vyššie. Kategórie frekvencií uvedené v tabuľke sú založené na štúdiách u dospelých; frekvencie pozorované v pediatrických štúdiách boli podobné alebo nižšie. Niektoré nežiaduce reakcie často pozorované v dospeljej populácii sa v pediatrických štúdiách nepozorovali. Pri používaní lieku IVEMEND sa hlásili reakcie v mieste podania infúzie (infusion site reactions, ISR) (pozri časť 4.4).

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ) a veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

#### **Tabuľka 6: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií – fosaprepitant**

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy ciev	nával tepla, tromboflebitída (prevažne tromboflebitída v mieste podania infúzie)	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	erytém	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	erytém v mieste podania infúzie, bolesť v mieste podania infúzie, pruritus v mieste podania infúzie	menej časté
	indurácia v mieste podania infúzie	zriedkavé
	okamžité hypersenzitívne reakcie, vrátane návalu tepla, erytému, dyspnoe, anafylaktických reakcií/anafylaktického šoku	neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšený krvný tlak	menej časté

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

#### **4.9 Predávkovanie**

V prípade predávkovania je potrebné prerušiť liečbu fosaprepitantom a prejsť na celkovú podpornú liečbu a monitorovanie pacienta. Pretože aprepitant má antiemetický účinok, liekom navodené vracanie nemusí byť efektívne.

Aprepitant sa nedá odstrániť hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetiká a antinauzeiká, ATC kód: A04AD12.

Fosaprepitant je proliečivo aprepitantu a po intravenóznom podaní sa rýchlo mení na aprepitant (pozri časť 5.2). Podiel fosaprepitantu na celkovom antiemetickom účinku nebol plne charakterizovaný, ale nedá sa vylúčiť prechodné príspevanie počas počiatočnej fázy. Aprepitant je selektívny vysokoafinitný antagonist na neurokinín 1 (NK<sub>1</sub>) receptoroch pre ľudskú substanciu P. Farmakologický účinok fosaprepitantu sa prisudzuje aprepitantu.

1-dňový režim s fosaprepitantom u dospelých

#### Vysoko emetogénna chemoterapia (HEC)

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami sa IVEMEND 150 mg (N=1 147) porovnával s 3-dňovým režimom s aprepitantom (N=1 175) u dospelých pacientov dostávajúcich HEC režim, ktorý zahŕňal cisplatinu ( $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ ). Režim s fosaprepitantom pozostával zo 150 mg fosaprepitantu v deň 1 v kombinácii s 32 mg ondansetrónu i.v. v deň 1 a 12 mg dexametazónu v deň 1, 8 mg dexametazónu v deň 2 a 8 mg dexametazónu dvakrát denne v dňoch 3 a 4. Režim s aprepitantom pozostával zo 125 mg aprepitantu v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3 v kombinácii s 32 mg ondansetrónu i.v. v deň 1 a 12 mg dexametazónu v deň 1 a 8 mg dexametazónu denne v dňoch 2 až 4. Na udržanie zaslepenia sa používalo placebo fosaprepitantu, placebo aprepitantu a placebo dexametazónu (večer v deň 3 a 4) (pozri časť 4.2). Aj keď sa v klinických skúšaníach použila intravenózna dávka 32 mg ondansetrónu, táto dávka už nie je odporúčanou dávkou. Príslušné informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností vybraného lieku obsahujúceho antagonistu 5-HT<sub>3</sub>.

Účinnosť vychádzala z hodnotenia nasledujúcich kompozitných ukazovateľov: úplná odpoveď v celkovej aj oneskorenej fáze a bez vracania v celkovej fáze. Preukázalo sa, že IVEMEND 150 mg je neinferiorný oproti 3-dňovému režimu s aprepitantom. Súhrn primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov je uvedený v tabuľke 7.

**Tabuľka 7: Percento odpovedajúcich dospelých pacientov, ktorí dostávali vysoko emetogénnu chemoterapiu, podľa liečebnej skupiny a fázy - 1. cyklus**

CIEĽOVÉ UKAZOVATELE*	Režim	Režim	Rozdiel† (95% IS)
	s fosaprepitantom (N=1 106)** %	s aprepitantom (N=1 134)** %	
<b>Úplná odpoveď‡</b>			
Celkovo§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Oneskorená fáza§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
<b>Bez vracania</b>			
Celkovo§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

\*Primárny cieľový ukazovateľ je vyznačený tučným písmom.

\*\*N: Počet dospelých pacientov zaradených do primárnej analýzy úplnej odpovede.

†Rozdiel a interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítali pomocou metódy navrhutej Miettinenom a Nurminenom a upravené podľa pohlavia.

‡Úplná odpoveď = bez vracania a bez použitia záchranej liečby.

§Celkovo = 0 až 120 hodín po začatí chemoterapie s cisplatinou.

§§Oneskorená fáza = 25 až 120 hodín po začatí chemoterapie s cisplatinou.

