PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

IVEMEND 150 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje dimegluminijev fosaprepitant, ki ustreza 150 mg fosaprepitanta, kar ustreza 130,5 mg aprepitanta. Po rekonstituciji in redčenju 1 ml raztopine vsebuje 1 mg fosaprepitanta (1 mg/ml) (glejte poglavje 6.6).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje
bel do sivo-bel amorfni prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje navzeje in bruhanja, povezanih z zelo in zmerno emetogeno kemoterapijo rakavih bolezni pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev ali več.

Zdravilo IVEMEND 150 mg je namenjeno za uporabo v sklopu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Odrasli
Priporočeni odmerek je 150 mg, ki se aplicira v obliki **20-30-minutne** infuzije 1. dan, s pričetkom približno 30 minut pred kemoterapijo (glejte poglavje 6.6). Zdravilo IVEMEND se mora dati v kombinaciji s kortikosteroidom in z antagonistom 5-HT_3, kot je razloženo v naslednjih preglednicah.

Za preprečevanje navzeje in bruhanja zaradi emetogene kemoterapije rakavih bolezni priporočamo naslednje režime zdravljenja.

Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje za preprečevanje navzeje in bruhanja zaradi zelo emetogene kemoterapije pri odraslih

	1. dan	**2. dan**	**3. dan**	**4. dan**
zdravilo IVEMEND	150 mg intravensko	brez	brez	brez
deksametazon	12 mg peroralno	8 mg peroralno	**8 mg peroralno dvakrat na dan**	**8 mg peroralno dvakrat na dan**
antagonist 5-HT_3	standardni odmerek antagonista 5-HT_3 Za pravilno odmerjanje glejte navodilo za uporabo za izbrani antagonist 5-HT_3.	brez	brez	brez

Deksametazon je treba vzeti 1. dan 30 minut pred kemoterapijo ter od 2. do 4. dne zjutraj. Deksametazon je treba vzeti tudi 3. in 4. dan zvečer. Odmerek deksametazona že upošteva medsebojno delovanje učinkovin.

Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje za preprečevanje navzeje in bruhanja zaradi zmerno emetogene kemoterapije pri odraslih

	1. dan
zdravilo IVEMEND	150 mg intravensko
deksametazon	12 mg peroralno
antagonist 5-HT_3	standardni odmerek antagonista 5-HT_3 Za pravilno odmerjanje glejte navodilo za uporabo za izbrani antagonist 5-HT_3.

Deksametazon je treba vzeti 1. dan 30 minut pred kemoterapijo. Odmerek deksametazona že upošteva medsebojno delovanje učinkovin.

Pediatrična populacija
Pediatrični bolniki, stari 6 mesecev ali več in s telesno maso vsaj 6 kg
Preglednica 3 prikazuje priporočeno odmerno shemo zdravila IVEMEND, ki ga je treba uporabiti z antagonistom 5-HT_3 (s kortikosteroidom ali brez njega) za preprečevanje navzeje in bruhanja, povezanih z uporabo enodnevnih ali večdnevnih shem zelo emetogene (HEC - *Highly Emetogenic Chemotherapy*) ali zmerno emetogene kemoterapije (MEC - *Moderately Emetogenic Chemotherapy*). Enodnevne sheme kemoterapije obsegajo sheme, v katerih se HEC ali MEC uporablja le en dan. Večdnevne sheme kemoterapije obsegajo sheme, v katerih se HEC ali MEC uporablja 2 dni ali več.

Alternativna shema odmerjanja, ki jo je mogoče uporabiti ob enodnevnih shemah kemoterapije, je prikazana v preglednici 4.

Odmerjanje pri enodnevnih ali večdnevnih shemah kemoterapije
Pediatričnim bolnikom, pri katerih se uporabljata enodnevna ali večdnevna shema HEC ali MEC, zdravilo IVEMEND infundirajte po centralnem venskem katetru 1., 2. in 3. dan. Drugi in tretji dan je mogoče namesto zdravila IVEMEND uporabiti zdravilo EMEND v obliki kapsul ali peroralne suspenzije, kot je prikazano v preglednici 3. Za ustrezna navodila glede odmerjanja glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za kapsule ali peroralno suspenzijo zdravila EMEND.

Preglednica 3: Priporočeno odmerjanje za preprečevanje navzeje in bruhanja, povezanih z enodnevnimi ali večdnevnimi shemami HEC ali MEC, pri pediatričnih bolnikih

	Populacija	1. dan	2. dan	3. dan
Zdravilo IVEMEND*	Pediatrični bolniki, stari 12 let ali več	115 mg intravensko	80 mg intravensko ALI 80 mg peroralno (kapsule EMEND)	80 mg intravensko ALI 80 mg peroralno (kapsule EMEND)
	Pediatrični bolniki, stari od 6 mesecev do manj kot 12 let in s telesno maso vsaj 6 kg	3 mg/kg intravensko največji odmerek 115 mg	2 mg/kg intravensko ALI 2 mg/kg peroralno (peroralna suspenzija EMEND) največji odmerek 80 mg	2 mg/kg intravensko ALI 2 mg/kg peroralno (peroralna suspenzija EMEND) največji odmerek 80 mg
Deksametazon**	Vsi pediatrični bolniki	Pri sočasni uporabi kortikosteroida, kot je deksametazon, od 1. do 4. dne uporabite 50 % priporočenega odmerka kortikosteroida.		
Antagonist 5-HT_3	Vsi pediatrični bolniki	Glede priporočenega odmerjanja glejte navodila za predpisovanje izbranega antagonista 5-HT_3.		

* Pediatričnim bolnikom, starim 12 let ali več, dajte zdravilo IVEMEND intravensko v 30 minutah; infundiranje naj bo dokončano približno 30 minut pred kemoterapijo. Pediatričnim bolnikom, mlajšim od 12 let, dajte zdravilo IVEMEND intravensko v 60 minutah; infundiranje naj bo dokončano približno 30 minut pred kemoterapijo.

** **Deksametazon** je treba vzeti 1. dan 30 minut pred kemoterapijo.

Alternativno odmerjanje pri enodnevnih shemah kemoterapije

Pediatrični bolniki, ki prejemajo enodnevne sheme HEC ali MEC, lahko zdravilo IVEMEND dobijo v intravenski infuziji po centralnem venskem katetru 1. dan.

Preglednica 4: Alternativno odmerjanje za preprečevanje navzeje in bruhanja, povezanih z enodnevnimi shemami HEC ali MEC, pri pediatričnih bolnikih

	Populacija	1. dan
Zdravilo IVEMEND*	Pediatrični bolniki, stari 12 let ali več	150 mg intravensko
	Pediatrični bolniki, stari od 2 leti do manj kot 12 let	4 mg/kg intravensko največji odmerek 150 mg
	Pediatrični bolniki, stari od 6 mesecev do manj kot 2 leti in s telesno maso vsaj 6 kg	5 mg/kg intravensko največji odmerek 150 mg

	Populacija	1. dan
Deksametazon**	Vsi pediatrični bolniki	Ob sočasni uporabi kortikosteroida, kot je deksametazon, 1. in 2. dan uporabite 50 % priporočenega odmerka kortikosteroida.
Antagonist 5-HT_3	Vsi pediatrični bolniki	Glede priporočenega odmerjanja glejte navodila za predpisovanje izbranega antagonista 5-HT_3.

* Pediatričnim bolnikom, starim 12 let ali več, dajte zdravilo IVEMEND intravensko v 30 minutah; infundiranje naj bo dokončano približno 30 minut pred kemoterapijo. Pediatričnim bolnikom, mlajšim od 12 let, dajte zdravilo IVEMEND intravensko v 60 minutah; infundiranje naj bo dokončano približno 30 minut pred kemoterapijo.

** **Deksametazon** je treba vzeti 1. dan 30 minut pred kemoterapijo.

Varnost in učinkovitost zdravila IVEMEND pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Splošno
Število podatkov o učinkovitosti pri sočasni uporabi z drugimi kortikosteroidi in antagonisti 5-HT_3 je omejeno. Za dodatne podatke o sočasni uporabi s kortikosteroidi glejte poglavje 4.5.

Glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za antagoniste 5-HT_3, ki se uporabljajo sočasno.

