

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

IVEMEND 150 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

150 mg foszaprepitantnak megfelelő foszaprepitant-dimeglumin injekciós üvegenként, mely 130,5 mg aprepitantnak felel meg. Feloldás és hígítás után az oldat 1 mg foszaprepitantot tartalmaz milliliterenként (1 mg/ml) (lásd 6.6 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz.

Fehér, törtfehér színű, amorf por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az erősen és közepesen emetogén hatású, daganatellenes kemoterápiával járó hányinger és hányás megelőzése felnőtteknél, serdülőknél és legalább 6 hónapos gyermekeknél.

Az IVEMEND 150 mg kombinált kezelés részeként kerül beadásra (lásd 4.2 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Felnőttek

Az IVEMEND javasolt adagja 150 mg, egy **20-30 percen át** adott infúzióban kerül beadásra, az 1. napon, mintegy 30 perccel a kemoterápia előtt kezdve (lásd 6.6 pont). Az IVEMEND-et az alábbi táblázatban meghatározottak szerint, egy kortikoszteroiddal és egy 5-HT₃ antagonistával kell együtt adni.

Az alábbi adagolási sémák ajánlottak az emetogén hatású daganatellenes kemoterápiával járó hányinger és hányás megelőzésére:

1. táblázat: Ajánlott adagolás az erősen emetogén hatású kemoterápiás kezeléssel járó hányinger és hányás megelőzésére felnőtteknél

| | 1. nap | 2. nap | 3. nap | 4. nap |
|---------------------------------|--|----------------|--|--|
| IVEMEND | 150 mg intravénásan | semmi | semmi | semmi |
| Dexametazon | 12 mg szájon át | 8 mg szájon át | 8 mg szájon át, naponta kétszer | 8 mg szájon át, naponta kétszer |
| 5-HT ₃ -antagonisták | Az 5-HT ₃ -antagonisták szokásos adagja. A megfelelő adagolásra vonatkozó információkat lásd a kiválasztott 5-HT ₃ -antagonista kísérőirataiban. | semmi | semmi | semmi |

A **dexametazont** az 1. napon 30 perccel a kemoterápiás kezelés előtt, a másodiktól a negyedik napig pedig reggel kell adni. A dexametazont a 3. és 4. napon este is adni kell. A hatóanyag interakciókat a dexametazon adagja magyarázza.

2. táblázat: Ajánlott adagolás a közepesen emetogén hatású kemoterápiás kezeléssel járó hányinger és hányás megelőzésére felnőtteknél

| | 1. nap |
|---------------------------------|--|
| IVEMEND | 150 mg intravénásan |
| Dexametazon | 12 mg szájon át |
| 5-HT ₃ -antagonisták | Az 5-HT ₃ -antagonisták szokásos adagja. A megfelelő adagolásra vonatkozó információkat lásd a kiválasztott 5-HT ₃ -antagonista kísérőirataiban. |

A **dexametazont** az 1. napon 30 perccel a kemoterápiás kezelés előtt kell adni. A hatóanyag-interakciókat a dexametazon adagja magyarázza.

Gyermekek és serdülők

Serdülők és gyermekek (legalább 6 hónapos és legalább 6 kg testtömegű)

Erősen emetogén hatású kemoterápiában (EEK) vagy közepesen emetogén hatású kemoterápiában (KEK), az egy- vagy többnapos kemoterápiás kezeléssel járó hányinger és hányás megelőzésére, egy 5-HT₃ antagonistával - kortikoszteroiddal vagy anélkül - együttesen alkalmazandó IVEMEND javasolt adagolási rendje a 3. táblázatban található. Az egynapos kemoterápiás kezelések közé tartoznak azok a kezelések, amelyek során a betegek az EEK-t vagy a KEK-t csak egy napig kapják. A többnapos kemoterápiás kezelések közé tartoznak azok a kezelések, amelyek során a betegek az EEK-t vagy a KEK-t 2 vagy több napig kapják.

Az egynapos kemoterápiás kezeléseknél alkalmazható alternatív adagolási séma a 4. táblázatban található.

Adagolás egy- vagy többnapos kemoterápiás kezeléseknél

Egy- vagy többnapos EEK- vagy KEK-kezelést kapó gyermekek vagy serdülők esetében az IIVEMEND-et intravénás infúzióban kell beadni centrális vénás katéteren keresztül az 1., 2. és 3. napon. Az IIVEMEND helyett a 2. és 3. napon EMEND kapszulák vagy EMEND por felsőleges szuszpenzióhoz alkalmazható a 3. táblázatban foglaltak szerint. A megfelelő adagolásra vonatkozó utasítások az EMEND kapszulák vagy az EMEND por felsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírásában találhatóak.

3. táblázat: Ajánlott adagolás az egy- vagy többnapos EEK- vagy KEK-kezeléssel járó hányinger és hányás megelőzésére gyermekeknél és serdülőknél

| | Betegsoport | 1. nap | 2. nap | 3. nap |
|--------------------------------|--|--|---|---|
| IIVEMEND* | Legalább 12 éves gyermekek és serdülők | 115 mg intravénásan | 80 mg intravénásan VAGY 80 mg <i>per os</i> (EMEND kapszulák) | 80 mg intravénásan VAGY 80 mg <i>per os</i> (EMEND kapszulák) |
| | 6 hónaptól kevesebb mint 12 éves korú és legalább 6 kg-os testtömegű gyermekek | 3 mg/ttkg intravénásan Maximális adag: 115 mg | 2 mg/ttkg intravénásan VAGY 2 mg/ttkg <i>per os</i> (EMEND felsőleges szuszpenzió) Maximális adag: 80 mg | 2 mg/ttkg intravénásan VAGY 2 mg/ttkg <i>per os</i> (EMEND felsőleges szuszpenzió) Maximális adag: 80 mg |
| Dexametazon** | Valamennyi gyermek és serdülő | Egy kortikoszteroid, mint például dexametazon együttes alkalmazásakor az 1-4. napon a kortikoszteroid javasolt adagjának 50%-át kell alkalmazni. | | |
| 5-HT ₃ antagonisták | Valamennyi gyermek és serdülő | A javasolt adagolást lásd a kiválasztott 5-HT ₃ antagonisták alkalmazási előírásában. | | |

* 12 éves és idősebb gyermekeknek és serdülőknél az IIVEMEND-et intravénásan kell beadni 30 perc alatt. Az infúzió beadását a kemoterápiás kezelés előtt körülbelül 30 perccel be kell fejezni. A 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek az IIVEMEND-et intravénásan kell beadni 60 perc alatt. Az infúzió beadását a kemoterápiás kezelés előtt körülbelül 30 perccel be kell fejezni.

** A **dexametazon** a kemoterápiás kezelés előtt 30 perccel kell beadni az 1. napon.

Alternatív adagolási séma az egynapos kemoterápiás kezelésekhöz

Az egynapos EEK- vagy KEK-kezelést kapó gyermekek és serdülők esetében az IIVEMEND-et intravénás infúzióban kell beadni centrális vénás katéteren keresztül az 1. napon.

4. táblázat: Alternatív adagolás az egynapos EEK vagy KEK kezeléssel járó hányinger és hányás megelőzésére gyermekeknél és serdülőknél

| | Betegcsoport | 1. nap |
|--------------------------------|--|--|
| IVEMEND* | Legalább 12 éves gyermekek és serdülők | 150 mg intravénásan |
| | 2 évestől kevesebb mint 12 éves korú gyermekek | 4 mg/ttkg intravénásan |
| | 6 hónaptól kevesebb mint 2 éves korú és legalább 6 kg testtömegű gyermekek | Maximális adag: 150 mg 5 mg/ttkg intravénásan Maximális adag: 150 mg |
| Dexametazon** | Valamennyi gyermek és serdülő | Egy kortikoszteroid, mint például dexametazon együttes alkalmazásakor az 1. és 2. napon a kortikoszteroid javasolt adagjának 50%-át kell alkalmazni. |
| 5-HT ₃ antagonisták | Valamennyi gyermek és serdülő | A javasolt adagolást lásd a kiválasztott 5-HT ₃ antagonisták alkalmazási előírásában. |

* 12 éves és idősebb gyermekeknek és serdülőknek az IVEMEND-et intravénásan kell beadni 30 perc alatt. Az infúzió beadását a kemoterápiás kezelés előtt körülbelül 30 perccel be kell fejezni. A 12 évesnél fiatalabb gyermekeknek az IVEMEND-et intravénásan kell beadni 60 perc alatt. Az infúzió beadását a kemoterápiás kezelés előtt körülbelül 30 perccel be kell fejezni.