#### Stredne emetogénna chemoterapia (MEC)

V randomizovanej, dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami sa IVEMEND 150 mg (N=502) v kombinácii s ondansetrónom a dexametazónom porovnával s ondansetrónom a dexametazónom samotným (kontrolný režim) (N=498) u dospelých pacientov dostávajúcich stredne emetogénny chemoterapeutický režim. Režim s fosaprepitantom pozostával zo

150 mg fosaprepitantu v deň 1 v kombinácii s 8 mg perorálneho ondansetrónu pre dve dávky a 12 mg perorálneho dexametazónu. V dňoch 2 a 3 dostali pacienti v skupine s fosaprepitantom placebo pre ondansetrón každých 12 hodín. Kontrolný režim pozostával zo 150 mg placebo fosaprepitantu i.v. v deň 1 v kombinácii s 8 mg perorálneho ondansetrónu pre dve dávky a 20 mg perorálneho dexametazónu. V dňoch 2 a 3 dostali pacienti v kontrolnej skupine 8 mg perorálneho ondansetrónu každých 12 hodín. Na udržanie zaslepenia sa používalo placebo fosaprepitantu a placebo dexametazónu (v deň 1).

Účinnosť fosaprepitantu sa hodnotila na základe primárnych a sekundárnych cieľových ukazovateľov uvedených v tabuľke 8 a preukázalo sa, že fosaprepitant je superiórny oproti kontrolnému režimu s ohľadom na úplnú odpoveď v oneskorenej a celkovej fáze.

**Tabuľka 8: Percento odpovedajúcich dospelých pacientov, ktorí dostávali stredne emetogénnu chemoterapiu, podľa liečebnej skupiny a fázy**

<b>CIEĽOVÉ UKAZOVATELE*</b>	<b>Režim s fosaprepitantom (N=502)** %</b>	<b>Kontrolný režim (N=498)** %</b>	<b>Hodnota p</b>
<b>Úplná odpoveď†</b>			
Oneskorená fáza‡	78,9	68,5	< 0,001
<b>Úplná odpoveď†</b>			
Celkovo§	77,1	66,9	< 0,001
Akútna fáza§§	93,2	91	0,184

\*Primárny cieľový ukazovateľ je vyznačený tučným písmom.

\*\*N: Počet dospelých pacientov zaradených do populácie podľa liečebného zámeru.

†Úplná odpoveď=bez vracania a bez použitia záchranej liečby.

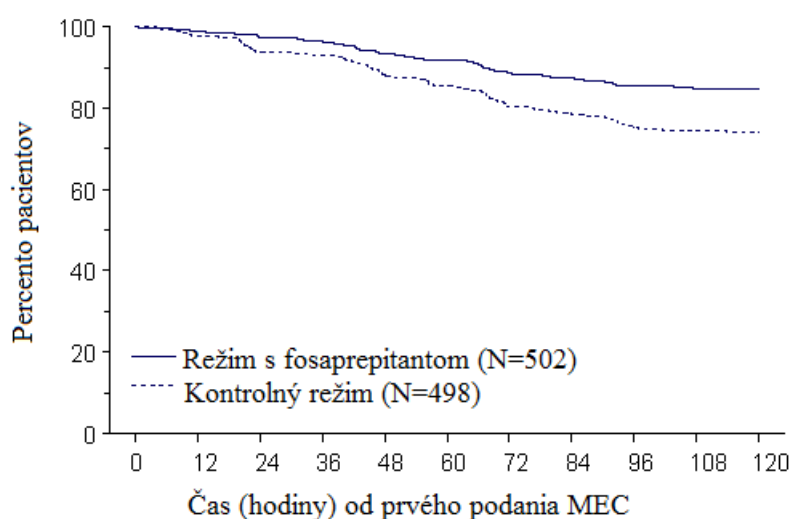
‡Oneskorená fáza=25 až 120 hodín po začatí chemoterapie.

§Celkovo=0 až 120 hodín po začatí chemoterapie.

§§Akútna fáza=0 až 24 hodín po začatí chemoterapie.

Odhadovaný čas do prvého vracania je zobrazený na Kaplanovej-Meierovej krivke na obrázku 1.

**Obrázok 1: Percento dospelých pacientov dostávajúcich stredne emetogénnu chemoterapiu, ktorí boli bez vracania, v čase**



#### Pediatrická populácia

V 3 aktívne kontrolovaných otvorených klinických štúdiách pediatrickí pacienti vo veku 6 mesiacov až 17 rokov dostávali buď vysoko alebo stredne emetogénnu chemoterapiu a jednorazovú dávku fosaprepitantu pri odporúčanej alebo vyššej dávke pre 1-dňový režim (139 pacientov) alebo 3-dňový režim (199 pacientov) v kombinácii s ondansetrónom a dexametazónom alebo s ondansetrónom bez dexametazónu.

#### Pediatrickí pacienti dostávajúci 1-dňový režim s fosaprepitantom

Účinnosť 1-dňového režimu s fosaprepitantom u pediatrických pacientov bola extrapolovaná z účinnosti preukázanej u dospelých dostávajúcich 1-dňový režim s fosaprepitantom ako je to opísané pri 1-dňovom režime s fosaprepitantom v podčasti týkajúcej sa dospelých.