Posebne skupine bolnikov
Starejši (≥ 65 let)
Pri starejših odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Spol
Odmerka ni treba prilagoditi glede na spol (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic
Pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter
Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Za bolnike z zmerno okvaro jeter je podatkov malo, za bolnike s hudo okvaro jeter pa podatkov ni. Pri teh bolnikih je treba zdravilo IVEMEND uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe
Zdravilo IVEMEND 150 mg je treba aplicirati intravensko. Ne sme se ga dajati intramuskularno ali subkutano. Pri odraslih je zdravilo najbolje aplicirati v obliki 20-30-minutne intravenske infuzije. Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev ali več, je intravensko dajanje zdravila priporočljivo izvesti po centralnem venskem katetru; pri bolnikih, starih 12 let ali več, mora infundiranje trajati 30 minut, pri bolnikih, mlajših od 12 let, pa 60 minut (glejte poglavje 6.6). Zdravila IVEMEND se ne sme aplicirati v obliki bolus injekcije ali nerazredčene raztopine.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali polisorbat 80 ali katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba pimozida, terfenadina, astemizola ali cisaprida (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter
Za bolnike z zmerno okvaro jeter je podatkov o uporabi zdravila malo, za bolnike s hudo okvaro jeter pa podatkov ni. Pri teh bolnikih je treba zdravilo IVEMEND uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Interakcije s CYP3A4
Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo učinkovine, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 in z ozkim terapevtskim območjem, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati ergot alkaloidov, fentanil in kinidin, je treba zdravilo IVEMEND uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5). Poleg tega je previdnost še posebej potrebna pri sočasni uporabi irinotekana, saj se lahko pri sočasni uporabi poveča toksični učinek.

Sočasna uporaba z varfarinom (substrat za CYP2C9)
Pri bolnikih, ki so na kroničnem zdravljenju z varfarinom, je treba 14 dni po uporabi fosaprepitanta vrednosti internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) skrbno spremljati (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s hormonskimi kontraceptivi
Med zdravljenjem s fosaprepitantom in še 28 dni po koncu zdravljenja s fosaprepitantom je učinkovitost hormonskih kontraceptivov lahko manjša. Med zdravljenjem s fosaprepitantom in še 2 meseca po uporabi fosaprepitanta mora bolnica uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.5).

Preobčutljivostne reakcije
Med ali kmalu po infuziji fosaprepitanta so se pojavile takojšnje preobčutljivostne reakcije, vključno z zardevanjem, eritemom, dispnejo in anafilaksijo/anafilaktičnim šokom. Te preobčutljivostne reakcije so se običajno odzvale na prekinitev infuzije in ustrezno zdravljenje. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo preobčutljivostne reakcije, ne priporočamo ponovnega začetka infuzije.

Reakcije na mestu aplikacije/infundiranja
Pri uporabi zdravila IVEMEND so poročali o reakcijah na mestu infundiranja (glejte poglavje 4.8). O večini hudih reakcij na mestu infundiranja, vključno s tromboflebitisom in vaskulitisom, so poročali pri sočasni uporabi kemoterapije z vezikanti (na primer na osnovi antraciklinov), še posebej v povezavi z ekstravazacijo. Pri nekaterih bolnikih so pri sočasni uporabi kemoterapije z vezikanti poročali tudi o nekrozi. Pri uporabi večjih odmerkov brez sočasne kemoterapije z vezikanti so poročali o pojavu blage tromboze na mestu injiciranja.

Zdravila IVEMEND se ne sme aplicirati v obliki bolus injekcije. Vedno ga je treba dajati razredčenega v obliki počasne intravenske infuzije (glejte poglavje 4.2). Zdravila IVEMEND se ne sme dajati intramuskularno ali subkutano (glejte poglavje 5.3). Če se pojavijo znaki ali simptomi lokalnega draženja, je treba injiciranje ali infundiranje prekiniti in zdravilo aplicirati v drugo veno.

Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Po intravenski aplikaciji se fosaprepitant hitro pretvori v aprepitant.

Fosaprepitant 150 mg, dan v obliki enkratnega odmerka, je šibek zaviralec CYP3A4. Peroralni aprepitant medsebojno ne deluje z digoksinom, zato fosaprepitant verjetno ne vpliva na P-glikoproteinski prenašalec. Pričakujemo, da fosaprepitant povzroči manjšo ali pa vsaj ne večje indukcije CYP2C9, CYP3A4 in glukuronidacije v primerjavi s peroralnim aprepitantom. Podatki glede učinka na CYP2C8 in CYP2C19 so pomanjkljivi.

Po intravenski aplikaciji fosaprepitanta se lahko pojavijo interakcije z drugimi zdravili, ki medsebojno delujejo s peroralnim aprepitantom. Možnost za medsebojna delovanja med večdnevnimi shemami fosaprepitanta predvidoma ni nič večja kot med peroralnimi shemami aprepitanta. Zato priporočila za uporabo zdravila IVEMEND z drugimi zdravili pri pediatričnih bolnikih temeljijo na podatkih iz študij fosaprepitanta in aprepitanta pri odraslih. V primeru uporabe kombiniranih shem z zdraviloma IVEMEND in EMEND glejte poglavje 4.5 Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) kapsul EMEND oziroma peroralne suspenzije EMEND.

Naslednje informacije so povzete iz študij, izvedenih s peroralnim aprepitantom, in iz študij, izvedenih z enim intravenskim odmerkom fosaprepitanta v kombinaciji z deksametazonom, midazolamom ali diltiazemom.

Vpliv fosaprepitanta na farmakokinetiko drugih učinkovin

Zaviranje CYP3A4

Kot šibek zaviralec CYP3A4 lahko fosaprepitant v enkratnem 150 mg odmerku povzroči prehodno zvišanje plazemskih koncentracij sočasno uporabljenih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP3A4. Po sočasni uporabi enkratnega 150 mg odmerka fosaprepitanta in substratov za CYP3A4 se lahko 1. in 2. dan celokupna izpostavljenost substratom za CYP3A4 poveča do 2-krat. Fosaprepitanta se ne sme uporabljati skupaj s pimozidom, terfenadinom, z astemizolom ali s cisapridom. Fosaprepitant zavira CYP3A4, zato se lahko zvišajo plazemske koncentracije teh učinkovin, kar lahko povzroči pojav resnih ali življenjsko nevarnih reakcij (glejte poglavje 4.3). Pri sočasni uporabi fosaprepitanta in učinkovin, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 in z ozkim terapevtskim območjem, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Kortikosteroidi

Deksametazon: Pri uporabi fosaprepitanta je treba peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 % (glejte poglavje 4.2). Pri sočasni uporabi fosaprepitanta 150 mg, danega v obliki enkratnega intravenskega odmerka 1. dan, in deksametazona v obliki enkratnega 8 mg peroralnega odmerka 1., 2. in 3. dan, je fosaprepitant povečal AUC_{0-24h} deksametazona, ki je substrat za CYP3A4, in sicer za 100 % 1. dan, za 86 % 2. dan ter za 18 % 3. dan.

Kemoterapevtiki

Študij medsebojnega delovanja fosaprepitanta 150 mg in kemoterapevtikov niso izvedli; vendar pa glede na študije s peroralnim aprepitantom in z docetakselom ter vinorelbinom ne pričakujemo, da zdravilo IVEMEND 150 mg vstopa v klinično pomembne interakcije z intravensko danim docetakselom ter vinorelbinom. Interakcij s peroralno danimi kemoterapevtiki, ki se primarno ali delno presnavljajo s CYP3A4 (npr. etopozid, vinorelbin), ne moremo izključiti. Pri bolnikih, ki dobivajo zdravila, ki se primarno ali delno presnavljajo s CYP3A4, svetujemo previdnost, lahko je primeren tudi dodaten nadzor (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja zdravila so pri sočasni uporabi aprepitanta in ifosfamida poročali o pojavu nevrotoksičnosti, možnega neželenega učinka ifosfamida.

Imunosupresivi

Po uporabi enkratnega 150 mg odmerka fosaprepitanta pričakujemo dva dni prehodno zmerno povečanje izpostavljenosti imunosupresivom, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, everolimus in sirolimus), nato pa verjetno še njeno blago zmanjšanje. Ker povečana izpostavljenost traja kratek čas, zmanjšanja odmerka imunosupresiva na dan uporabe zdravila IVEMEND in dan po njej na podlagi ugotovitev spremljanja terapevtskih odmerkov ne priporočamo.

Midazolam

Pri sočasni uporabi fosaprepitanta 150 mg v obliki enkratnega intravenskega odmerka 1. dan in midazolama v obliki enkratnega peroralnega 2 mg odmerka 1. in 4. dan je fosaprepitant povečal $AUC_{0-\infty}$ midazolama 1. dan za 77 %, 4. dan pa na $AUC_{0-\infty}$ midazolama ni imel učinka. Fosaprepitant 150 mg v obliki enkratnega odmerka je 1. dan šibek zaviralec CYP3A4, za 4. dan pa ni dokazov za zaviranje ali indukcijo CYP3A4.

Pri sočasni uporabi zdravila IVEMEND je treba upoštevati možne učinke zvišanih plazemskih koncentracij midazolama ali drugih benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (alprazolam, triazolam).