** A **dexametazont** kemoterápiás kezelés előtt 30 perccel kell beadni az 1. napon.

Az IVEMEND biztonságosságát és hatásosságát 6 hónaposnál fiatalabb csecsemőknél nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Általános információk

Más kortikoszteroidokkal és 5-HT₃-antagonistákkal való kombináció hatásosságára vonatkozó adatok korlátozott számban állnak rendelkezésre. A kortikoszteroidokkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó további információk a 4.5 pontban találhatóak.

Kérjük, olvassa el az együtt alkalmazott 5-HT₃-antagonista gyógyszerek alkalmazási előírását.

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥65 év)

Idősek esetében az adag módosítására nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Nem

A nemek alapján történő adagmódosításra nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az adag módosítására vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízisben részesülő betegek esetében nincsen szükség (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében az adag módosítására nincs szükség. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban korlátozott számú adat áll rendelkezésre, súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban pedig egyáltalán nem áll rendelkezésre adat. Az IVEMEND-et óvatosan kell alkalmazni az ilyen betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az IVEMEND 150 mg-ot intravénásan kell alkalmazni, nem szabad intramuszkulárisan vagy szubkután alkalmazni. Felnőtteknél az intravénás alkalmazás legmegfelelőbb módja egy 20-30 perc alatt lefolyó intravénás infúzió adása. Serdülőknél és legalább 6 hónapos gyermekeknél az intravénás alkalmazás centrális vénás katéteren keresztül javasolt, és a gyógyszert a 12 éves és idősebb betegeknél 30 perc alatt, míg a 12 évesnél fiatalabb betegeknél 60 perc alatt kell beadni (lásd 6.6 pont). Az IVEMEND-et nem szabad bolus injekcióban vagy hígítatlan oldatként beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával, vagy a poliszorbát 80-nal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Pimoziddal, terfenadinnal, asztemizollal vagy ciszapriddal történő együttes alkalmazás (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegek

Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban korlátozott adat áll rendelkezésre, súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban pedig egyáltalán nem áll rendelkezésre adat. Az IVEMEND ilyen betegek esetében körültekintéssel alkalmazandó (lásd 5.2 pont).

CYP3A4 interakciók

Az IVEMEND körültekintéssel alkalmazandó olyan betegeknél, akik egyidejűleg olyan hatóanyagokat kapnak, amelyek elsősorban a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak, és szűk terápiás indikációval rendelkeznek, mint a ciklosporin, takrolimusz, sziriolimusz, everolimusz, alfentanil, ergot alkaloid származékok, fentanil, és kinidin (lásd 4.5 pont). Továbbá irinotekánnal történő együttes alkalmazáskor is különleges óvatosság szükséges, mivel a kombináció fokozott toxicitást eredményezhet.

Warfarinnal (egy CYP2C9 szubsztrát) történő együttes alkalmazás

Krónikus warfarin-terápiában részesülő betegeknél a foszaprepitant-kezelést követően 14 napig szigorúan ellenőrizni kell a Nemzetközi Normalizált Rátát (International Normalised Ratio, INR) (lásd 4.5 pont).

Hormonális fogamzásgátlókkal történő együttes alkalmazás

A foszaprepitant adása során és az azt követő 28 napban a hormonális fogamzásgátlók hatásossága csökkenhet. Alternatív nem hormonális kiegészítő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni a foszaprepitant-kezelés alatt, és a foszaprepitant alkalmazását követő 2 hónapon keresztül (lásd 4.5 pont).

Túlérzékenységi reakciók

Foszaprepitant infúzió során vagy nem sokkal utána azonnali típusú túlérzékenységi reakció – köztük kipirulás, erythema, dyspnoe és anaphylaxia/anaphylaxiás sokk – következett be. E túlérzékenységi reakciók általában reagáltak az infúzió felfüggesztésére és a megfelelő kezelés alkalmazására. Az infúzió adásának újrakezdése nem ajánlott olyan betegek esetében, akiknél túlérzékenységi reakciók lépnek fel.

A beadás módja és az infúzió helyén kialakuló reakciók

Az infúzió helyén kialakuló reakciókat jelentettek az IIVEMEND alkalmazásával összefüggésben (lásd 4.8 pont). A súlyos, infúzió helyén kialakuló reakciók többségét – beleértve a thrombophlebitist és a vasculitist is – egyidejű hólyagkeltő hatású (pl.: antraciklin-alapú) kemoterápia alkalmazásakor jelentették, különösen, amikor az extravasációval járt. Néhány betegnél, akik egyidejűleg hólyagkeltő hatású kemoterápiát kaptak, necrosist is jelentettek. A hólyagkeltő hatású kemoterápia nélkül adott magas dózisoknál enyhe fokú trombozist figyeltek meg a beadás helyén.

Az IIVEMEND-et nem szabad bolus injekcióként adni, hanem mindig hígítani kell és lassú intravénás infúzióként beadni (lásd 4.2 pont). Az IIVEMEND-et nem szabad intramuszkulárisan vagy szubkután alkalmazni (lásd 5.3 pont). Ha helyi irritáció jelei vagy tünetei mutatkoznak, az injekció vagy infúzió beadását abba kell hagyni és egy másik vénában újratekdeni.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Intravénás alkalmazás esetén a foszaprepitant gyorsan aprepitanttá alakul.

A foszaprepitant egyetlen, 150 mg-os adagban adva gyengén gátolja a CYP3A4-et. A foszaprepitant úgy tűnik, hogy nem lép interakcióba a P-glikoprotein transzporterrel, amit az is jelez, hogy a szájon át alkalmazott aprepitant és a digoxin között nincsen kölcsönhatás. Előreláthatólag a foszaprepitant kisebb vagy nem nagyobb mértékű CYP2C9- és CYP3A4-indukciót és glükuronidációt idéz elő, mint amit az aprepitant *per os* adása okozott. A CYP2C8-ra és a CYP2C19-re gyakorolt hatásokra vonatkozó adatok hiányoznak.

A foszaprepitant intravénás beadását követően valószínű, hogy kölcsönhatások alakulnak ki az olyan egyéb gyógyszerekkel, amelyeknek hatóanyagai kölcsönhatásba lépnek a szájon át alkalmazott aprepitanttal. A többnapos adagolású foszaprepitant-kezelésekkel történő potenciális kölcsönhatások előfordulása várhatóan nem valószínűbb, mint a szájon át alkalmazott aprepitant-kezeléseknél. Ennélfogva gyermekeknél és serdülőknél az IIVEMEND egyéb gyógyszerekkel történő együttes alkalmazására vonatkozó javaslatok a felnőttekkel végzett foszaprepitant- és aprepitant-vizsgálatokból származó adatokon alapulnak. Az IIVEMEND és az EMEND kombinált alkalmazásakor olvassa el az EMEND kapszulák vagy az EMEND por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírásának 4.5 pontját.

Az alábbi információk szájon át alkalmazott aprepitanttal végzett vizsgálatokból, valamint dexametazonnal, midazolámmal vagy diltiazemmel együtt intravénás, egyszeri adagban adott foszaprepitanttal folytatott vizsgálatokból származnak.

A foszaprepitant hatása más hatóanyagok farmakokinetikájára

CYP3A4 gátlás

A CYP3A4 gyenge inhibitoraként az egyetlen, 150 mg-os adagban adott foszaprepitant átmenetileg megemelheti azon egyidejűleg alkalmazott hatóanyagok plazmakoncentrációját, amelyek a CYP3A4-en keresztül metabolizálódnak. Egyetlen, 150 mg-os adag foszaprepitant együttes adását követően a CYP3A4 szubsztrátok teljes expozíciója akár a kétszeresére is nőhet az 1. és a 2. napon. A foszaprepitantot tilos pimoziddal, terfenadinnal, asztemizollal vagy ciszapriddal egyidejűleg alkalmazni. A CYP3A4 foszaprepitant általi gátlása ezeknek a hatóanyagoknak a plazmakoncentrációjának megemelkedését eredményezheti, és ez esetleg súlyos, akár életveszélyes reakciókhoz is vezethet (lásd 4.3 pont). Óvatosság tanácsolt a foszaprepitant és az olyan, szűk terápiás szélességű hatóanyagok egyidejű alkalmazásakor, amelyek elsősorban a CYP3A4 által metabolizálódnak, mint pl. a ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz, everolimusz, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil, és kinidin (lásd 4.4 pont).

Kortikoszteroidok

Dexametazon: A foszaprepitanttal történő együttes alkalmazáskor a dexametazon *per os* dózisének körülbelül 50%-kal csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). A dexametazon az 1., 2. és 3. napon 8 mg-os *per os*, egyszeri adagban történő alkalmazásakor az 1. kezelési napon egyszeri, intravénás infúzióban adott 150 mg foszaprepitant a dexametazon (CYP3A4 szubsztrát) AUC_{0-24h} -értékét 100%-kal növelte az 1. napon, 86%-kal a 2. napon és 18%-kal a 3. napon.