Očakáva sa, že účinnosť 1-dňového režimu s fosaprepitantom u pediatrických pacientov je podobná účinnosti 1-dňového režimu s fosaprepitantom u dospelých.

#### Pediatrickí pacienti dostávajúci 3-dňový režim s fosaprepitantom

Účinnosť 3-dňového režimu s fosaprepitantom u pediatrických pacientov bola založená na účinnosti preukázanej u pediatrických pacientov dostávajúcich 3-dňový režim s perorálnym aprepitantom.

Očakáva sa, že účinnosť 3-dňového režimu s fosaprepitantom u pediatrických pacientov je podobná účinnosti 3-dňového režimu s perorálnym aprepitantom. Úplné klinické informácie ohľadom štúdií vykonaných s perorálnym aprepitantom pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku EMEND kapsuly a EMEND prášok na perorálnu suspenziu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Fosaprepitant, proliečivo aprepitantu, sa po intravenóznom podaní rýchlo mení na aprepitant. Plazmatické koncentrácie fosaprepitantu sú do 30 minút po ukončení podávania infúzie pod hranicou merateľných hladín.

### Aprepitant po podaní fosaprepitantu

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky 150 mg fosaprepitantu vo forme 20-minútovej infúzie zdravým dospelým dobrovoľníkom bola priemerná  $AUC_{0-\infty}$  aprepitantu 35,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  a priemerná maximálna koncentrácia aprepitantu bola 4,01  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Distribúcia

Aprepitant sa silne viaže na proteíny, v priemere 97 %. Geometrický priemer distribučného objemu v rovnovážnom stave ( $V_{dss}$ ) aprepitantu odhadovaného z jednorazovej intravenózne dávky 150 mg fosaprepitantu je u ľudí približne 82 l.

### Biotransformácia

V inkubáciách *in vitro* s ľudskými pečevnými preparátmi bol fosaprepitant rýchlo konvertovaný na aprepitant. Okrem toho, fosaprepitant prešiel rýchlou a takmer úplnou konverziou na aprepitant v S9 preparátoch z iných ľudských tkanív vrátane obličiek, pľúc a ilea. Preto je pravdepodobné, že ku konverzii fosaprepitantu na aprepitant môže dôjsť v mnohých tkanivách. U ľudí sa intravenózne podaný fosaprepitant rýchlo zmenil na aprepitant v priebehu 30 minút po ukončení podávania infúzie.

Aprepitant je značne metabolizovaný. U zdravých mladých dospelých po podaní jednorazovej intravenózne 100-mg dávky [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitantu, proliečiva aprepitantu, tvorí aprepitant počas 72 hodín približne 19 % rádioaktivity v plazme, čo ukazuje na významnú prítomnosť metabolitov v plazme. V ľudskej plazme sa identifikovalo dvanásť metabolitov aprepitantu. Aprepitant sa do značnej miery metabolizuje oxidáciou na morfolínovom kruhu a jeho vedľajších reťazcoch, a výsledné metabolity boli iba slabo aktívne. *In vitro* štúdie s použitím ľudských hepatálnych mikrozómov naznačujú, že aprepitant je primárne metabolizovaný CYP3A4 a potenciálne s malým príspevom CYP1A2 a CYP2C19.

Všetky metabolity, ktoré sa po intravenóznom podaní [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitantu v dávke 100 mg vyskytli v moči, stolici a v plazme, sa pozorovali aj po perorálnej dávke [ $^{14}\text{C}$ ]-aprepitantu. Po konverzii 245,3 mg dimeglumínfosaprepitantu (čo zodpovedá 150 mg fosaprepitantu) na aprepitant sa uvoľní 23,9 mg kyseliny fosforečnej a 95,3 mg meglumínu.

### Eliminácia

Aprepitant sa nevylučuje močom nezmenený. Metabolity sa vylučujú v moči a prostredníctvom biliárnej exkrécie v stolici. Po podaní jednorazovej intravenózne 100-mg dávky [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitantu zdravým osobám sa 57 % rádioaktivity vylúčilo v moči a 45 % v stolici.

Farmakokinetika aprepitantu je v rozsahu klinického dávkovania nelineárna. Terminálny polčas aprepitantu po intravenózne dávke 150 mg fosaprepitantu bol približne 11 hodín. Geometrický priemer plazmatického klirensu aprepitantu po intravenózne dávke 150 mg fosaprepitantu bol približne 73 ml/min.

### Farmakokinetika v osobitných skupinách

*Porucha funkcie pečene:* Fosaprepitant sa metabolizuje v rôznych mimopečevných tkanivách, preto sa neočakáva, že porucha funkcie pečene zmení konverziu fosaprepitantu na aprepitant. Mierna porucha funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) neovplyvňuje klinicky relevantne farmakokinetiku aprepitantu. Pri miernej poruche funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Z dostupných údajov nie je možné urobiť závery o vplyve stredne ťažkej poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) na farmakokinetiku aprepitantu. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) nie sú dostupné žiadne klinické alebo farmakokinetické údaje.