Diltiazem
Študij medsebojnega delovanja fosaprepitanta 150 mg in diltiazema niso izvedli; vendar pa je treba pri uporabi zdravila IVEMEND 150 mg in diltiazema upoštevati naslednjo študijo s 100 mg fosaprepitanta: Pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo se je pri 15-minutni infuziji 100 mg fosaprepitanta in uporabi diltiazema v odmerku 120 mg trikrat na dan vrednost AUC diltiazema povečala za 1,4-krat. Vrednost krvnega tlaka se je rahlo zmanjšala, vendar pa je bilo to zmanjšanje klinično pomembno. Spremembe srčne frekvence in intervala PR niso bile klinično pomembne.

Indukcija
V študiji medsebojnega delovanja z midazolamom fosaprepitant v obliki enkratnega 150 mg odmerka 1. in 4. dan ni induciral CYP3A4. Pričakujemo, da zdravilo IVEMEND povzroči manjšo ali pa vsaj ne večje indukcije CYP2C9, CYP3A4 in glukuronidacije v primerjavi s 3-dnevnim režimom zdravljenja s peroralnim aprepitantom, pri katerem so opazili prehodno indukcijo z največjim učinkom 6-8 dni po prvem odmerku aprepitanta. Pri 3-dnevnem režimu zdravljenja s peroralnim aprepitantom se je AUC substratov za CYP2C9 zmanjšala za približno 30-35 %, koncentracija etinilestradiola tik pred naslednjim odmerkom pa za do 64 %. Podatki o učinkih na CYP2C8 in CYP2C19 niso na voljo. Pri uporabi zdravila IVEMEND in varfarina, acenokumarola, tolbutamida, fenitoina ali drugih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2C9, svetujemo previdnost.

Varfarin
Pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z varfarinom, je treba protrombinski čas (INR) med zdravljenjem z zdravilom IVEMEND za preprečitev navzeje in bruhanja zaradi kemoterapije (glejte poglavje 4.4) in še 14 dni po njem skrbno spremljati.

Hormonski kontraceptivi
Med uporabo in še 28 dni po koncu uporabe fosaprepitanta se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem s fosaprepitantom in še 2 meseca po njem morajo bolnice uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo.

Antagonisti 5-HT_3
Študij medsebojnega delovanja fosaprepitanta 150 mg in antagonistov 5-HT_3 niso izvedli; vendar pa v kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravljenje s peroralnim aprepitantom ni imelo klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ondansetrona, granisetrona ali hidrodolasetrona (aktivnega presnovka dolasetrona). Zato ni dokazov o medsebojnem delovanju pri uporabi zdravila IVEMEND 150 mg in antagonistov 5-HT_3.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko aprepitanta kot posledica uporabe fosaprepitanta 150 mg
Pri sočasni uporabi fosaprepitanta in učinkovin, ki zavirajo aktivnost CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon in zaviralci proteaze), je potrebna previdnost, saj pri sočasni uporabi pričakujemo večkratno zvišanje plazemskih koncentracij aprepitanta (glejte poglavje 4.4). Ketokonazol je povečal končni razpolovni čas peroralnega aprepitanta za približno 3-krat.

Sočasni uporabi fosaprepitanta in učinkovin, ki močno inducirajo aktivnost CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital), se je treba izogibati, saj se pri sočasni uporabi lahko zmanjšajo plazemske koncentracije aprepitanta, zaradi česar se lahko zmanjša učinkovitost zdravila. Sočasne uporabe fosaprepitanta in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ne priporočamo. Rifampicin je zmanjšal povprečni končni razpolovni čas peroralnega aprepitanta za 68 %.

Diltiazem
Študij medsebojnega delovanja fosaprepitanta 150 mg in diltiazema niso izvedli; vendar pa je treba pri uporabi zdravila IVEMEND 150 mg in diltiazema upoštevati naslednjo študijo s 100 mg

fosaprepitanta: Pri uporabi fosaprepitanta v odmerku 100 mg v obliki 15-minutne intravenske infuzije in diltiazema v odmerku 120 mg trikrat na dan se je AUC aprepitanta povečala za 1,5-krat. Ta učinek ni veljal za klinično pomembnega.

Pediatrična populacija
Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah
Med in še 28 dni po uporabi fosaprepitanta se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem s fosaprepitantom in 2 meseca po zadnjem odmerku fosaprepitanta je treba uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost
Za fosaprepitant in aprepitant ni na voljo kliničnih podatkov za nosečnice, ki so bile izpostavljene zdravilu. Možnost vpliva fosaprepitanta in aprepitanta na sposobnost razmnoževanja ni v celoti raziskana, saj med študijami na živalih niso mogli doseči stopenj izpostavljenosti, ki bi bile višje od stopenj terapevtske izpostavljenosti pri človeku. Te študije niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Možni učinki zaradi sprememb regulacije nevrokininov na sposobnost razmnoževanja niso znani. Zdravila IVEMEND se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje
Aprepitant so zasledili v mleku doječih podgan tako po intravenskem dajanju fosaprepitanta kot po peroralnem dajanju aprepitanta. Ni znano, ali se aprepitant izloča v materino mleko. Zato med zdravljenjem z zdravilom IVEMEND dojenje ni priporočljivo.

Plodnost
Možnost vpliva fosaprepitanta in aprepitanta na plodnost ni v celoti raziskana, saj med študijami na živalih niso mogli doseči stopenj izpostavljenosti, ki bi bile višje od stopenj terapevtske izpostavljenosti pri človeku. Te študije niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na parjenje, plodnost, razvoj zarodka/plodu ali število in gibljivost semenčic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo IVEMEND ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po uporabi zdravila IVEMEND se lahko pojavita omotica in utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila
V kliničnih študijah je različne farmacevtske oblike fosaprepitanta prejelo 2.687 odraslih, vključno s 371 zdravimi osebami in 2.084 bolniki, ter 299 otrok in mladostnikov s kemoterapijo povzročenima navzejo in bruhanjem (CINV - *chemotherapy induced nausea and vomiting*). Fosaprepitant se pretvori v aprepitant, zato pri uporabi fosaprepitanta pričakujemo pojav neželenih učinkov, ki so povezani z aprepitantom. Varnostni profil aprepitanta je bil ovrednoten pri približno 6.500 odraslih in 184 otrocih in mladostnikih.

Peroralni aprepitant
Najpogostejši neželeni učinki pri zelo emetogeni kemoterapiji (HEC), o katerih so pri odraslih, ki so se zdravili z aprepitantom, poročali pogosteje kot pri bolnikih med standardno obliko zdravljenja so: kolcanje (4,6 % proti 2,9 %), zvišana vrednost alanin aminotransferaze (ALT) (2,8 % proti 1,1 %), dispepsija (2,6 % proti 2,0 %), zaprtje (2,4 % proti 2,0 %), glavobol (2,0 % proti 1,8 %) in zmanjšan apetit (2,0 % proti 0,5 %). Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so pri zmerno emetogeni kemoterapiji (MEC) poročali pogosteje pri bolnikih, ki so se zdravili z aprepitantom, kot bolnikih s standardno obliko zdravljenja, je bila utrujenost (1,4 % proti 0,9 %).

Najpogostejša neželena učinka, ki sta imela pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s shemo z aprepitantom, večjo pojavnost kot pri tistih, zdravljenih s kontrolno shemo, ob hkratnem prejemanju emetogene kemoterapije rakavih bolezni, sta bila kolcanje (3,3 % oz. 0,0 %) in zardevanje (1,1 % oz. 0,0 %).

Seznam neželenih učinkov - aprepitant
V nadaljevanju so navedeni neželeni učinki iz združene analize HEC in MEC študij pri odraslih in pediatričnih bolnikih, ki so jih pri peroralnemu aprepitantu opazili pogosteje kot pri standardni obliki zdravljenja, ali iz obdobja trženja zdravila.