Kemoterápiás gyógyszerek

A 150 mg foszaprepitanttal és a kemoterápiás gyógyszerekkel gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek, azonban szájon át adott aprepitanttal és docetaxellel, valamint vinorelbinnel végzett vizsgálatok alapján az IVEMEND 150 mg várhatóan nem lép klinikailag jelentős interakcióba az intravénásan adott docetaxellel és vinorelbinnel. Nem zárható ki az interakció a főként vagy részben a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó, orálisan alkalmazott kemoterápiás gyógyszerekkel (pl. etopozid, vinorelbin). Elővigyázatosság ajánlott, és indokolt lehet a fokozott ellenőrzés azon betegek esetében, akik főként vagy részben a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó gyógyszereket kapnak (lásd 4.4 pont). A forgalomba hozatalt követően az aprepitant és ifoszfamid együttes alkalmazása után neurotoxicitási eseményeket jelentettek – melyek az ifoszfamid potenciális mellékhatásai.

Immunszuppresszánsok

Egyetlen, 150 mg-os foszaprepitant dózis adását követően egy átmeneti, talán két napig tartó enyhe emelkedést követő mérsékelt csökkenés várható a CYP3A4 által metabolizálódó immunszuppresszánsok (pl. ciklosporin, takrolimus, everolimus, és szirolimusz) expozíciójában. A megnövekedett expozíció rövid időtartamára való tekintettel az IVEMEND adása napján és az azt követő napon nem javasolt az immunszuppresszáns terápiás gyógyszer szint monitorozás alapján történő dóziscsökkentése.

Midazolám

Az 1. napon egyetlen, intravénás adagban adott 150 mg foszaprepitant az 1. napon a midazolám $AUC_{0-\infty}$ -jét 77%-kal emelte, de a 4. napon nem volt hatása, ha a midazolámot az 1. és a 4. napon egyetlen, 2 mg-os *per os* adagban adták egyidejűleg. Az 1. napon egyetlen, intravénás adagban adott 150 mg foszaprepitant az 1. napon gyengén gátolta a CYP3A4-et, míg a 4. napon a CYP3A4 inhibíciójára vagy indukciójára utaló bizonyítékot nem észleltek.

A midazolám vagy más, a CYP3A4-en keresztül metabolizálódó benzodiazepin (alprazolám, triazolám) és az IVEMEND együttes alkalmazása esetén figyelembe kell venni ezen gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációjának lehetséges hatásait.

Diltiazem

A 150 mg foszaprepitanttal és a diltiazemmel nem végeztek interakciós vizsgálatokat. Azonban a 150 mg-os IVEMEND-nek diltiazemmel történő együttes alkalmazásakor az alábbi, 100 mg foszaprepitanttal végzett vizsgálat eredményeit figyelembe kell venni. Enyhe vagy közepes fokú hipertóniában szenvedő betegeknél 100 mg foszaprepitant 15 percen keresztüli alkalmazása naponta háromszor adott 120 mg diltiazemmel, a diltiazem AUC-értékének 1,4-szeres emelkedését és kismértékű, de klinikailag jelentős vérnyomáscsökkenést eredményezett, de nem volt klinikailag jelentős hatása a szívfrekvenciára vagy a PR intervallumra.

Indukció

A midazolámmal végzett interakciós vizsgálatban az egyetlen adagban adott 150 mg foszaprepitant az 1. és a 4. napon nem indukálta a CYP3A4-et. Előreláthatólag az IVEMEND kisebb vagy nem nagyobb mértékű CYP2C9- és CYP3A4-indukciót és glükuronidációt idéz elő, mint amit a 3 napos aprepitant kezelési séma *per os* alkalmazása okozott, amely egy átmeneti indukció, és aminek a maximális hatását az első aprepitant adag után 6-8 nappal észlelték. A 3 napos *per os* aprepitant kezelési séma alkalmazása a CYP2C9-szubsztrátok AUC-jének megközelítőleg 30-35% csökkenését, valamint az etinil-ösztadiol mélykoncentrációk legfeljebb 64%-os emelkedését eredményezte. A CYP2C8 és a CYP2C19-re kifejtett hatásokat illetően nem állnak rendelkezésre adatok. Óvatosság ajánlott ebben a periódusban a warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenitoin, illetve egyéb olyan hatóanyagok

IVEMEND-del történő együttes alkalmazása esetén, amelyekről ismert, hogy a CYP2C9 enzim által metabolizálódnak.

Warfarin

Krónikus warfarin-terápiában részesülő betegeknél a kemoterápia indukálta hányinger és hányás megelőzésére alkalmazott IVEMEND-kezelés alatt és azt követően 14 nap során szigorúan ellenőrizni kell a protrombinidőt (INR) (lásd 4.4 pont).

Hormonális fogamzásgátlók

A foszaprepitant-kezelés során és az azt követő 28 napban a hormonális fogamzásgátlók hatásossága csökkenhet. Alternatív nem hormonális kiegészítő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni foszaprepitant-kezelés alatt, és a foszaprepitant alkalmazását követő 2 hónapon keresztül.

5-HT₃-antagonisták

A 150 mg foszaprepitanttal és 5-HT₃ antagonistákkal nem végeztek interakciós vizsgálatokat. Azonban a klinikai gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatokban a *per os* aprepitant kezelési séma az ondánszetron, graniszetron és hidrodolaszetron (a dolaszetron aktív metabolitja) farmakokinetikájára nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást. Ezért az IVEMEND 150 mg és az 5-HT₃ antagonisták együttes alkalmazása esetén nincs interakcióra utaló bizonyíték.

Más gyógyszerek hatása a 150 mg foszaprepitant adásából származó aprepitant farmakokinetikájára

A foszaprepitant együttes alkalmazása a CYP3A4 aktivitását gátló hatóanyagokkal (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon, és proteáz inhibitorok), óvatosságot igényel, mivel a kombináció várhatóan az aprepitant plazmakoncentrációjának többszörös emelkedését eredményezi (lásd 4.4 pont). A ketokonazol megközelítőleg 3-szorosára emelte a szájon át adott aprepitant terminális felezési idejét.

A foszaprepitant együttes alkalmazása a CYP3A4 aktivitást erősen fokozó hatóanyagokkal (pl. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbitál) kerülendő, mivel a kombináció az aprepitant plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezheti, ami a hatásosság csökkenéséhez vezethet. Foszaprepitant és közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénytartalmú készítmények együttes alkalmazása nem ajánlott. A rifampicin 68%-kal csökkentette a szájon át adott aprepitant átlagos terminális felezési idejét.

Diltiazem

A 150 mg foszaprepitanttal és a diltiazemmel nem végeztek interakciós vizsgálatokat. Azonban a 150 mg-os IVEMEND diltiazemmel történő együttes alkalmazásakor az alábbi, 100 mg foszaprepitanttal végzett vizsgálat eredményeit figyelembe kell venni. Száz milligramm foszaprepitant 15 perces infúzióon keresztüli alkalmazása napi háromszor adott 120 mg diltiazemmel, az aprepitant AUC-értékének 1,5-szeres emelkedését eredményezte. Ezen hatást nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A foszaprepitant-kezelés alatt és az azt követő 28 napban a hormonális fogamzásgátlók hatásossága csökkenhet. Alternatív nem hormonális kiegészítő fogamzásgátlást kell alkalmazni foszaprepitant-kezelés alatt és az utolsó foszaprepitant-adag után 2 hónapon keresztül (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Terhesség

A foszaprepitanttal és aprepitanttal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok. A foszaprepitant és az aprepitant lehetséges reprodukciós toxicitását nem jellemezték teljes körűen, mivel az állatkísérletek során nem tudták elérni az emberben kialakuló terápiás expozíciót meghaladó

expozíciós szinteket. Ezek az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). A neurokinin-szabályozás megváltoztatásán keresztül a reprodukcióra kifejtett lehetséges hatások nem ismertek. Az IVMEND-et a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

A foszaprepitant intravénás alkalmazása után illetve az aprepitant szájon át történő alkalmazása után is az aprepitant kiválasztódik a laktáló patkányok tejébe. Nem ismert, hogy az aprepitant kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ezért az IVMEND-kezelés alatt a szoptatás nem ajánlott.