*Porucha funkcie obličiek:* Jednorazová 240-mg dávka perorálneho aprepitantu sa podala pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klirens kreatinínu < 30 ml/min) a pacientom v terminálnom štádiu renálneho ochorenia (ESRD) vyžadujúcim hemodialýzu.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek poklesla  $AUC_{0-\infty}$  celkového aprepitantu (viazaného aj neviazaného na proteíny) v porovnaní so zdravými osobami o 21 % a  $C_{max}$  poklesla o 32 %.

U pacientov s ESRD na hemodialýze poklesla  $AUC_{0-\infty}$  celkového aprepitantu o 42 % a  $C_{max}$  poklesla



o 32 %. Vzhľadom na mierne zníženie väzby aprepitantu na proteíny u pacientov s renálnym ochorením nebola AUC farmakologicky aktívneho neviazaného aprepitantu u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými osobami signifikantne ovplyvnená. Hemodialýza, ktorá prebehla 4 alebo 48 hodín po podaní dávky, nemala na farmakokinetiku aprepitantu žiaden signifikantný vplyv, v dialyzáte sa vylúčilo menej ako 0,2 % dávky.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov s ESRD na hemodialýze nie je potrebná úprava dávky.

*Pediatrická populácia:* Ako súčasť 3-dňového i.v./i.v./i.v. režimu sú simulovaný medián  $AUC_{0-24h}$  aprepitantu s mediánom maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $C_{max}$ ) v deň 1 a medián koncentrácií na konci dňa 1, dňa 2 a dňa 3 u pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 17 rokov) uvedené v tabuľke 9.

**Tabuľka 9: Farmakokinetické parametre aprepitantu pri 3-dňovom i.v. režime s fosaprepitantom u pediatrických pacientov**

Populácia	3-dňová i.v./i.v./i.v. dávka	$AUC_{0-24h}$ (ng*h/ml)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{24}$ (ng/ml)	$C_{48}$ (ng/ml)	$C_{72}$ (ng/ml)
vo veku 12 – 17 rokov	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2 475	454	424	417
vo veku 6 – < 12 rokov	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25 901	2 719	518	438	418
vo veku 2 – < 6 rokov		20 568	2 335	336	248	232
vo veku 6 mesiacov – < 2 rokov		16 979	1 916	256	179	167

V podmienkach s 1-dňovým i.v. fosaprepitantom sú simulovaný medián  $AUC_{0-24h}$  aprepitantu s mediánom maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $C_{max}$ ) v deň 1 a mediánom koncentrácií na konci dňa 1, dňa 2 a dňa 3 u pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až < 12 rokov) a pozorovaná priemerná  $AUC_{0-24h}$  s mediánom maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $C_{max}$ ) v deň 1 a priemernými koncentraciami na konci dňa 1, dňa 2 a dňa 3 u pediatrických pacientov (vo veku 12 až 17 rokov) uvedené v tabuľke 10.

**Tabuľka 10: Farmakokinetické parametre aprepitantu pri 1-dňovom i.v. režime s fosaprepitantom u pediatrických pacientov**

Populácia	1-dňová i.v. dávka	$AUC_{0-24h}$ (ng*h/ml)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{24}$ (ng/ml)	$C_{48}$ (ng/ml)	$C_{72}$ (ng/ml)
vo veku 12 – 17 rokov	150 mg	30 400	3 500	735	NH	NH
vo veku 6 – < 12 rokov	4 mg/kg	35 766	3 637	746	227	69,2
vo veku 2 – < 6 rokov		28 655	3 150	494	108	23,5
vo veku 6 mesiacov – < 2 rokov	5 mg/kg	30 484	3 191	522	112	24,4

NH = nehlásené

Populačná farmakokinetická analýza aprepitantu u pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 17 rokov) naznačuje, že pohlavie a rasa nemajú klinicky významný vplyv na farmakokinetiku aprepitantu.

#### Vzťah medzi koncentráciou a účinkom

Zobrazovacie štúdie s pozitronovou emisnou tomografiou (PET) s použitím vysoko špecifického značkovača receptora NK<sub>1</sub> u zdravých mladých mužov, ktorým sa podala jednorazová intravenózna dávka 150 mg fosaprepitantu (N=8), preukázali, že po podaní dávky dochádza k  $\geq 100$  % obsadeniu receptorov NK<sub>1</sub> v mozgu pri T<sub>max</sub> a 24 hodinách, k  $\geq 97$  % obsadeniu pri 48 hodinách a k obsadeniu medzi 41 % až 75 % pri 120 hodinách. Obsadzovanie receptorov NK<sub>1</sub> v mozgu v tejto štúdii plne korelovalo s plazmatickými koncentraciami aprepitantu.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané pri intravenóznom podávaní fosaprepitantu a perorálnom podávaní aprepitantu na základe obvyklých štúdií toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní, genotoxicity (vrátane testov *in vitro*) a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Karcinogénny potenciál u hlodavcov sa skúmal len pri perorálne podávanom aprepitante. Treba však podotknúť, že význam štúdií toxicity vykonaných na hlodavcoch, králikoch a opiciach vrátane štúdií reprodukčnej toxicity je obmedzený, pretože systémové expozície fosaprepitantu a aprepitantu boli iba podobné alebo dokonca nižšie ako terapeutická expozícia u dospelých ľudí. Vo farmakologických štúdiách bezpečnosti a v štúdiách toxicity po opakovanej dávke vykonaných na psoch boli hodnoty C<sub>max</sub> fosaprepitantu až 3-krát vyššie a AUC aprepitantu 40-krát vyššie ako klinické hodnoty.