Kategorije pogostnosti v preglednici temeljijo na študijah pri odraslih; v študijah pri pediatričnih bolnikih so bile opažene pogostnosti podobne ali manjše, razen če je drugače navedeno v preglednici. Nekaterih manj pogostih neželenih učinkov, zabeleženih pri odrasli populaciji, v študijah pri pediatričnih bolnikih niso opazili.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 5: Seznam neželenih učinkov – aprepitant

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza, stafilokokna okužba	redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, anemija	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami	neznana
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	pogosti
	polidipsija	redki
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasni
	dezorientiranost, evforično razpoloženje	redki
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica, zaspanost	občasni
	motnje kognitivne funkcije, letargija, disgevzija	redki
Očesne bolezni	konjunktivitis	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	redki
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
	bradikardija, bolezen srca in ožilja	redki
Žilne bolezni	navali vročine/zardevanje	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kolcanje	pogosti
	orofaringealna bolečina, kihanje, kašelj, postnazalni izcedek, draženje žrela	redki
Bolezni prebavil	zaprtje, dispepsija	pogosti
	spahovanje, navzea*, bruhanje*, gastroezofagealni refluks, bolečina v trebuhu, suha usta, flatulenca	občasni
	perforirajoča razjeda dvanajstnika, vnetje ustne sluznice, napihnjen trebuh, trdo blato, nevtropenični kolitis	redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, akne	občasni

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
	fotosenzitivna reakcija, hiperhidroza, seboreja, kožne lezije, srbeč izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	redki
	srbenje, urtikarija	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična oslabelost, mišični krči	redki
Bolezni sečil	disurija	občasni
	polakisurija	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	astenija, splošno slabo počutje	občasni
	edem, neugodje v prsnem košu, motnja hoje	redki
Preiskave	zvišana vrednost ALT	pogosti
	zvišana vrednost AST, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi,	občasni
	prisotnost rdečih krvnih celic v urinu, znižana vrednost natrija v krvi, zmanjšanje telesne mase, zmanjšano število nevtrofilcev, prisotnost glukoze v urinu, povečano izločanje urina	redki

*Navzea in bruhanje sta bila prvih 5 dni po kemoterapiji parametra učinkovitosti. O njih so kot o neželenih učinkih poročali šele po tem času.

Opis izbranih neželenih učinkov
Profili neželenih učinkov so bili v podaljšku HEC in MEC študij pri odraslih z več ciklusi zdravljenja (do 6 dodatnih ciklusov kemoterapije) na splošno podobni tistim po prvem ciklusu.

V dodatni z učinkovino nadzorovani klinični študiji pri 1.169 odraslih bolnikih, ki so prejemali aprepitant in zelo emetogeno kemoterapijo, je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben tistemu v drugih HEC študijah z aprepitantom.

Študije, ki niso povezane s CINV
Drugi neželeni učinki, ki so bili pri odraslih bolnikih, ki so prejemali aprepitant zaradi preprečevanja pooperacijske navzeje in bruhanja (PONV - *postoperative nausea and vomiting*) pogostejši kot pri bolnikih, ki so prejemali ondansetron, so: bolečina v zgornjem predelu trebuha, nenormalni črevesni zvoki, zaprtje*, disartrija, dispneja, hipestezija, nespečnost, mioza, navzea, senzorične motnje, nelagodje v želodcu, delna zapora pretoka črevesne vsebine*, zmanjšana ostrina vida in piskanje.
*O teh neželenih učinkih so poročali pri bolnikih, ki so jemali aprepitant v višjih odmerkih.

Fosaprepitant
V z učinkovino nadzorovani klinični študiji pri odraslih bolnikih, ki so prejemali zelo emetogeno kemoterapijo, so varnost ovrednotili pri 1.143 bolnikih, ki so prejeli 1-dnevni režim zdravljenja z zdravilom IVEMEND 150 mg, in pri 1.169 bolnikih, ki so prejeli 3-dnevni režim zdravljenja z aprepitantom. Poleg tega so v s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju pri odraslih bolnikih, ki so prejemali MEC, ovrednotili varnost pri 504 bolnikih, ki so prejeli enkraten odmerek zdravila IVEMEND 150 mg, in pri 497 bolnikih, ki so prejeli kontrolno shemo zdravljenja.

Varnost 1-dnevne intravenske odmerne sheme je bila podprta z združeno analizo treh z učinkovino nadzorovanih kliničnih študij pri 139 pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 17 let), ki so prejemali HEC ali MEC in enkratni odmerek zdravila IVEMEND v priporočeni 1-dnevni odmerni shemi ali več.

Varnost 3-dnevne intravenske odmerne sheme je podprta s klinično študijo ene skupine pri 100 pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 17 let), ki so prejemali HEC ali MEC in zdravilo IVEMEND v priporočenem odmerku po 3-dnevni odmerni shemi (glejte poglavje 4.2). Varnostni

profil 3-dnevne intravenske odmerne sheme fosaprepitanta je pri pediatričnih bolnikih podoben kot pri 1-dnevni odmerni shemi fosaprepitanta.

Varnostni profil fosaprepitanta pri odraslih in pediatričnih bolnikih je bil na splošno podoben tistemu za aprepitant.

Seznam neželenih učinkov - fosaprepitant
Spodaj so našteti neželeni učinki, o katerih so poročali pri odraslih bolnikih, ki so v kliničnih študijah ali v obdobju trženja zdravila prejeli fosaprepitant, in o katerih niso poročali pri aprepitantu. Kategorije pogostnosti v preglednici temeljijo na študijah pri odraslih; v študijah pri pediatričnih bolnikih so bile opažene pogostnosti podobne ali manjše. Nekaterih pogostih neželenih učinkov, zabeleženih pri odrasli populaciji, v študijah pri pediatričnih bolnikih niso opazili. Pri uporabi zdravila IVEMEND so poročali o reakcijah na mestu infundiranja (glejte poglavje 4.4).

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 6: Seznam neželenih učinkov – fosaprepitant

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Žilne bolezni	zardevanje, tromboflebitis (predvsem tromboflebitis na mestu infundiranja)	občasni
Bolezni kože in podkožja	eritem	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	eritem na mestu infundiranja, bolečina na mestu infundiranja, pruritus na mestu infundiranja	občasni
	induracija na mestu infundiranja	redki
	takojšnje preobčutljivostne reakcije, vključno z zardevanjem, eritemom, dispnejo, anafilaktičnimi reakcijami/anafilaktičnim šokom	neznana
Preiskave	zvišan krvni tlak	občasni

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba dajanje fosaprepitanta prekiniti in uvesti splošno podporno zdravljenje ter nadzor. Zaradi antiemetičnega delovanja aprepitanta zdravljenje z zdravili za spodbujanje bruhanja lahko ne bo učinkovito.

Aprepitanta iz telesa ni mogoče odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, oznaka ATC: A04AD12.

Fosaprepitant je predzdravilo aprepitanta, ki se po intravenski aplikaciji hitro pretvori v aprepitant (glejte poglavje 5.2). Prispevek fosaprepitanta k skupnemu antiemetičnemu delovanju ni povsem pojasnjen, vendar pa prehodnega učinka med uvodno fazo ni možno izključiti. Aprepitant je selektivni antagonist z veliko afiniteto na humanih receptorjih za substanco P nevrokinin 1 (NK_1). Farmakološki učinek fosaprepitanta je posledica delovanja aprepitanta.

1-dnevna shema fosaprepitanta pri odraslih
Zelo emetogena kemoterapija (HEC)
V randomizirani, vzporedni, dvojno slepi, z učinkovino nadzorovani študiji so primerjali zdravilo IVEMEND 150 mg (N = 1.147) s 3-dnevnim režimom zdravljenja z aprepitantom (N = 1.175) pri odraslih bolnikih, ki so prejemali zelo emetogeno kemoterapijo, ki je vključevala cisplatin (≥ 70 mg/m^2). Režim zdravljenja s fosaprepitantom je vključeval fosaprepitant 150 mg 1. dan v kombinaciji z ondansetronom 32 mg i.v. 1. dan in deksametazonom 12 mg 1. dan, 8 mg 2. dan in 8 mg dvakrat na dan 3. in 4. dan. Režim zdravljenja z aprepitantom je vključeval aprepitant 125 mg 1. dan, 80 mg/dan 2. in 3. dan v kombinaciji z ondansetronom 32 mg i.v. 1. dan in deksametazonon 12 mg 1. dan ter 8 mg na dan od 2. do 4. dne. Da je bila študija slepa, so uporabili fosaprepitant placebo, aprepitant placebo in deksametazon placebo (3. in 4. dan zvečer) (glejte poglavje 4.2). Čeprav se je v kliničnih preskušanjih uporabljal 32 mg intravenski odmerek ondansetrona, to ni več priporočeni odmerek. Za ustrezne informacije o odmerjanju glejte navodilo za uporabo za izbrani antagonist 5-HT_3.

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na oceni naslednjih sestavljenih meril: popoln odziv v celotni in zapozneli fazi in brez bruhanja v celotni fazi. Izkazalo se je, da zdravilo IVEMEND ni slabše v primerjavi s 3-dnevnim režimom zdravljenja z aprepitantom. Povzetek primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov je prikazan v preglednici 7.