Termékenység

A foszaprepitant és az aprepitant termékenységre gyakorolt lehetséges hatásait nem jellemezték teljeskörűen, mivel az állatkísérletek során nem tudták elérni az emberben kialakuló terápiás expozíciót meghaladó expozíciós szinteket. Ezek a fertilitási vizsgálatok nem igazoltak a párzási teljesítményre, a fertilitásra, az embryo/foetalis fejlődésre vagy a spermiumok számára, illetve motilitására gyakorolt direkt vagy indirekt káros hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az IVMEND csak kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az IVMEND használatát követően szédülés és fáradtság léphet fel (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban a foszaprepitant különböző gyógyszerformáit összesen 2687 felnőttél, valamint 299 gyermeknél és serdülőnél vizsgálták, akik közül 371 vizsgálati alany egészséges volt, 2084 beteg pedig kemoterápia-indukálta hányinger és hányás (CINV) elleni kezelést kapott. Mivel a foszaprepitant aprepitanttal alakul, az aprepitant jellemző mellékhatások várhatóan a foszaprepitant alkalmazásakor is előfordulnak. Az aprepitant biztonságossági profilját hozzávetőleg 6500 felnőttél, valamint 184 gyermeknél és serdülőnél értékelték.

Per os aprepitant

Az EEK-kezelésben részesülő felnőtteknél leggyakrabban jelentett mellékhatások, amelyeknek incidenciája nagyobb volt az aprepitant-kezelésben részesülők között, mint a hagyományos kezelésben részesülők között, a következők voltak: csuklás (4,6% szemben a 2,9%-kal), emelkedett alanin-aminotranszferáz (GPT/ALAT)-érték (2,8% szemben az 1,1%-kal), dyspepsia (2,6% szemben a 2,0%-kal), székrekedés (2,4% szemben a 2,0%-kal), fejfájás (2,0% szemben az 1,8%-kal) és étvágycsökkenés (2,0% szemben a 0,5%-kal). A KEK-kezelésben részesülő betegeknél leggyakrabban jelentett mellékhatás, amelyeknek incidenciája nagyobb volt az aprepitant-kezelésben részesülők között, mint a hagyományos kezelésben részesülők között, a következő volt: fáradtság (1,4% szemben a 0,9%-kal).

A leggyakoribb mellékhatások, amelyeket az emetogén hatású, daganatellenes kemoterápiában részesülő, aprepitanttal kezelt gyermekeknél és serdülőknél a kontroll kezeléshez képest nagyobb előfordulási gyakorisággal jelentettek, a csuklás (3,3% szemben a 0,0%-kal) és a kipirulás (1,1% szemben a 0,0%-kal) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása - aprepitant

Az alábbi mellékhatásokat a felnőttek vagy gyermekek és serdülők bevonásával végzett EEK és a KEK vizsgálatok összesített elemzése során nagyobb arányban figyelték meg az orális aprepitant-kezelés, mint a hagyományos kezelés során vagy a forgalomba hozatalt követően.

A táblázatban szereplő gyakorisági kategóriák a felnőttek bevonásával végzett vizsgálatokon alapulnak. A gyermekek és serdülők bevonásával végzett vizsgálatokban megfigyelt előfordulás

gyakorisága hasonló vagy alacsonyabb volt. Néhány, a felnőtteknél jelentkező, kevésbé gyakori mellékhatást a gyermekek és serdülők bevonásával végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg.

A gyakorisági kategóriák a következők: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

5. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása – aprepitant

| Szervrendszeri kategória | Mellékhatás | Gyakoriság |
|---|---|-------------|
| Fertőző betegségek és parazita-fertőzések | candidiasis, Staphylococcus-fertőzés | ritka |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | lázás neutropenia, anaemia | nem gyakori |
| Immunrendszeri betegségek és tünetek | túlérzékenységi reakciók, beleértve az anaphylaxiás reakciókat | nem ismert |
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | étvágycsökkenés | gyakori |
| | polydipsia | ritka |
| Pszichiátriai kórképek | szorongás | nem gyakori |
| | tájékozódási zavar, eufóriás hangulat | ritka |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | fejfájás | gyakori |
| | szédülés, somnolentia | nem gyakori |
| | kognitív zavar, letargia, az ízérzékelés zavara | ritka |
| Szembetegségek és szemészeti tünetek | conjunctivitis | ritka |
| A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei | tinnitus | ritka |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | palpitatio | nem gyakori |
| | bradycardia, cardiovascularis zavarok | ritka |
| Érbetegségek és tünetek | hőhullámok/kipirulás | nem gyakori |
| Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek | csuklás | gyakori |
| | oropharyngealis fájdalom, tüszögés, köhögés, váladékcsorgás a garat hátsó falán, torokirritáció | ritka |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | székrekedés, dyspepsia | gyakori |
| | eructatio, hányinger*, hányás*, gastrooesophagealis reflux betegség, hasi fájdalom, szájszárazság, felfúvódás | nem gyakori |
| | perforáló duodenális fekély, stomatitis, haspuffadás, kemény széklet, neutropeniás colitis | ritka |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | kiütések, acné | nem gyakori |
| | fényérzékenység, hyperhidrosis, seborrhoea, bőr laesio, pruritus-szerű kiütések, Stevens–Johnson-szindróma/toxicus epidermalis necrolysis | ritka |
| | pruritus, urticaria | nem ismert |

| Szervrendszeri kategória | Mellékhatás | Gyakoriság |
|---|---|-------------|
| A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei | izomgyengeség, izomspasmus | ritka |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | dysuria | nem gyakori |
| | pollakisuria | ritka |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | fáradtság | gyakori |
| | asthenia, rossz közérzet | nem gyakori |
| | oedema, mellkasi diszkomfort, járászavarok | ritka |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | emelkedett GPT/ALAT-érték | gyakori |
| | emelkedett GOT/ASAT-érték, emelkedett alkalikus foszfatáz-szint a vérben | nem gyakori |
| | vörösvértestek jelenléte a vizeletben, csökkent nátriumszint a vérben, testtömeg-csökkenés, neutrophilszám-csökkenés, glükóz jelenléte a vizeletben, a vizelet mennyiségének növekedése | ritka |

*A hányinger és a hányás hatásossági paraméternek számított a kemoterápiás kezelést követő első 5 nap során, és csak azt követően jelentették e két tünetet mellékhatásként.

Kiválasztott mellékhatások leírása

A mellékhatásprofilok a felnőttek bevonásával végzett EEK és a KEK vizsgálatok ún. „Multiple-Cycle” kiterjesztésében, akár 6 további kemoterápiás ciklus esetén is általában hasonlóan mutatkoztak, mint az 1. kezelési ciklusban.

Egy további, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban, melynek során 1169 felnőtt beteg részesült aprepitant- és erősen emetogén hatású kemoterápiás kezelésben, a mellékhatás-profil általában hasonló volt az egyéb, aprepitanttal végzett, erősen emetogén hatású kemoterápiás vizsgálatok során megfigyelthez.

Nem CINV-vizsgálatok

További mellékhatásokat figyeltek meg a posztoperatív hányinger és hányás megelőzése céljából aprepitanttal kezelt felnőtt betegeknél az ondánsztron esetében megfigyeltnél magasabb incidenciával: felhási fájdalom, rendellenes bélhangok, székrekedés*, dysarthria, dyspnoe, hypoaesthesia, álmatlanság, pupillaszűkület, hányinger, érzékelési zavarok, hasi diszkomfort, subileus*, látásélesség csökkenése, zihálás.

* Az aprepitant magasabb dózist szedő betegeknél jelentették.

Foszaprepitant

Egy erősen emetogén hatású kemoterápiában részesülő felnőtt betegeken végzett aktív kontrollos klinikai vizsgálatban a biztonságosságot 1143, 150 mg egynapos IIVEMEND-kezelést kapó betegen értékelték, 3 napos aprepitant-kezelést kapó 1169 beteggel összehasonlítva. Továbbá, egy közepesen emetogén hatású kemoterápiában részesülő felnőtt betegeken végzett placebokontrollos klinikai vizsgálatban a biztonságosságot 504, egyszeri 150 mg-os IIVEMEND adagot kapó betegen értékelték, a kontroll kezelési sémának megfelelően kezelt 497 beteggel összehasonlítva.

Az egynapos iv. adagolás biztonságosságát 3, aktív kontrollos klinikai vizsgálat összesített elemzésében vizsgálták 139 gyermek- és serdülőkorú beteg (6 hónapostól 17 éves korig) esetében, akik vagy EEK- vagy KEK-kezelést és az IIVEMEND egyszeri adagját kapták a javasolt egynapos vagy afeletti adagolási rend szerint.

A háromnapos iv. adagolás biztonságosságát egy egykaros klinikai vizsgálatban vizsgálták 100 gyermek- és serdülőkorú beteg (6 hónapostól 17 éves korig) bevonásával, akik vagy EEK- vagy KEK-kezelést és az IIVEMEND javasolt adagját kapták háromnapos adagolási rend szerint (lásd

4.2 pont). A háromnapos iv. foszprepitant-kezelés biztonságossági profilja gyermek- és serdülőkorú betegnél hasonló az egynapos foszprepitant kezeléséhez.