V štúdiu toxicity na mladých psoch, ktorým sa podával fosaprepitant 14. až 42. deň po narodení, sa pri dávke 6 mg/kg/deň pozorovala znížená hmotnosť semenníkov a znížená veľkosť Leydigových buniek u samcov a pri dávke od 4 mg/kg/deň sa pozorovala zvýšená hmotnosť maternice, hypertrofia maternice a krčka maternice a opuch vaginálnych tkanív u samíc. V štúdiu juvenilnej toxicity na potkanoch, ktorým sa podával aprepitant 10. až 63. deň po narodení, sa pri dávke od 250 mg/kg dvakrát denne pozorovalo skoršie otváranie vagíny u samíc a pri dávke od 10 mg/kg dvakrát denne sa pozorovala oneskorená separácia predkožky u samcov. Nepozorovali sa žiadne s liečbou súvisiace účinky na párenie, fertilitu alebo prežívanie embrya/plodu a žiadne patologické zmeny reprodukčných orgánov. Nezistili sa žiadne limity klinicky významnej expozície aprepitantu. Tieto zistenia sa pre krátkodobú liečbu nepovažujú za klinicky významné.

U laboratórnych zvierat spôsobil fosaprepitant v nekomerčných liekových formách vaskulárnu toxicitu a hemolýzu pri koncentráciách pod 1 mg/ml a vyšších, v závislosti od liekovej formy. Dôkaz hemolýzy sa zistil tiež na ľudských premytých krvinkách s nekomerčnou liekovou formou fosaprepitantu v koncentráciách 2,3 mg/ml a vyšších, hoci testy s plnou ľudskou krvou boli negatívne. S komerčnou liekovou formou fosaprepitantu v koncentráciách do 1 mg/ml sa v plnej ľudskej krvi, ani na premytých ľudských červených krvinkách hemolýza nezistila.

U králikov spôsobil fosaprepitant po paravenóznom, subkutánnom a intramuskulárnom podaní počiatočný prechodný lokálny akútne zápal. Na konci doby sledovania (8. deň po podaní) sa po paravenóznom a intramuskulárnom podaní pozoroval mierny lokálny subakútne zápal a po intramuskulárnom podaní aj stredne silná fokálna svalová degenerácia/nekróza s regeneráciou svalu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

edetán disodný (E386)  
polysorbát 80 (E433)  
bezdodá laktóza

hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH) a/alebo  
zriedená kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH)

## 6.2 Inkompatibility

IVEMEND je inkompatibilný s akýmkoľvek roztokmi obsahujúcimi dvojmocné kationy (napr.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) vrátane Hartmanovho a Ringerovho laktátového roztoku. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sa uvádzajú v časti 6.6.

## 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii a zriedení bola chemická a fyzikálna stabilita preukázaná počas 24 hodín pri teplote 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije okamžite, zodpovednosť za čas a podmienky skladovania po príprave má používateľ a normálne nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčná liekovka z číreho skla typu I s chlórbutylovou alebo brómbutylovou gumovou zátkou a hliníkovou fóliou so sivým plastovým odklápacím viečkom.

Veľkosti balenia: 1 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

IVEMEND sa pred podaním musí rekonštituovať a následne zriediť.

Príprava lieku IVEMEND 150 mg na intravenózne podanie:

1. Do injekčnej liekovky preneste 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Zabezpečte, aby bol injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pridaný do injekčnej liekovky aplikáciou na stenu liekovky, aby sa predišlo peneniu. Injekčnou liekovkou jemne zakrúžte. Vyhnite sa traseniu a vstrekovaniu injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky.
2. Pripravte infúzny vak naplnený **145 ml** injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (napríklad odobratím 105 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) z infúzneho vaku s 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Natiahnite celý objem injekčnej liekovky a preneste ho do infúzneho vaku obsahujúceho 145 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), **čím sa dosiahne celkový objem 150 ml a konečná koncentrácia 1 mg/ml**. Vak 2-3 razy jemne prevráťte.
4. Na základe odporúčanej dávky určite objem, ktorý sa má podať z tohto pripraveného infúzneho vaku (pozri časť 4.2).

### Dospelí

Má sa podať celý objem pripraveného infúzneho vaku (150 ml).

### Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 12 rokov a starších sa podávaný objem vypočíta nasledovne:

- Objem, ktorý sa má podať (ml) sa rovná odporúčanej dávke (mg).