Preglednica 7: Odstotek odraslih bolnikov, ki so prejemali zelo emetogeno kemoterapijo z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi – 1. ciklus

OPAZOVANI DOGODKI*	**Fosaprepitant (N = 1.106)** %	**Aprepitant (N = 1.134)** %	**Razlika† (95 % IZ)**
Popoln odziv‡			
Celotna faza§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Zapoznela faza§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Brez bruhanja			
Celotna faza§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Primarni opazovani dogodek je napisan s poudarjeno pisavo.
**N: Število odraslih bolnikov vključenih v primarno analizo popolnega odziva.
†Razlika in interval zaupanja (IZ) sta bila izračunana z uporabo metode po Miettinenu in Nurminenu in sta bila prilagojena glede na spol.
‡Popoln odziv = brez bruhanja in brez uporabe rešilnega zdravljenja.
§Celotna faza = 0 do 120 ur po začetku kemoterapije s cisplatinom.
§§Zapoznela faza = 25 do 120 ur po začetku kemoterapije s cisplatinom.

Zmerno emetogena kemoterapija (MEC)
V randomizirani, vzporedni, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji so pri odraslih bolnikih, ki so prejemali zmerno emetogeno kemoterapijo, zdravilo IVEMEND 150 mg (N = 502) v kombinaciji z ondansetronom in deksametazonom primerjali z ondansetronom in deksametazonom samima (kontrolna shema) (N = 498). Režim zdravljenja s fosaprepitantom je vključeval 150 mg fosaprepitanta 1. dan v kombinaciji z ondansetronom 8 mg peroralno v 2 odmerkih in deksametazonom 12 mg peroralno. 2. in 3. dan so bolniki v skupini s fosaprepitantom prejeli placebo namesto ondansetrona vsakih 12 ur. Kontrolna shema zdravljenja je vključevala fosaprepitant placebo 150 mg i.v. 1. dan v kombinaciji z ondansetronom 8 mg peroralno v 2 odmerkih in deksametazonom

20 mg peroralno. 2. in 3. dan so bolniki v kontrolni skupini prejeli 8 mg ondansetrona peroralno vsakih 12 ur. Fosaprepitant placebo in deksametazon placebo (1. dan) so uporabili z namenom, da je bila študija slepa.

Učinkovitost fosaprepitanta je bila ocenjena na osnovi primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov, navedenih v preglednici 8, in se je izkazala za boljšo od kontrolne sheme zdravljenja glede na popoln odziv v zapozneli in celotni fazi.

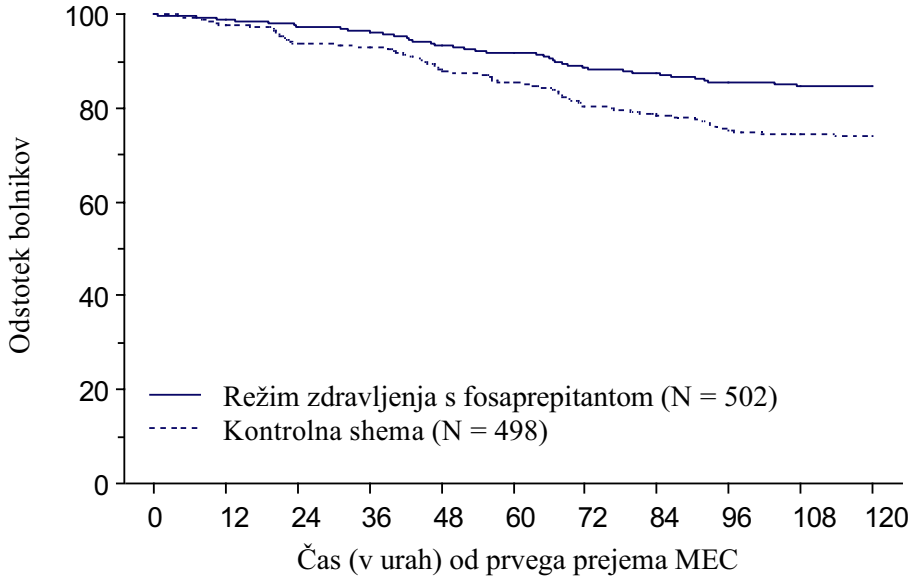
Preglednica 8: Odstotek odraslih bolnikov, ki so prejemali zmerno emetogeno kemoterapijo z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi

OPAZOVANI DOGODKI*	**Fosaprepitant (N = 502)** ** **%**	**Kontrolna shema (N = 498)** ** **%**	**p-vrednost**
Popoln odziv†			
Zapoznela faza‡	78,9	68,5	< 0,001
Popoln odziv†			
Celotna faza§	77,1	66,9	< 0,001
Akutna faza§§	93,2	91	0,184

*Primarni opazovani dogodek je napisan s poudarjeno pisavo.
**N: Število odraslih bolnikov vključenih v populacijo z-namenom-zdravljenja.
†Popoln odziv = brez bruhanja in brez uporabe rešilnega zdravljenja.
‡Zapoznela faza = 25 do 120 ur po začetku kemoterapije.
§Celotna faza = 0 do 120 ur po začetku kemoterapije.
§§Akutna faza = 0 do 24 ur po začetku kemoterapije.

Ocenjeni čas do prvega bruhanja prikazuje Kaplan-Meierjeva krivulja na Sliki 1.

Slika 1: Odstotek odraslih bolnikov, ki so prejemali zmerno emetogeno kemoterapijo, pri katerih se bruhanje ne pojavi, glede na čas



Pediatrična populacija
V 3 odprtih in z učinkovino nadzorovanih kliničnih študijah so pediatrični bolniki v starosti od 6 mesecev do 17 let prejemali ali zelo ali zmerno emetogeno kemoterapijo in en odmerek fosaprepitanta po priporočeni 1-odmerni shemi odmerjanja (139 bolnikov) ali 3-dnevni shemi odmerjanja (199 bolnikov), v kombinaciji z ondansetronom in z ali brez deksametazona.

Pediatrični bolniki, ki so prejemali 1-dnevno shemo fosaprepitanta
Učinkovitost 1-dnevne sheme fosaprepitanta pri pediatričnih bolnikih je ekstrapolirana iz učinkovitosti, ugotovljene pri odraslih, ki so prejemali 1-dnevno shemo fosaprepitanta, kot je opisano v podpoglavju "1-dnevna shema fosaprepitanta pri odraslih".

Učinkovitost 1-dnevne sheme fosaprepitanta je pri pediatričnih bolnikih predvidoma podobna kot učinkovitost 1-dnevne sheme fosaprepitanta pri odraslih.

Pediatrični bolniki, ki so prejemali 3-dnevno shemo fosaprepitanta
Učinkovitost 3-dnevne sheme fosaprepitanta pri pediatričnih bolnikih temelji na učinkovitosti, ugotovljeni pri pediatričnih bolnikih, ki so prejemali 3-dnevno peroralno shemo aprepitanta.

Učinkovitost 3-dnevne sheme fosaprepitanta je pri pediatričnih bolnikih predvidoma podobna kot med uporabo 3-dnevne peroralne sheme aprepitanta. Za popolne klinične informacije o študijah s peroralnim aprepitantom glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kapsule EMEND in peroralno suspenzijo EMEND.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Fosaprepitant, predzdravilo aprepitanta, se po intravenski aplikaciji hitro pretvori v aprepitant. Plazemske koncentracije fosaprepitanta so v 30 minutah po koncu infuzije manjše od določljivih vrednosti.

Aprepitant po aplikaciji fosaprepitanta
Po enkratnem 150 mg intravenskem odmerku fosaprepitanta v obliki 20-minutne intravenske infuzije je bila pri zdravih odraslih prostovoljcih povprečna vrednost $AUC_{0-\infty}$ aprepitanta 35,0 µg•h/ml, povprečna največja koncentracija aprepitanta pa 4,01 µg/ml.

Porazdelitev
Aprepitant se močno veže na beljakovine, povprečno 97 %. Geometrični povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (Vd_{ss}) aprepitanta, ocenjen na podlagi enkratnega 150 mg intravenskega odmerka fosaprepitanta, je pri človeku približno 82 litrov.

Biotransformacija
Pri *in vitro* inkubaciji s humanimi jetrnimi celicami se je fosaprepitant hitro pretvoril v aprepitant. Pretvorba fosaprepitanta v aprepitant je bila hitra in skoraj popolna tudi pri frakcijah S9, pridobljenih iz drugih človeških tkiv, vključno z ledvicami, s pljuči in z ileumom, kar kaže, da pretvorba fosaprepitanta v aprepitant lahko poteka v različnih tkivih. Pri človeku se fosaprepitant hitro pretvori v aprepitant, v 30 minutah po koncu infundiranja.

Aprepitant se v veliki meri presnavlja. Pri zdravih mladih preiskovancih je, 72 ur po eni intravenski infuziji 100 mg odmerka [^{14}C]-fosaprepitanta, predzdravila aprepitanta, približno 19 % radioaktivnosti v plazmi prispeval aprepitant, kar kaže na znatno prisotnost presnovkov v plazmi. V humani plazmi so identificirali 12 presnovkov aprepitanta. Presnova aprepitanta poteka večinoma z oksidacijo na morfolinskem obroču in na njegovih stranskih verigah; aktivnost tako nastalih presnovkov je šibka. Študije *in vitro* s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da se aprepitant presnavlja predvsem s CYP3A4 in morda le v manjši meri s CYP1A2 in CYP2C19.