A foszprepitant biztonságossági profilja felnőtt-, valamint gyermek- és serdülőkorú betegeknél általában hasonló volt az aprepitantnál megfigyelthez.

A mellékhatások táblázatos felsorolása - foszprepitant

Az alábbiakban kerülnek felsorolásra a klinikai vizsgálatokban vagy a forgalomba hozatalt követően foszprepitantot kapó felnőtt betegek körében jelentett mellékhatások, melyekről a fentiekben ismertetett aprepitant-kezelés mellett nem tettek említést. A táblázatban szereplő gyakorisági kategóriák a felnőttek bevonásával végzett vizsgálatokon alapulnak. A gyermekek és serdülők bevonásával végzett vizsgálatokban megfigyelt előfordulási gyakoriság hasonló vagy alacsonyabb volt. Néhány, a felnőtteknél jelentkező, kevésbé gyakori mellékhatást a gyermekek és serdülők bevonásával végzett vizsgálatokban nem figyeltek meg. Az infúzió helyén kialakuló reakciókat jelentettek az IIVEMEND alkalmazásával összefüggésben (lásd 4.4 pont).

A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

6. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása – foszprepitant

| Szervrendszeri kategória | Mellékhatás | Gyakoriság |
|--|---|-------------------|
| Érbetegségek és tünetek | kipirulás, thrombophlebitis (főként az infúzió beadása helyén fellépő thrombophlebitis) | nem gyakori |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | erythema | nem gyakori |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | erythema az infúzió beadása helyén, fájdalom az infúzió beadása helyén, pruritus az infúzió beadása helyén | nem gyakori |
| | induratio az infúzió beadása helyén | ritka |
| | azonnali túlérzékenységi reakciók, beleértve a kipirulást, erythemát és dyspnoét, anaphylaxiás reakciók/anaphylaxiás sokk | nem ismert |
| Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei | emelkedett vérnyomás | nem gyakori |

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a foszprepitant alkalmazását fel kell függeszteni, és általános támogató kezelés és megfigyelés szükséges. Mivel az aprepitant antiemetogén hatású, a gyógyszer indukálta hánytatás nem biztos, hogy eredményre vezet.

Az aprepitant hemodialízissel nem távolítható el a szervezetből.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Hányáscsillapítók és émelygés elleni szerek, ATC-kód: A04A D12

A foszaprepitant az aprepitant prodrugja és intravénás beadás esetén gyorsan aprepitanttá alakul (lásd 5.2 pont). A foszaprepitant hozzájárulása a teljes antiemetogén hatáshoz még nem teljesen ismert, de egy átmeneti hozzájárulás a kezdeti fázisban nem kizárható. Az aprepitant a humán P-ananyag neurokinin-1 (NK₁) receptor szelektív, nagy affinitású antagonistája. A foszaprepitant farmakológiai hatása az aprepitantnak tulajdonítható.

Egynapos foszaprepitant-kezelés felnőtteknél

Erősen emetogén hatású kemoterápia (EEK)

Egy randomizált, párhuzamos csoportú, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálatban ciszplatint (≥ 70 mg/m²) tartalmazó, erősen emetogén hatású kemoterápiát kapó felnőtt betegeknél az IIVEMEND 150 mg-os kezelést (N=1147) hasonlították össze a 3 napos aprepitant kezelési sémával (N=1175). A foszaprepitant kezelési séma az 1. napon adott 150 mg foszaprepitant, az 1. napon intravénásan adott 32 mg ondanszetrin, valamint az 1. napon adott 12 mg, a 2. napon adott 8 mg és a 3. és 4. napon adott, naponta kétszer 8 mg dexametazon kombinációját tartalmazta. Az aprepitant kezelési séma az 1. napon adott 125 mg és a 2. és 3. napon adott napi 80 mg aprepitant, az 1. napon intravénásan adott 32 mg ondanszetrin, valamint az 1. napon adott 12 mg, majd a 2-től a 4-ik napig naponta adott 8 mg dexametazon kombinációját tartalmazta. A vak elrendezés biztosítása érdekében foszaprepitant-placebót, aprepitant-placebót valamint dexametazon-placebót (a 3. és a 4. nap este) alkalmaztak (lásd 4.2 pont). Habár klinikai vizsgálatokban az ondanszetrin 32 mg-os intravénás adagját alkalmazták, már nem ez a javasolt adag. A megfelelő adagolásra vonatkozó információkat lásd a kiválasztott 5-HT₃-antagonista kísérőirataiban.

A hatásosságot az alábbi, összetett értékelési szempontok alapján határozták meg: teljes válasz mind a teljes, mind a késői fázisokban, valamint nem fordult elő hányás a teljes fázis alatt. Kimutatták, hogy az IIVEMEND 150 mg nem volt rosszabb („non-inferior”), mint a 3 napos aprepitant kezelési séma. Az elsődleges és a másodlagos végpontok összefoglalását a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat: Az erősen emetogén hatású kemoterápiában részesülő, a kezelésre reagáló felnőtt betegek százalékos aránya kezelési csoportonként és fázisonként – 1. ciklus

| VÉGPONTOK* | Foszaprepitant kezelési séma (N =1106)** % | Aprepitant kezelési séma (N = 1134)** % | Különbségek† (95% CI) |
|-----------------------|---|--|--------------------------|
| Teljes válasz‡ | | | |
| Teljes fázis§ | 71,9 | 72,3 | -0,4 (-4,1, 3,3) |
| Késői fázis§§ | 74,3 | 74,2 | 0,1 (-3,5, 3,7) |
| Nem volt hányás | | | |
| Teljes fázis§ | 72,9 | 74,6 | -1,7 (-5,3, 2,0) |

*Az elsődleges végpont vastagon van szedve.

**N: A teljes válasz elsődleges analízisébe bevont felnőtt betegek száma.

†A különbséget és a konfidencia intervallumot (CI) a Miettinen és Nurminen által javasolt módszer felhasználásával számították ki, és a nemre korrigálták.

‡Teljes válasz = nem volt hányás és nem volt szükség kiegészítő kezelésre.

§Teljes fázis = 0-120 órával a ciszplatín kemoterápia megkezdése után.

§§Késői fázis = 25-120 órával a ciszplatín kemoterápia megkezdése után.

Közepesen emetogén hatású kemoterápia (KEK)

Egy randomizált, párhuzamos csoportú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban, a közepesen emetogén hatású kemoterápiát kapó felnőtt betegeknél a 150 mg IVEMEND és ondanszetron/dexametazon kombinációt (N=502) hasonlították össze a csak ondanszetron/dexametazon (kontroll kezelési séma) (N=498) kezeléssel. A foszaprepitant kezelési séma az 1. napon 150 mg foszaprepitant, 2 dózisban adott 8 mg orális ondanszetron, és 12 mg orális dexametazon kombinációját tartalmazta. A 2. és 3. napon a foszaprepitant csoportban lévő betegek 12 óránként ondanszetron-placebót kaptak. A kontroll kezelési séma az 1. napon intravénásan adott 150 mg foszaprepitant-placebo, 2 dózisban adott 8 mg orális ondanszetron, és 20 mg orális dexametazon kombinációját tartalmazta. A 2. és 3. napon a kontroll kezelési csoportban lévő betegek 12 óránként 8 mg orális ondanszetront kaptak. A vak elrendezés biztosítása érdekében foszaprepitant-placebót és dexametazon-placebót (1. nap) alkalmaztak.

A foszaprepitant hatásosságát a 8. táblázatban felsorolt elsődleges és másodlagos végpontok alapján értékelték, és kimutatták, hogy felülmúlja a kontroll kezelési sémáét a teljes válasz tekintetében a késői és teljes fázisokban.

8. táblázat: A közepesen emetogén hatású kemoterápiában részesülő, a kezelésre reagáló felnőtt betegek százalékos aránya kezelési csoportonként és fázisonként

| VÉGPONTOK* | Foszaprepitant kezelési séma (N =502)** % | Kontroll kezelési séma (N =498)** % | P-érték |
|-----------------------|--|--|----------------|
| Teljes válasz† | | | |
| Késői fázis‡ | 78,9 | 68,5 | < 0,001 |
| Teljes válasz† | | | |
| Teljes fázis§ | 77,1 | 66,9 | < 0,001 |
| Akut fázis§§ | 93,2 | 91 | 0,184 |

*Az elsődleges végpont vastagon van szedve.

**N: A kezelendő populációba bevont felnőtt betegek száma.

†Teljes válasz = nem volt hányás és nem volt szükség kiegészítő kezelésre.