U pacientov vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov sa podávaný objem vypočíta nasledovne:

- Objem, ktorý sa má podať (ml) = odporúčaná dávka (mg/kg) x telesná hmotnosť (kg)
  - **Poznámka: Neprekračujte maximálne dávky (pozri časť 4.2).**

5. Ak je to potrebné, pri objemoch menších ako 150 ml sa vypočítaný objem môže pred infúznym podaním preniesť do vaku alebo striekačky vhodnej veľkosti.

Vzhľad rekonštituovaného roztoku je rovnaký ako vzhľad rozpúšťadla.

Rekonštituovaný a zriedený liek sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu farby.

Všetok zostávajúci roztok a odpad vzniknutý z lieku zlikvidujte. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Tento liek sa nesmie rekonštituovať alebo miešať s roztokmi, pre ktoré nebola stanovená fyzická a chemická kompatibilita (pozri časť 6.2).

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 11. januára 2008  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 12. novembra 2012

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA 150 mg

### 1. NÁZOV LIEKU

IVEMEND 150 mg prášok na infúzny roztok  
fosaprepitant

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje dimeglumínfosaprepitant zodpovedajúci 150 mg fosaprepitantu, čo zodpovedá 130,5 mg aprepitantu. Po rekonštitúcii a zriedení obsahuje 1 ml roztoku 1 mg fosaprepitantu (1 mg/ml).

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Edetan disodný, polysorbát 80, bezvodá laktóza, NaOH a/alebo zriedená HCl (na úpravu pH).  
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok  
1 injekčná liekovka  
10 injekčných liekoviek

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.  
Nie je potrebné použiť perorálny aprepitant.  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Intravenózne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v chladničke.

**Po rekonštitúcii a zriedení:** 24 hodín pri teplote 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/07/437/003 1 x 1 injekčná liekovka  
EU/1/07/437/004 1 x 10 injekčných liekoviek

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

IVEMEND 150 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE 150 mg**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA**

IVEMEND 150 mg prášok na infúzny roztok  
fosaprepitant  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### IVEMEND 150 mg prášok na infúzny roztok fosaprepitant

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je IVEMEND a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IVEMEND
3. Ako používať IVEMEND
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IVEMEND
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je IVEMEND a na čo sa používa**

IVEMEND obsahuje liečivo fosaprepitant, ktoré sa vo vašom tele mení na aprepitant. Patrí do skupiny liečiv nazývaných „antagonisty receptora pre neurokinín 1 (NK<sub>1</sub>)“. V mozgu sa nachádza špecifické miesto, ktoré kontroluje nevoľnosť a vracanie. IVEMEND účinkuje tak, že blokuje signály do tohto miesta, čím potláča nevoľnosť a vracanie. IVEMEND sa používa u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 mesiacov a starších v kombinácii s inými liekmi na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu spôsobeným chemoterapiou (liečbou rakoviny), ktorá je silným alebo stredne silným spúšťačom nevoľnosti a vracania.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IVEMEND**

##### **Nepoužívajte IVEMEND**

- ak ste alergický na fosaprepitant, aprepitant alebo na polysorbát 80 alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- súbežne s liekmi obsahujúcimi pimozid (používaný na liečbu psychických chorôb), terfenadín a astemizol (používané na sennú nádchu a iné alergické ochorenia), cisaprid (používaný na liečbu ťažkostí s trávením). Informujte svojho lekára, ak užívate tieto lieky, pretože pred začiatkom používania lieku IVEMEND sa musí liečba upraviť.

##### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete používať IVEMEND, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak máte ochorenie pečene, povedzte to svojmu lekárovi pred liečbou týmto liekom, pretože pečeň má dôležitú úlohu pri rozklade liečiva v tele. Váš lekár možno bude preto musieť sledovať stav vašej pečene.

##### **Deti a dospievajúci**

Nepodávajte IVEMEND deťom vo veku menej ako 6 mesiacov alebo ktoré vážia menej ako 6 kg, pretože sa u tejto populácie neskúmal.

## **Iné lieky a IVEMEND**

IVEMEND môže ovplyvňovať iné lieky, a to počas liečby liekom IVEMEND, aj po jej ukončení. Niektoré lieky sa nemajú užívať súbežne s liekom IVEMEND (ako sú pimozid, terfenadín, astemizol a cisaprid) alebo si vyžadujú úpravu dávky (pozri tiež „Nepoužívajte IVEMEND“).

Ak užívate IVEMEND spolu s inými liekmi vrátane liekov vymenovaných nižšie, môžu byť účinky lieku IVEMEND alebo iných liekov ovplyvnené. Ak užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, porozprávajte sa, prosím, so svojím lekárom alebo lekárnikom.