Vsi presnovki, opaženi v urinu, blatu in plazmi po 100 mg intravenskem odmerku [^{14}C]-fosaprepitanta so bili opaženi tudi po peroralnem odmerku [^{14}C]-aprepitanta. Pri pretvorbi 245,3 mg dimegluminijevega fosaprepitanta (kar ustreza 150 mg fosaprepitanta) v aprepitant se sprosti 23,9 mg fosforjeve (V) kisline in 95,3 mg meglumina.

Izločanje
Aprepitant se ne izloča z urinom v nespremenjeni obliki. Presnovki se izločajo z urinom ter prek izločanja z žolčem v blatu. Pri zdravih preiskovancih se je po enem intravenskem odmerku 100 mg [^{14}C]-fosaprepitanta 57 % radioaktivnosti izločilo v urinu, 45 % pa v blatu.

V razponu kliničnih odmerkov je farmakokinetika aprepitanta nelinearna. Končni razpolovni čas aprepitanta po 150 mg intravenskem odmerku fosaprepitanta je bil približno 11 ur. Geometrično povprečje plazemskih očistkov aprepitanta po 150 mg intravenskem odmerku fosaprepitanta je bilo približno 73 ml/min.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov
Okvara jeter: Fosaprepitant se presnavlja v številnih ekstrahepatičnih tkivih, zato ne pričakujemo, da bi okvara jeter vplivala na pretvorbo fosaprepitanta v aprepitant. Blaga okvara jeter (razred A po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) na farmakokinetiko aprepitanta ne vpliva v tolikšni meri, da bi bilo to klinično pomembno. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Iz razpoložljivih podatkov ni mogoče sklepati, kakšen je vpliv zmerne okvare jeter (razred B po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) na farmakokinetiko aprepitanta. Kliničnih podatkov o farmakokinetiki aprepitanta pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) ni na voljo.

Okvara ledvic: Bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ter bolnikom z odpovedjo ledvic v končnem stadiju na hemodializi so dali en sam 240 mg odmerek peroralnega aprepitanta.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je bila $AUC_{0-\infty}$ celokupnega aprepitanta (nevezanega in vezanega na beljakovine) za 21 % manjša, C_{max} pa za 32 % nižja kot pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializi je bila $AUC_{0-\infty}$ celokupnega aprepitanta za 42 % manjša, C_{max} pa za 32 % nižja. Zaradi nekoliko manjše vezave aprepitanta na beljakovine pri bolnikih z okvaro

ledvic, se AUC farmakološko aktivnega nevezanega zdravila v primerjavi z zdravimi preiskovanci ni bistveno spremenila. Hemodializa, izvedena 4 ali 48 ur po odmerjanju, ni pomembno vplivala na farmakokinetiko aprepitanta; v dializatu se je izločilo manj kot 0,2 % odmerka.

Pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializi odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija: V preglednici 9 so v okviru 3-dnevne i.v./i.v./i.v. sheme prikazane simulirane mediane AUC_{0-24h} aprepitanta, mediane najvišje koncentracije v plazmi (C_{max}) 1. dan in mediane koncentracije ob koncu 1., 2. in 3. dne pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 17 let).

Preglednica 9: Farmakokinetični parametri aprepitanta za 3-dnevno intravensko shemo fosaprepitanta pri pediatričnih bolnikih

Populacija	3-dnevno i.v./i.v./i.v. odmerjanje	AUC_{0-24h} (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 - 17 let	115 mg, 80 mg, 80 mg	21.172	2.475	454	424	417
6 - < 12 let	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25.901	2.719	518	438	418
2 - < 6 let		20.568	2.335	336	248	232
6 mesecev - < 2 leti		16.979	1.916	256	179	167

V preglednici 10 so v okviru 1-dnevne intravenske sheme fosaprepitanta prikazane simulirane mediane AUC_{0-24h} aprepitanta, mediane najvišje koncentracije v plazmi (C_{max}) 1. dan in mediane koncentracije ob koncu 1., 2. in 3. dne pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do < 12 let) ter opažena povprečna AUC_{0-24h} z mediano najvišjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) 1. dan in povprečnimi koncentracijami ob koncu 1., 2. in 3. dne pri pediatričnih bolnikih (starih od 12 do 17 let).

Preglednica 10: Farmakokinetični parametri aprepitanta za 1-dnevno intravensko shemo fosaprepitanta pri pediatričnih bolnikih

Populacija	1-dnevno intravensko odmerjanje	AUC_{0-24h} (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 - 17 let	150 mg	30.400	3.500	735	NP	NP
6 - < 12 let	4 mg/kg	35.766	3.637	746	227	69,2
2 - < 6 let		28.655	3.150	494	108	23,5
6 mesecev - < 2 leti	5 mg/kg	30.484	3.191	522	112	24,4

NP = ni poročano

Analiza populacijske farmakokinetike aprepitanta pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 17 let) kaže, da spol in rasa nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko aprepitanta.

Povezava med koncentracijo in učinkom

Pri študijah s pozitronsko emisijsko tomografijo (PET) so pri zdravih mladih moških, ki so prejeli enkratni intravenski odmerek 150 mg fosaprepitanta (N = 8), z uporabo visoko specifičnega označevalca receptorjev NK_1 ugotovili, da je zasedenost možganskih receptorjev $NK_1 \geq 100$ % pri T_{max}

in po 24 urah, ≥ 97 % po 48 urah in med 41 % in 75 % po 120 urah po prejemu odmerka. Zasedenost možganskih receptorjev NK_1 v tej študiji je v dobri korelaciji s plazemskimi koncentracijami aprepitanta.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki, pridobljeni pri intravenski uporabi fosaprepitanta in peroralni uporabi aprepitanta, na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnem odmerku in ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti (vključno z *in vitro* testi), vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kancerogeni potencial je bil pri glodavcih ovrednoten le pri peroralnem dajanju aprepitanta. Vendar pa je treba izpostaviti, da je vrednost študij toksičnosti, izvedenih na glodavcih, kuncih in opicah, vključno s študijami vplivov na sposobnost razmnoževanja, omejena, saj je bila sistemska izpostavljenost fosaprepitantu in aprepitantu le podobna ali celo manjša od sistemske izpostavljenosti pri odraslih ljudeh pri uporabi terapevtskih odmerkov. V izvedenih študijah farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na psih, je bila vrednost C_{max} fosaprepitanta do 3-krat večja od klinične vrednosti, vrednost AUC aprepitanta pa do 40-krat večja od klinične vrednosti.

V študiji toksičnosti pri mladih psih, ki so od 14. do 42. dne postnatalno prejemali fosaprepitant, so pri samcih opažali manjšo maso testisov in manjšo velikost Leydigovih celic pri odmerku 6 mg/kg/dan, pri samicah pa večjo maso maternice, hipertrofijo maternice in materničnega vratu ter edem nožničnih tkiv pri odmerkih od 4 mg/kg/dan. V študiji toksičnosti pri mladih podganah, ki so od 10. do 63. dne po skotitvi dobivale aprepitant, so pri samicah opazili zgodnejše odprtje nožnice pri odmerkih od 250 mg/kg dvakrat na dan in pri samcih zapoznelo ločitev prepucija pri odmerkih od 10 mg/kg dvakrat na dan. Ugotovili niso nobenih z zdravljenjem povezanih učinkov na parjenje, plodnost ali preživetje zarodka/ploda in nobenih patoloških sprememb reproduktivnih organov. Meje za klinično pomembno izpostavljenost aprepitantu ni bilo. Za kratkotrajno uporabo ti izsledki niso klinično pomembni.

Pri laboratorijskih živalih je fosaprepitant v nekomercialnih pripravkih povzročil vaskularno toksičnost in hemolizo pri koncentracijah pod 1 mg/ml ali višjih, odvisno od pripravka. V spranih človeških krvnih celicah so ob uporabi nekomercialnih pripravkov ugotovili tudi znake hemolize pri koncentraciji fosaprepitanta 2,3 mg/ml ali več, testi na polni človeški krvi pa so bili negativni. V polni človeški krvi in spranih človeških eritrocitih niso odkrili nobene hemolize s komercialnimi pripravki do koncentracije fosaprepitanta 1 mg/ml.