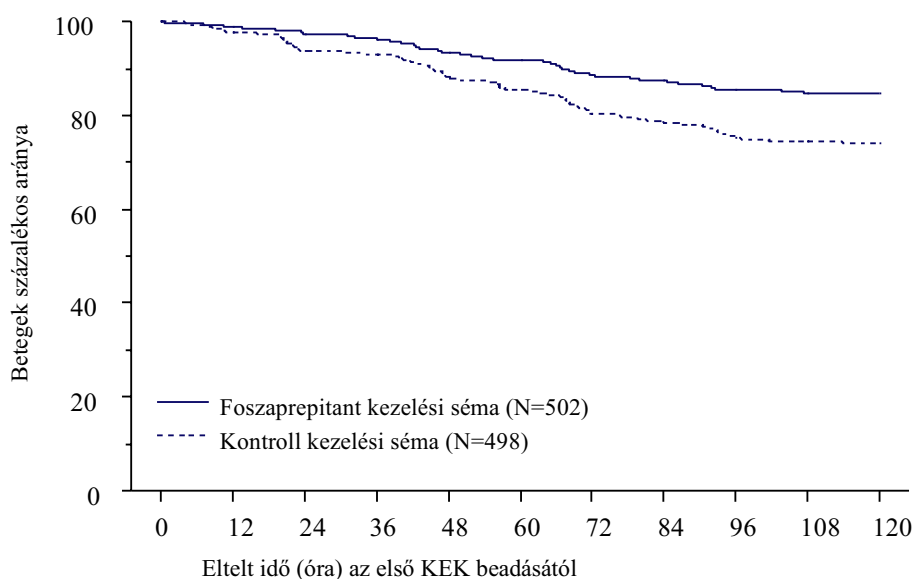
‡Késői fázis = 25–120 órával a kemoterápia megkezdése után.

§Teljes = 0-120 órával a kemoterápia megkezdése után.

§§Akut= 0-24 órával a kemoterápia megkezdése után.

Az első hányási eseményig eltelt időt az 1. ábra a Kaplan-Meier-görbe segítségével ábrázolja.

1. ábra: Közepesen emetogén hatású kemoterápiában részesülő felnőtt betegek százalékos aránya, akiknél hányás nem fordult elő, az idő függvényében



Gyermekek és serdülők

3, aktív kontrollos, nyílt klinikai vizsgálatban 6 hónapostól 17 éves korú gyermekek és serdülők részesültek erősen vagy közepesen emetogén hatású kemoterápiában és kaptak a javasolt 1 napos vagy afeletti adagban (139 beteg) vagy 3 napos vagy afeletti adagban (199 beteg) foszaprepitantot ondanszetronnal kombinációban, dexametazonnal vagy anélkül.

Egynapos foszaprepitant-kezelést kapó gyermekek és serdülők

A gyermekeknek és serdülőknek alkalmazott foszaprepitant-kezelés hatásosságát az 1 napos foszaprepitant-kezelést kapó felnőtteknél tapasztaltakból extrapolálták, amelynek leírása az „1 napos foszaprepitant-kezelés felnőtteknél” alfejezetben szerepel.

A gyermekeknek és serdülőknek alkalmazott 1 napos foszaprepitant-kezelés hatásossága várhatóan hasonló az 1 napos foszaprepitant-kezelést kapó felnőtteknél észlelthez.

Háromnapos foszaprepitant-kezelést kapó gyermekek és serdülők

A gyermekeknek és serdülőknek alkalmazott 3 napos foszaprepitant-kezelés hatásossága a 3 napos *per os* aprepitant-kezelést kapó gyermekeknek és serdülőknek tapasztaltakon alapult.

A gyermekeknek és serdülőknek alkalmazott 3 napos foszaprepitant-kezelés hatásossága várhatóan hasonló a 3 napos *per os* aprepitant-kezeléséhez. A szájon át alkalmazott aprepitanttal végzett vizsgálatokra vonatkozó részletes klinikai információk az EMEND kapszulák és az EMEND por belsőleges szuszpenzióhoz alkalmazási előírásában találhatóak.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A foszaprepitant az aprepitant prodrugja és intravénás beadás esetén gyorsan aprepitanttá alakul. A foszaprepitant plazmakoncentrációja az infúzió beadását követő 30 percen belül a mérhetőség határa alá kerül.

Aprepitant a foszaprepitant beadását követően

A foszaprepitant egyszeri, 150 mg-os dózisának 20 percen át tartó intravénás alkalmazását követően egészséges felnőtt önkénteseknél az aprepitant átlag $AUC_{0-\infty}$ értéke 35,0 $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$ volt és az átlagos maximális aprepitant koncentráció 4,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ volt.

Eloszlás

Az aprepitant nagymértékben, átlagosan 97%-ban kötődik fehérjékhez. Emberben egyetlen, 150 mg-os foszaprepitant adag intravénás adását követően az aprepitant megoszlási térfogatának becsült mértani átlaga dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban ($V_{d_{ss}}$) körülbelül 82 l.

Biotranszformáció

A foszaprepitant emberi májpreparátumon végzett *in vitro* inkubáció során gyorsan aprepitanttá alakult. Emellett a foszaprepitant gyorsan és majdnem teljesen aprepitanttá alakult más emberi sejtek S9 preparátumain, beleértve a vese, tüdő és ileum sejtjeit. Ennek megfelelően úgy tűnik, hogy a foszaprepitant aprepitanttá alakulása több szövetben is létrejöhethet. Emberekben az intravénásan alkalmazott foszaprepitant gyorsan aprepitanttá alakult az infúzió beadásának befejezését követő 30 percen belül.

Az aprepitant nagymértékben metabolizálódik. Fiatal, egészséges felnőtteknek egy alkalommal 100 mg, ^{14}C -gyel jelzett foszaprepitant, az aprepitant prodrugját intravénásan adva, 72 óra elteltével a plazma radioaktivitás hozzávetőleg 19%-áért az aprepitant felelős, ami azt mutatja, hogy a metabolitok jelentős része jelen van a plazmában. Az aprepitant tizenkét metabolitját mutatták ki emberi plazmában. Az aprepitant metabolizmusa nagyrészt a morfolingyűrűnek és oldalláncainak oxidációján keresztül megy végbe, ami csak gyenge aktivitással rendelkező metabolitokat eredményez. Emberi máj mikroszómán végzett *in vitro* vizsgálatok azt mutatták ki, hogy az aprepitant elsősorban a CYP3A4-en keresztül, és lehetséges, hogy kis részben a CYP1A2-n és a CYP2C19-en keresztül metabolizálódik.

Minden metabolit, amely megjelent a vizeletben, székletben és a plazmában 100 mg intravénás ^{14}C -gyel jelzett foszaprepitant alkalmazása után, jelen volt szájon át alkalmazott aprepitant adását követően is. 245,3 mg foszaprepitant-dimeglumid (ami 150 mg foszaprepitanttal egyenértékű) aprepitanttá alakulásakor 23,9 mg foszforsav és 95,3 mg meglumid szabadul fel.

Elimináció

Az aprepitant nem választódik ki változatlan formában a vizeletbe. Metabolitjai a vizeletbe, és az epén keresztül a székletbe választódnak ki. Egészséges egyéneknek egy alkalommal 100 mg, ^{14}C -gyel jelzett aprepitant prodrugot intravénásan adva, a radioaktivitás 57%-a a vizeletben, és 45%-a a székletben volt kimutatható.

Az aprepitant farmakokinetikája nem lineáris a klinikai dózistartományban. Egy 150 mg-os foszaprepitant adag intravénás adását követően az aprepitant terminális felezési ideje körülbelül 11 óra volt. Egy 150 mg-os foszaprepitant adag intravénás adását követően az aprepitant plazma-clearance-ének geometriai átlaga körülbelül 73 ml/perc volt.

Farmakokinetikai tulajdonságok különleges betegcsoportokban

Májkárosodás: A foszaprepitant különböző májon kívüli szövetekben metabolizálódik, így a májkárosodás nem várható, hogy befolyásolja a foszaprepitant–aprepitant átalakulást. Enyhe májkárosodás (Child-Pugh– A stádium) az aprepitant farmakokinetikáját klinikailag jelentős mértékben nem befolyásolja. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében az adag módosítására nincs szükség. A rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet következtetéseket levonni arra vonatkozólag, hogy közepesen súlyos májkárosodás (Child-Pugh– B stádium) az aprepitant

farmakokinetikáját milyen módon befolyásolja. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban klinikai és farmakokinetikai adatok nem állnak rendelkezésre (Child-Pugh– C stádium).