- antikoncepcné lieky, ktoré môžu zahŕňať antikoncepcné tabletky, kožné náplasti, implantáty a niektoré vnútromaternicové telieska (IUD), ktoré uvoľňujú hormóny, nemusia správne účinkovať, ak sa používajú spolu s liekom IVEMEND. Počas liečby liekom IVEMEND a počas 2 mesiacov po použití lieku IVEMEND sa má používať iná alebo prídavná nehormonálna forma antikoncepcie.
- cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus (imunosupresíva),
- alfentanil, fentanyl (používané na liečbu bolesti),
- chinidín (používaný na liečbu nepravidelného srdcového rytmu),
- irinotekán, etopozid, vinorelbín, ifosfamid (lieky používané na liečbu rakoviny),
- lieky obsahujúce deriváty námel'ových alkaloidov, ako sú ergotamín a dihydroergotamín (používané na liečbu migrény),
- warfarín, acenokumarol (lieky na zriedenie krvi; môžu sa vyžadovať krvné testy),
- rifampicín, klaritromycín, telitromycín (antibiotiká používané na liečbu infekcií),
- fenytoín (liek používaný na liečbu záchvatov),
- karbamazepín (používaný na liečbu depresie a epilepsie),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (lieky používané na upokojenie alebo pomoc so zaspávaním),
- ľubovník bodkovaný (rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie),
- inhibítory proteázy (používané na liečbu infekcií HIV),
- ketokonazol, okrem šampónu (používaný na liečbu Cushingovho syndrómu – keď sa v tele tvorí nadmerné množstvo kortizolu),
- itraconazol, vorikonazol, posakonazol (antimykotiká),
- nefazodón (používaný na liečbu depresie),
- diltiazem (liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku),
- kortikosteroidy (ako je dexametazón),
- lieky proti úzkosti (ako je alprazolam),
- tolbutamid (liek na liečbu cukrovky).

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky alebo rastlinné prípravky, povedzte to svojmu lekárovi.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

Tento liek sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Informáciu týkajúcu sa kontroly počatia pozri v časti „Iné lieky a IVEMEND“.

Nie je známe, či sa IVEMEND vylučuje do ľudského mlieka, preto sa dojčenie počas liečby týmto liekom neodporúča. Predtým ako dostanete tento liek, je dôležité informovať svojho lekára, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Treba vziať do úvahy, že niektorí ľudia majú po použití lieku IVEMEND závrat alebo sa cítia ospalí. Ak máte závrat alebo sa cítite ospalý, vyhnite sa po použití tohto lieku vedeniu vozidiel alebo obsluhovaniu strojov (pozri „Možné vedľajšie účinky“).

### **IVEMEND obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **3. Ako používať IVEMEND**

U dospelých (vo veku 18 rokov a starších) odporúčaná dávka lieku IVEMEND je 150 mg fosaprepitantu v deň 1 (deň chemoterapie).

U detí a dospievajúcich (vo veku 6 mesiacov až 17 rokov) odporúčaná dávka lieku IVEMEND je založená na veku a telesnej hmotnosti pacienta. V závislosti od chemoterapeutickej liečby sú dve možnosti ako môže byť IVEMEND podávaný:

IVEMEND sa podá len v deň 1 (jednodňová chemoterapia)

IVEMEND sa podá v dňoch 1, 2 a 3 (jednodňová a viacdňová chemoterapia)

- V dňoch 2 a 3 sa namiesto lieku IVEMEND môžu predpísať ústami užívané liekové formy aprepitantu.

Prášok sa pred použitím rekonštituuje a zriedi. Infúzny roztok vám podá zdravotnícky pracovník, napr. lekár alebo zdravotná sestra, intravenóznou infúziou (po kvapkách do žily) u dospelých približne 30 minút alebo u detí a dospievajúcich 60 – 90 minút predtým, ako sa začne chemoterapeutická liečba. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste užívali aj iné lieky na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu vrátane kortikosteroidu (ako je dexametazón) a „antagonistu 5HT<sub>3</sub>“ (ako je ondansetrón). Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Ak spozorujete nasledujúce vedľajšie účinky, ktoré môžu byť závažné a pri ktorých môžete potrebovať okamžitú lekársku pomoc, prestaňte používať IVEMEND a okamžite vyhľadajte lekára:**

- Žihľavka, vyrážka, svrbenie, ťažkosti s dýchaním alebo prehltním alebo závažné zníženie krvného tlaku (častosť neznáma z dostupných údajov); toto sú znaky závažnej alergickej reakcie.
- Reakcie v mieste podania infúzie priamo v mieste podania alebo blízko neho. Najzávažnejšie reakcie v mieste podania infúzie sa vyskytli s určitým typom chemoterapie (vezikant), ktorá môže popáliť kožu alebo vyvolať tvorbu pľuzgierov s vedľajšími účinkami ako sú bolesť, opuch a sčervenanie. U niektorých ľudí dostávajúcich tento typ chemoterapie došlo k odumretiu kožného tkaniva (nekróza).

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré boli hlásené, sú uvedené nižšie:

**Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) sú:**

- zápcha, poruchy trávenia,
- bolesť hlavy,
- únava,
- strata chuti do jedla,
- štikútanie,
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov vo vašej krvi.

**Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) sú:**

- závrat, spavosť,
- akné, vyrážka,
- úzkosť,
- grganie, nevoľnosť, vracanie, pálenie záhy, bolesť žalúdka, sucho v ústach, plynatosť,
- častejšie bolestivé alebo pálivé močenie,

- slabosť, celkový pocit nepohodlia,
- začervenanie tváre/kože, nával tepla,
- rýchly alebo nepravidelný tep srdca, zvýšený krvný tlak,
- horúčka so zvýšeným rizikom infekcie, zníženie počtu červených krviniek,
- bolesť v mieste podania infúzie, začervenanie v mieste podania infúzie, svrbenie v mieste podania infúzie, zápal žily v mieste podania infúzie.

**Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) sú:**

- ťažkosti s logickým uvažovaním, nedostatok energie, poruchy chuti,
- citlivosť kože na slnko, nadmerné potenie, masťná pokožka, rany na koži, svrbiaca vyrážka, Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (zriedkavá ťažká kožná reakcia),
- eufória (pocit mimoriadneho šťastia), dezorientácia,
- bakteriálna infekcia, hubová infekcia,
- ťažká zápcha, žalúdočný vred, zápal tenkého a hrubého čreva, bolesť v ústach, nadúvanie,
- časté močenie, vylučovanie väčšieho množstva moču ako zvyčajne, prítomnosť cukru alebo krvi v moči,
- ťažoba na hrudníku, opuch, zmena v spôsobe chôdze,
- kašeľ, hlien na zadnej stene hrdla, podráždenie hrdla, kýchanie, bolesť hrdla,
- výtok a svrbenie oka,
- zvonenie v uchu,
- svalové kŕče, svalová slabosť,
- nadmerný smäd,
- pomalý tep srdca, ochorenie srdca a krvných ciev,
- zníženie počtu bielych krviniek, nízke hladiny sodíka v krvi, úbytok hmotnosti,
- stvrdnutie v mieste podania infúzie.

**Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

**5. Ako uchovávať IVEMEND**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Prvé 2 čísla označujú mesiac, nasledujúce 4 čísla označujú rok.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Rekonštituovaný a zriedený roztok je stabilný 24 hodín pri teplote 25 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

**Čo IVEMEND obsahuje**

- Liečivo je fosaprepitant. Každá injekčná liekovka obsahuje dimeglumínfosaprepitant zodpovedajúci 150 mg fosaprepitantu. Po rekonštitúcii a zriedení obsahuje 1 ml roztoku 1 mg fosaprepitantu (1 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú: edetan disodný (E386), polysorbát 80 (E433), bezvodá laktóza, hydroxid sodný (E524) (na úpravu pH) a/alebo zriedená kyselina chlorovodíková (E507) (na úpravu pH).



**Ako vyzerá IVEMEND a obsah balenia**

IVEMEND je biely až takmer biely prášok na infúzny roztok.

Prášok sa nachádza v injekčnej liekovke z číreho skla s gumovou zátkou a hliníkovou fóliou so sivým plastovým odklápacím viečkom.

Každá injekčná liekovka obsahuje 150 mg fosaprepitantu. Veľkosti balenia: 1 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@msd.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Nederland**

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

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na rekonštitúciu a zriedenie lieku IVEMEND 150 mg:

1. Do injekčnej liekovky preneste 5 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Zabezpečte, aby bol injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pridaný do injekčnej liekovky aplikáciou na stenu liekovky, aby sa predišlo peneniu. Injekčnou liekovkou jemne

zakrúžte. Vyhnite sa traseniu a vstrekovaniu injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do injekčnej liekovky.

2. Pripravte infúzny vak naplnený **145 ml** injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) (napríklad odobratím 105 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) z infúzneho vaku s 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Natiahnite celý objem injekčnej liekovky a preneste ho do infúzneho vaku obsahujúceho 145 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), **čím sa dosiahne celkový objem 150 ml a konečná koncentrácia 1 mg/ml**. Vak 2-3 razy jemne prevráťte (pozri „Ako používať IVEMEND“).
4. Na základe odporúčanej dávky určite objem, ktorý sa má podať z tohto pripraveného infúzneho vaku (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC), časť 4.2).

#### Dospelí

Má sa podať celý objem pripraveného infúzneho vaku (150 ml).

#### Pediatrická populácia

U pacientov vo veku 12 rokov a starších sa podávaný objem vypočíta nasledovne:

- Objem, ktorý sa má podať (ml) sa rovná odporúčanej dávke (mg).

U pacientov vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov sa podávaný objem vypočíta nasledovne:

- Objem, ktorý sa má podať (ml) = odporúčaná dávka (mg/kg) x telesná hmotnosť (kg)
  - **Poznámka: Neprekračujte maximálne dávky (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC), časť 4.2).**

5. Ak je to potrebné, pri objemoch menších ako 150 ml sa vypočítaný objem môže pred infúznym podaním preniesť do vaku alebo striekačky vhodnej veľkosti.

Konečný rekonštituovaný a zriedený roztok je stabilný do 24 hodín pri teplote 25 °C.

Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu farby, ak to rozpúšťadlo a obal umožňujú.

Vzhľad rekonštituovaného roztoku je rovnaký ako vzhľad rozpúšťadla.

Všetok zostávajúci roztok a odpad vzniknutý z lieku zlikvidujte. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Tento liek sa nesmie rekonštituovať alebo miešať s roztokmi, pre ktoré nebola stanovená fyzická a chemická kompatibilita (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) časť 6.2).