Pri kuncih je fosaprepitant po paravenski, subkutani in intramuskularni aplikaciji povzročilo začetno prehodno lokalno akutno vnetje. Po končanem obdobju spremljanja (8. dan po odmerku) so po paravenski in intramuskularni aplikaciji opazili do največ rahlo lokalno subakutno vnetje, po intramuskularni aplikaciji pa še do največ zmerno žariščno degeneracijo/nekrozo mišic z mišično regeneracijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat (E386)
polisorbat 80 (E433)
brezvodna laktoza
natrijev hidroksid (E524) (za uravnavo pH) in/ali
razredčena klorovodikova kislina (E507) (za uravnavo pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo IVEMEND je inkompatibilno z raztopinami, ki vsebujejo dvovalentne katione (npr. Ca^{2+}, Mg^{2+}), vključno s Hartmanovo raztopino in raztopino Ringerjevega laktata. Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Dokazano je bilo, da je po rekonstituciji in redčenju raztopina kemično in fizikalno stabilna 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po pripravi. Če se raztopine ne uporabi takoj po pripravi, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Pripravljene raztopine se običajno ne sme shranjevati dlje kot 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-ml viala iz prozornega stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne ali bromobutilne gume, zaprta z aluminijastim obročkom in s sivo dvižno zaporko.

Velikost pakiranja: 1 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred aplikacijo je treba zdravilo IVEMEND pripraviti in razredčiti.

Priprava zdravila IVEMEND 150 mg za intravensko aplikacijo:

1. V vialo dodajte 5 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za preprečitev penjenja morate 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje dodajati po steni viale. Vialo nežno vrtite. Viale ne smete tresti in 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ne smete brizgniti v vialo.

2. Pripravite infuzijsko vrečko s **145 ml** 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje (na primer, infuzijski vrečki z 250 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje odvzemite 105 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje).

3. Iz viale izvlecite celoten volumen raztopine in jo dodajte v infuzijsko vrečko s 145 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da **dobite skupni volumen 150 ml in končno koncentracijo 1 mg/ml**. Vrečko 2 do 3-krat nežno obrnite.

4. Na podlagi priporočenega odmerka določite volumen, ki ga je treba aplicirati iz te pripravljene vrečke za infundiranje (glejte poglavje 4.2).

   <u>Odrasli</u>
   Infundirati je treba celotno količino (150 ml) v pripravljeni vrečki za infundiranje.

Pediatrični bolniki
Za bolnike, stare 12 let ali več, je treba količino za infundiranje izračunati tako:

- Količina za apliciranje (ml) je enaka priporočenemu odmerku (mg)

Za bolnike, stare od 6 mesecev do manj kot 12 let, je treba količino za infundiranje izračunati tako:

- Količina za apliciranje (ml) = priporočeni odmerek (mg/kg) x telesna masa (kg)
  - **Opomba: Ne prekoračite največjih odmerkov (glejte poglavje 4.2).**

5. Če je izračunana količina manjša od 150 ml, jo je mogoče pred infundiranjem prenesti v vrečko ali brizgo ustrezne velikosti, če je to potrebno.

Videz rekonstituirane raztopine je enak videzu topila.

Pred aplikacijo morate rekonstituirano in razredčeno zdravilo pregledati glede tujih delcev ali spremembe barve.

Vso preostalo raztopino in odpadni material zavrzite. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravila ne smete pripravljati ali mešati z raztopinami, za katere ni bila dokazana fizikalna in kemična kompatibilnost (glejte poglavje 6.2).

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. januar 2008
Datum zadnjega podaljšanja: 12. november 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA 150 mg

1. IME ZDRAVILA

IVEMEND 150 mg prašek za raztopino za infundiranje
fosaprepitant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje dimegluminijev fosaprepitant, ki ustreza 150 mg fosaprepitanta, kar ustreza 130,5 mg aprepitanta. Po rekonstituciji in redčenju 1 ml raztopine vsebuje 1 mg fosaprepitanta (1 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Dinatrijev edetat, polisorbat 80, brezvodna laktoza, NaOH in/ali razredčena HCl (za uravnavo pH).
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za infundiranje
1 viala
10 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za enkratno uporabo.
Uporaba peroralnega aprepitanta ni potrebna.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Po rekonstituciji in redčenju: 24 ur pri temperaturi 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/437/003 1 x 1 viala
EU/1/07/437/004 1 x 10 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

IVEMEND 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI 150 mg

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

IVEMEND 150 mg prašek za raztopino za infundiranje
fosaprepitant
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

IVEMEND 150 mg prašek za raztopino za infundiranje
fosaprepitant

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo IVEMEND in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo IVEMEND
3. Kako uporabljati zdravilo IVEMEND
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IVEMEND
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo IVEMEND in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo IVEMEND vsebuje učinkovino fosaprepitant, ki se v telesu pretvori v aprepitant. Spada v skupino zdravil, imenovanih "antagonisti receptorjev za nevrokinin 1 (NK_1)". V možganih je določeno področje, ki nadzira navzejo (siljenje na bruhanje) in bruhanje. Zdravilo IVEMEND deluje tako, da blokira signale v to področje, s čimer zmanjšuje navzejo in bruhanje. Zdravilo IVEMEND se uporablja pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 mesecev ali več, **v kombinaciji z drugimi zdravili** za preprečevanje navzeje (siljenja na bruhanje) in bruhanja zaradi kemoterapije (zdravljenje raka), ki je močan ali zmeren povzročitelj siljenja na bruhanje in bruhanja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo IVEMEND

Zdravila IVEMEND ne smete prejeti
- če ste alergični na fosaprepitant, aprepitant, polisorbat 80 ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- skupaj z zdravili, ki vsebujejo pimozid (uporablja se za zdravljenje psihiatričnih bolezni), terfenadin ali astemizol (uporabljata se pri zdravljenju senenega nahoda in drugih alergijskih stanj), cisaprid (uporablja se za zdravljenje prebavnih težav). Če jemljete ta zdravila, morate to pred začetkom zdravljenja z zdravilom IVEMEND povedati zdravniku, saj je treba v tem primeru zdravljenje spremeniti.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Pred začetkom uporabe zdravila IVEMEND se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred zdravljenjem s tem zdravilom obvestite zdravnika, če imate bolezen jeter, ker jetra sodelujejo pri presnovi zdravila v telesu. Zdravnik bo zato morda moral spremljati stanje vaših jeter.

Otroci in mladostniki
Zdravila IVEMEND ne dajajte otrokom, mlajšim od 6 mesecev ali s telesno maso manj kot 6 kg, ker pri tej populaciji zdravilo ni bilo raziskano.

Druga zdravila in zdravilo IVEMEND
Zdravilo IVEMEND lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, tako med kot po koncu zdravljenja z njim. Nekaterih zdravil se skupaj z zdravilom IVEMEND ne sme uporabljati (kot so pimozid, terfenadin, astemizol in cisaprid) ali pa je treba njihov odmerek prilagoditi (glejte tudi "Zdravila IVEMEND ne smete prejeti").

Če jemljete zdravilo IVEMEND skupaj z drugimi zdravili, vključno s spodaj naštetimi, to lahko vpliva na učinek zdravila IVEMEND ali teh zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- Kontraceptivi, ki lahko vključujejo kontracepcijske tablete, obliže, vsadke in določene maternične vložke, ki sproščajo hormone, lahko pri uporabi skupaj z zdravilom IVEMEND ne zagotavljajo ustrezne zaščite. Med zdravljenjem z zdravilom IVEMEND in do 2 meseca po prenehanju jemanja zdravila IVEMEND morate uporabljati drugo ali dodatno nehormonsko obliko kontracepcije.
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus (za zaviranje imunske odzivnosti)
- alfentanil, fentanil (za zdravljenje bolečine)
- kinidin (za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa)
- irinotekan, etopozid, vinorelbin, ifosfamid (zdravila za zdravljenje raka)
- zdravila, ki vsebujejo derivate ergot alkaloidov, kot sta ergotamin in diergotamin (za zdravljenje migrene)
- varfarin, acenokumarol (za redčenje krvi; mogoče bo treba narediti krvne teste)
- rifampicin, klaritromicin, telitromicin (antibiotiki za zdravljenje okužb)
- fenitoin (zdravilo za zdravljenje krčev/napadov)
- karbamazepin (za zdravljenje depresije in epilepsije)
- midazolam, triazolam, fenobarbital (zdravila za pomirjanje in lažje spanje)
- šentjanževka (rastlinski pripravek za zdravljenje depresije)
- zaviralci proteaze (za zdravljenje okužbe s HIV)
- ketokonazol - razen šampona (za zdravljenje Cushingovega sindroma - če v telesu nastaja preveč kortizola)
- itrakonazol, vorikonazol, posakonazol (za zdravljenje glivnih okužb)
- nefazodon (za zdravljenje depresije)
- diltiazem (zdravilo za zdravljenje visokega krvnega pritiska)
- kortikosteroidi (kot je deksametazon)
- zdravila proti strahu, tesnobi (kot je alprazolam)
- tolbutamid (zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni)

Obvestite zdravnika, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo ali zdravilo rastlinskega izvora.