Vesekárosodás: Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek (kreatinin-clearance < 30 ml/perc), valamint hemodialízisre szoruló végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknek egy alkalommal 240 mg aprepitantot adtak szájon át.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az összes aprepitant (fehérjéhez kötött és szabad) $AUC_{0-\infty}$ -értéke 21%-kal, a C_{max} -értéke 32%-kal csökkent egészséges egyénekhez képest. Hemodialízisben részesülő, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az össz-aprepitant $AUC_{0-\infty}$ -értéke 42%-kal, a C_{max} -értéke 32%-kal csökkent. Mivel vesebetegknél az aprepitant fehérjekötődése csak kis mértékben csökkent, a farmakológiailag aktív szabad aprepitant AUC-értéke a vesekárosodásban szenvedő betegeknél jelentős mértékben nem változott meg, egészséges egyénekhez viszonyítva. A gyógyszer alkalmazását 4 vagy 48 órával követő hemodialízis az aprepitant farmakokinetikájára nem volt jelentős hatással; a beadott dózis kevesebb mint 0,2%-a volt kimutatható a dializátumban.

Dózismódosításra sem vesekárosodásban szenvedő, sem végstádiumú vesebetegségben szenvedő, hemodialízisben részesülő betegek esetében nincs szükség.

Gyermekek és serdülők: A 3 napos iv./iv./iv. adagolási séma részeként az aprepitant szimulált medián AUC_{0-24h} -értéke medián csúcs plazmakoncentrációval (C_{max}) az 1. napon, és a medián koncentrációk az 1. nap, a 2. nap és a 3. nap végén, gyermekeknél és serdülőknél (6 hónaptól 17 éves korig) a 9. táblázatban szerepelnek.

9. táblázat: Az aprepitant farmakokinetikai paraméterei a 3 napos iv. foszaprepitant-kezelésre vonatkoztatva, gyermek- és serdülőkorú betegeknél

| Betegcsoport | Háromnapos iv./iv./iv. adag | AUC_{0-24h} (ng×h/ml) | C_{max} (ng/ml) | C_{24} (ng/ml) | C_{48} (ng/ml) | C_{72} (ng/ml) |
|------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| 12–17 évesek | 115 mg, 80 mg, 80 mg | 21 172 | 2475 | 454 | 424 | 417 |
| 6 - < 12 évesek | 3 mg/ttkg, 2 mg/ttkg, 2 mg/ttkg | 25 901 | 2719 | 518 | 438 | 418 |
| 2 - < 6 évesek | | 20 568 | 2335 | 336 | 248 | 232 |
| 6 hónapos – < 2 évesek | | 16 979 | 1916 | 256 | 179 | 167 |

Az 1 napos iv. foszaprepitant sémában a szimulált medián AUC_{0-24h} -értéke medián csúcs plazmakoncentrációval (C_{max}) az 1. napon, és a medián koncentrációk az 1. nap, a 2. nap és a 3. nap végén gyermekeknél (6 hónapos -< 12 éves korig) és a megfigyelt átlagos AUC_{0-24h} -érték medián csúcs plazmakoncentrációval (C_{max}) az 1. napon, és az átlagos koncentrációk az 1. nap, a 2. nap és a 3. nap végén, gyermekeknél és serdülőknél (12-17 évesek) a 10. táblázatban szerepelnek.

10. táblázat: Az aprepitant farmakokinetikai paraméterei az 1 napos iv. foszaprepitant kezelésre vonatkoztatva gyermek- és serdülőkorú betegeknél

| Betegcsoport | 1 napos iv. adag | AUC_{0-24h} (ng×h/ml) | C_{max} (ng/ml) | C_{24} (ng/ml) | C_{48} (ng/ml) | C_{72} (ng/ml) |
|--------------|------------------|-------------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| 12–17 évesek | 150 mg | 30 400 | 3500 | 735 | NR | NR |

| | | | | | | |
|--------------------------|-----------|--------|------|-----|-----|------|
| 6 - < 12 évesek | 4 mg/ttkg | 35 766 | 3637 | 746 | 227 | 69,2 |
| 2 - < 6 évesek | | 28 655 | 3150 | 494 | 108 | 23,5 |
| 6 hónapos – <2 évesek | 5 mg/ttkg | 30 484 | 3191 | 522 | 112 | 24,4 |

NR = Nem jelentették

Az aprepitant populációs farmakokinetikai elemzése gyermek- és serdülőkorú betegeknél (6 hónapos – 17 éves) arra utal, hogy a nemnek és a rassznak nincs klinikailag jelentős hatása az aprepitant farmakokinetikájára.

A koncentráció és hatás közötti kapcsolat

Nagy specificitású NK₁-receptor nyomjelző izotópot használva, egészséges fiatal férfiaknak egyszer 150 mg intravénás adag foszaprepitant (n = 8) adag beadását követően a Pozitron Emissziós Tomográfia (PET)-vizsgálatok az agyi NK₁ receptorok $\geq 100\%$ -os telítettségét figyelték meg a T_{max}-ot követően és a 24. órában, $\geq 97\%$ -os telítettségét a 48. órában, és 41%–75%-os telítettségét a 120. órában. Az agyi NK₁-receptorok lekötöttsége ebben a vizsgálatban jól korrelál az aprepitant plazmakoncentrációkkal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A foszaprepitant intravénás alkalmazása során és az aprepitant szájon át történő alkalmazása során végzett hagyományos – egyszeri és ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási (beleértve az *in vitro* vizsgálatokat is), és reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Rágcsálókban a karcinogenitási potenciált csak szájon át alkalmazott aprepitant esetén vizsgálták. Mindazonáltal megjegyzendő, hogy a rágcsálókon, nyulakon és majmokon végzett toxicitási vizsgálatok, beleértve a reprodukciós toxicitási vizsgálatokat, korlátozottak, mivel a foszaprepitant vagy aprepitant szisztémás expozíciója csak hasonló vagy alacsonyabb volt, mint a terápiás expozíció felnőtt embereknél. A kutyákon végzett farmakológiai biztonságossági és ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során a foszaprepitant C_{max}-értékei legfeljebb 3-szor, az aprepitant AUC-értékei 40-szer magasabbak voltak, mint a klinikai értékek.

A 14. postnatalis naptól a 42. postnatalis napig foszaprepitanttal kezelt, fiatal kutyákon végzett toxicitási vizsgálatban, a hímeknél csökkent testicularis tömeget és Leydig-sejtméretet észleltek a napi 6 mg/ttkg-os adagnál, valamint a nőstényeknél megnövekedett uterus tömeget, az uterus- és a cervix hypertrophiáját, és a vagina szöveteinek oedemáját észlelték a napi 4 mg/ttkg-os adagnál. A 10. postnatalis naptól a 63. postnatalis napig aprepitanttal kezelt, fiatal patkányokon végzett toxicitási vizsgálatban, a nőstényeknél a naponta kétszer adott, 250 mg/ttkg-os vagy annál nagyobb adagnál a vagina korai megnyílását, valamint a hímeknél a naponta kétszer adott 10 mg/ttkg-os vagy annál nagyobb adagnál a fityma késői elválását észlelték. Nem voltak a kezeléssel összefüggő hatások a párzásra, a termékenységre vagy az embrionális/magzati életképességre, és nem voltak patológiás elváltozások a szaporító szervekben. Az aprepitant klinikailag releváns expozícióinál nem volt különbség. Rövidtávú kezelésnél ezek a vizsgálati eredmények várhatóan nem tekinthetők klinikailag relevánsnak.

Laboratóriumi állatkísérletek során a foszaprepitant kereskedelmi forgalomba nem kerülő gyógyszerformái vascularis toxicitást és haemolysist okoztak 1 mg/ml-es koncentráció alatt és felett, a gyógyszerformától függően. A foszaprepitant kereskedelmi forgalomba nem kerülő gyógyszerformáival emberi mosott véresejteken végzett vizsgálatok során 2,3 mg/ml koncentrációnál és afelett szintén jelen voltak a haemolysis jelei, habár a teljes emberi véren végzett vizsgálatok negatívak voltak. Nem észleltek haemolysist a legfeljebb 1 mg/ml-es koncentrációban alkalmazott,

kereskedelmi forgalomba kerülő foszprepitant gyógyszerforma vizsgálatai során sem a teljes emberi vér, sem a mosott humán erythrocyták esetén.

Nyulaknál a foszprepitant kezdetben akut, átmeneti gyulladást okozott paravénás, subcutan és intramuscularis adáskor. A követési periódus végén (8 nappal az adag beadását követően) paravénás és intramuscularis beadás esetén legfeljebb enyhe helyi subcut gyulladást, míg intramuscularis beadás esetén legfeljebb közepes fokális izomdegenerációt/necrosist figyeltek meg izomregenerációval.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-edetát (E386)

Poliszorbát 80 (E433)

Vízmentes laktóz

Nátrium-hidroxid (E524) (pH beállításra) és/vagy

Hígított sósav (E507) (pH beállításra)

6.2 Inkompatibilitások

Az IVEMEND inkompatibilis minden kétértékű kationt (pl. Ca^{2+} , Mg^{2+}) tartalmazó oldattal, beleértve a Hartmann és a Ringer laktát oldatokat. Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldás és hígítás után a készítmény 25 °C-on 24 órán keresztül mutatott kémiai és fizikai stabilitást.