Nosečnost in dojenje
Med nosečnostjo se tega zdravila ne sme uporabljati, če to ni nujno potrebno. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden boste prejeli to zdravilo.

Za podatke glede kontracepcije glejte "Druga zdravila in zdravilo IVEMEND".

Ni znano, ali se zdravilo IVEMEND izloča v materino mleko, zato med zdravljenjem s tem zdravilom dojenje ni priporočljivo. Pomembno je, da pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom zdravniku poveste, če dojite ali nameravate dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Upoštevati morate, da se pri posameznih bolnikih po zdravljenju z zdravilom IVEMEND lahko pojavita omotica ali zaspanost. Če ste po zdravljenju s tem zdravilom omotični ali zaspani, se izogibajte upravljanju vozil in strojev (glejte "Možni neželeni učinki").

Zdravilo IVEMEND vsebuje natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo IVEMEND

Pri odraslih (starih 18 let ali več) je priporočeni odmerek zdravila IVEMEND 150 mg fosaprepitanta 1. dan (dan kemoterapije).

Priporočeni odmerek zdravila IVEMEND za otroke in mladostnike (stare od 6 mesecev do 17 let) temelji na bolnikovi starosti in telesni masi. Zdravilo IVEMEND je mogoče uporabiti na dva načina, odvisno od kemoterapije:

Zdravilo IVEMEND se uporabi le 1. dan (kemoterapija le en dan)
Zdravilo IVEMEND se uporabi 1., 2. in 3. dan (kemoterapija en dan ali več dni)
- Namesto zdravila IVEMEND je mogoče 2. in 3. dan predpisati peroralne oblike aprepitanta.

Pred uporabo je treba prašek raztopiti in razredčiti. Raztopino za infundiranje vam bo dal zdravstveni delavec, na primer zdravnik ali medicinska sestra, v obliki kapljične intravenske infuzije približno 30 minut pred začetkom kemoterapije pri odraslih ali 60 - 90 minut pred začetkom kemoterapije pri otrocih in mladostnikih. Zdravnik vam bo morda naročil, da uporabljate druga zdravila za preprečevanje navzeje (siljenja na bruhanje) in bruhanja, vključno s kortikosteroidom (kot je deksametazon) in zaviralcem 5-HT_3 (kot je ondansetron). Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo IVEMEND in pojdite takoj k zdravniku, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, ki so lahko resni in zaradi katerih boste lahko nujno potrebovali zdravljenje:
- koprivnico, izpuščaj, srbenje, težave z dihanjem ali požiranjem, ali občutno znižanje krvnega tlaka (neznana pogostnost, ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov); to so znaki hude alergijske reakcije.
- reakcije na ali v bližini mesta infundiranja. Najhujše reakcije na mestu infundiranja so se pojavile pri določeni vrsti kemoterapevtskih zdravil, ki lahko povzročijo opeklino ali mehurje na koži (vezikanti) s stranskimi učinki, vključno z bolečino, otekanjem in rdečino. Pri nekaterih osebah, ki so prejele to vrsto kemoterapije, se je pojavilo odmrtje kožnega tkiva (nekroza).

Ostali neželeni učinki o katerih so poročali so navedeni spodaj.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 10 bolnikov) so:
- zaprtost, prebavne motnje,
- glavobol,
- utrujenost,
- izguba apetita,
- kolcanje,
- povečane količine jetrnih encimov v krvi.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 100 bolnikov) so:
- omotica, zaspanost,
- akne, izpuščaj,
- tesnoba,
- spahovanje, siljenje na bruhanje, bruhanje, zgaga, bolečine v želodcu, suha usta, vetrovi,
- pogostejše, boleče ali pekoče uriniranje,

- oslabelost, splošno slabo počutje,
- rdečina na obrazu/koži, navali vročine,
- hiter ali nepravilen srčni utrip, zvišan krvni tlak,
- zvišana telesna temperatura s povečanim tveganjem za okužbo, znižanje števila rdečih krvnih celic,
- bolečina na mestu infundiranja, rdečina na mestu infundiranja, srbenje na mestu infundiranja, vnetje žile na mestu infundiranja.

Redki neželeni učinki (pojavijo se pri največ 1 od 1000 bolnikov) so:
- težave pri razmišljanju, pomanjkanje energije, motnje okušanja,
- občutljivost kože na sonce, prekomerno znojenje, mastna koža, razjede po koži, srbeč izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (redka huda kožna reakcija),
- evforija (občutek pretiranega zadovoljstva), zmedenost,
- bakterijska okužba, glivna okužba,
- hudo zaprtje, želodčna razjeda, vnetje tankega in debelega črevesa, razjede v ustih, napihnjenost,
- pogosto uriniranje, izločanje večje količine urina kot normalno, prisotnost sladkorja ali krvi v urinu,
- nelagodje v prsnem košu, otekanje, sprememba v načinu hoje,
- kašelj, sluz na zadnji strani žrela, draženje žrela, kihanje, bolečine v žrelu,
- izcedek iz oči in srbenje oči,
- zvonjenje v ušesih,
- mišični krči, mišična oslabelost,
- prekomerna žeja,
- počasen srčni utrip, bolezen srca in ožilja,
- znižanje števila belih krvnih celic, nizka vrednost natrija v krvi, zmanjšanje telesne mase,
- zatrdlina na mestu infundiranja.

Poročanje o neželenih učinkih
Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila IVEMEND

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Prvi 2 številki pomenita mesec, naslednje 4 številke pa leto izteka roka uporabnosti.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Po pripravi in redčenju je raztopina stabilna 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo IVEMEND

- Učinkovina je fosaprepitant. Ena viala vsebuje dimegluminijev fosaprepitant, ki ustreza 150 mg fosaprepitanta. Po pripravi in redčenju 1 ml raztopine vsebuje 1 mg fosaprepitanta (1 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so: dinatrijev edetat (E 386), polisorbat 80 (E 433), brezvodna laktoza, natrijev hidroksid (E 524) (za uravnavo pH) in/ali razredčena klorovodikova kislina (E 507) (za uravnavo pH).

Izgled zdravila IVEMEND in vsebina pakiranja
Zdravilo IVEMEND je bel do sivobel prašek za raztopino za infundiranje.

Prašek je na voljo v prozorni stekleni viali z gumijastim zamaškom, ki je prekrit z aluminijastim obročkom in dvižno sivo zaporko.

Ena viala vsebuje 150 mg fosaprepitanta. Velikost pakiranja: 1 ali 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za rekonstitucijo in redčenje zdravila IVEMEND 150 mg

1. V vialo dodajte 5 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje. Za preprečitev penjenja morate 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje dodajati po steni viale. Vialo nežno vrtite. Viale ne smete tresti in 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ne smete brizgniti v vialo.

2. Pripravite infuzijsko vrečko s **145 ml** 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje (na primer, infuzijski vrečki z 250 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje odvzemite 105 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje).

3. Iz viale izvlecite celoten volumen raztopine in jo dodajte v infuzijsko vrečko s 145 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, da **dobite skupni volumen 150 ml in končno koncentracijo 1 mg/ml**. Vrečko 2 do 3 krat nežno obrnite (glejte "Kako uporabljati zdravilo IVEMEND").

4. Na podlagi priporočenega odmerka določite volumen, ki ga je treba aplicirati iz te pripravljene vrečke za infundiranje (glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC)).

   Odrasli
   Infundirati je treba celotno količino (150 ml) v pripravljeni vrečki za infundiranje.

   Pediatrični bolniki
   Za bolnike, stare 12 let ali več, je treba količino za infundiranje izračunati tako:
   - Količina za apliciranje (ml) je enaka priporočenemu odmerku (mg)

   Za bolnike, stare od 6 mesecev do manj kot 12 let, je treba količino za infundiranje izračunati tako:
   - Količina za apliciranje (ml) = priporočeni odmerek (mg/kg) x telesna masa (kg)
     - **Opomba: Ne prekoračite največjih odmerkov (glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC)).**

5. Če je izračunana količina manjša od 150 ml, jo je mogoče pred infundiranjem prenesti v vrečko ali brizgo ustrezne velikosti, če je to potrebno.

Rekonstituirana in razredčena končna raztopina je stabilna 24 ur pri temperaturi 25 °C.

Zdravila za parenteralno uporabo morate pred aplikacijo pregledati glede tujih delcev ali spremembe barve vedno, kadar raztopina in vsebnik to omogočata.

Videz rekonstituirane raztopine je enak videzu topila.

Vso preostalo raztopino in odpadni material zavrzite. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravila ne smete pripravljati ali mešati z raztopinami, za katere ni bila dokazana fizikalna in kemična kompatibilnost (glejte poglavje 6.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC)).