Mikrobiológiai szempontból a gyógyszert azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a használat közbeni tárolási idő és körülmények felhasználás előtt a felhasználó felelősségét képezik és normál esetben nem haladják meg a 24 órát 2-8 °C között.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

10 ml-es I. típusú injekciós üveg klórbutil vagy brómbutil gumidugóval és alumínium zárókupakkal, amelynek része egy szürke lepattintható műanyag kupak.

Kiszerelés: 1 db vagy 10 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az IVEMEND-et beadás előtt fel kell oldani és hígítani.

Az IVEMEND 150 mg intravénás beadásának előkészületei:

1. 5 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot kell az injekciós üvegbe fecskendezni. Biztosítani kell, hogy a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldat a habzás megelőzésének érdekében az injekciós üveg fala mellett kerüljön befecskendezésre. Az injekciós üveget óvatosan meg kell forgatni. Nem szabad rázni és a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot erősen belövellni az injekciós üvegbe.
2. **145 ml** 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot kell előkészíteni egy infúziós zsákban (pl. 105 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot kiszívva egy 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot tartalmazó infúziós zsákból).
3. Az injekciós üvegből a teljes mennyiséget fel kell szívni és a 145 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot tartalmazó infúziós tasakhoz kell adni, **melynek teljes térfogata 150 ml és végleges koncentrációja 1 mg/ml lesz**. Az infúziós zsákot 2-3 alkalommal óvatosan meg kell forgatni.
4. Az ajánlott adag alapján határozza meg az elkészített infúziós zsákból beadandó mennyiséget (lásd 4.2 pont).

Felnőttek

Az elkészített infúziós zsák teljes tartalmát (150 ml) be kell adni.

Gyermekek és serdülők

12 éves és idősebb betegeknél a beadandó mennyiséget az alábbiak szerint kell kiszámolni:

- A beadandó mennyiség (ml) megegyezik az ajánlott adaggal (mg)

6 hónapostól kevesebb mint 12 éves betegeknél a beadandó mennyiséget az alábbiak szerint kell kiszámolni:

- A beadandó mennyiség (ml) = ajánlott adag (mg/ttkg) × testtömeg (ttkg)
 - **Megjegyzés: Ne lépje túl a maximális adagokat (lásd 4.2 pont).**

5. Amennyiben szükséges, a 150 ml-nél kisebb mennyiségek esetén a kiszámolt mennyiséget az infúzió beadása előtt át lehet tölteni egy megfelelő méretű zsákba vagy fecskendőbe.

Az elkészített oldat külleme megegyezik az oldószer küllemével.

Beadás előtt meg kell szemlélni, hogy az elkészített és hígított gyógyszer tartalmaz-e lebegő részecskéket és elszíneződést.

A fel nem használt oldatot és hulladékot ki kell dobni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Ezt a gyógyszert nem szabad olyan oldatokkal feloldani vagy keverni, amelyekkel a fizikai és kémiai kompatibilitás nem megállapított (lásd 6.2 pont).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/437/003

EU/1/07/437/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. január 11.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. november 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ 150 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE

IVEMEND 150 mg por oldatos infúzióhoz
foszaprepitant

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg foszaprepitantnak megfelelő foszaprepitant-dimeglumin injekciós üvegenként, mely 130,5 mg aprepitantnak felel meg. Elkészítés és hígítás után 1 ml oldat 1 mg foszaprepitantot tartalmaz (1 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-edetát, poliszorbát 80, vízmentes laktóz, NaOH és/vagy hígított HCl (pH beállításra).
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg
10 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Oralis aprepitant-kezelést nem igényel.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Feloldást és hígítást követően: 24 órán keresztül 25°C hőmérsékleten tárolható.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/437/003 1 x 1 injekciós üveg
EU/1/07/437/004 1 x 10 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

IVEMEND 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG 150 mg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

IVEMEND 150 mg por oldatos infúzióhoz
foszaprepitant
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

IVEMEND 150 mg por oldatos infúzióhoz foszaprepitant

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az IVEMEND és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az IVEMEND alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az IVEMEND-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az IVEMEND-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az IVEMEND és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az IVEMEND hatóanyaga a foszaprepitant, amely aprepitanntá alakul az Ön szervezetében. A gyógyszer a „neurokinin 1 (NK₁) receptor antagonisták”-nak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. Az agy egyik meghatározott területe szabályozza a hányingert és a hányást. Az IVEMEND blokkolja az erre a területre küldött jelzéseket, így csökkentve a hányingert és a hányást. Az IVEMEND-et felnőtteknél, serdülőknél és legalább 6 hónapos gyermekeknél **más gyógyszerekkel együttesen** az erősen vagy közepesen hányingerkeltő és hánytató kemoterápiás kezelés (daganatos betegség kezelése) okozta hányinger és hányás megelőzésére használják.

2. Tudnivalók az IVEMEND alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az IVEMEND-et

- ha allergiás a foszaprepitantra, az aprepitantra vagy a poliszorbát 80-ra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- pimozyd (pszichiátriai betegségek kezelésére használt szer), terfenadin és asztemizol (szénanátha és más allergiás állapotok kezelésére használt szerek), ciszaprid (emésztési problémák kezelésére használt szer) tartalmú gyógyszerekkel. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ilyen gyógyszereket szed, mert ebben az esetben módosítani kell a kezelést, mielőtt az IVEMEND-et alkalmazni kezdi.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az IVEMEND alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A gyógyszerrel történő kezelés előtt beszéljen kezelőorvosával, ha Ön májbetegségben szenved, mivel a máj fontos szerepet játszik a gyógyszer szervezetben történő lebontásában. Kezelőorvosának ezért lehet, hogy figyelemmel kell kísérnie az Ön mája állapotát.

Gyermekek és serdülők

Ne adja az IVEMEND-et 6 hónaposnál fiatalabb vagy 6 kg-nál alacsonyabb súlyú gyermekeknek, mert azt ebben a betegcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és az IVEMEND

Az IVEMEND mind a kezelés alatt, mind azt követően befolyásolhatja más gyógyszerek hatását. Vannak gyógyszerek, amelyeket nem szabad IVEMEND-del együtt alkalmazni (pl. pimozid, terfenadin, asztemizol, ciszaprid), illetve vannak olyanok, amelyeknek az adagját módosítani kell (lásd „Ne alkalmazza az IVEMEND-et”).

Az IVEMEND vagy más gyógyszerek hatását befolyásolhatja, amennyiben az IVEMEND-et a következő gyógyszerek bármelyikével együtt alkalmazza. Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- elképzelhető, hogy a fogamzásgátló gyógyszerek, köztük tartozhatnak a fogamzásgátló tabletták, bőrön át alkalmazandó tapaszok, implantátumok és bizonyos méhen belüli fogamzásgátló eszközök (IUD-k), amelyekből hormon szabadul fel, az IVEMEND szedésekor nem hatnak ugyanolyan jól. Más típusú vagy kiegészítő nem hormonális fogamzásgátló eljárást kell alkalmazni az IVEMEND-kezelés során és az azt követő 2 hónapban.
- ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz, everolimusz (immunszuppresszánsok),
- alfentanil, fentanil (fájdalomcsillapítók),
- kinidin (aritmia kezelésére szolgál),
- irinotekán, etopozid, vinorelbin, ifoszfamid (daganatos megbetegedés kezelésére szolgáló gyógyszerek),
- ergot alkaloid-származékokat tartalmazó gyógyszerek, mint például ergotamin, és diergotamin (migrén kezelésére használatosak),
- warfarin, acenokumarol (véralvadásgátlók, vérkép ellenőrzése szükséges lehet),
- rifampicin, klaritromicin, telitromicin (fertőzőes megbetegedések kezelésére szolgáló antibiotikumok),
- fenitoin (görcsrohamok kezelésére alkalmazott szer),
- karbamazepin (depresszió és epilepszia kezelésére használatos),
- midazolám, triazolám, fenobarbitál (nyugtatóként vagy alatóként használatos gyógyszerek)
- közönséges orbáncfű (depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény-készítmény),
- proteáz inhibitorok (HIV-fertőzés kezelésére használatos),
- ketokonazol kivéve sampon (a Cushing-kór kezelésére használatos – amikor a szervezet túl sok kortizolt termel),
- itrakonazol, vorikonazol, pozakonazol (gombaellenes-szerek),
- nefazodon (depresszió kezelésére használatos),
- diltiazem (vérnyomáscsökkentő gyógyszer),
- kortikoszteroidok (mint például: a dexametazon),
- szorongáscsökkentő gyógyszerek (mint például: az alprazolám),
- tolbutamid (cukorbetegség kezelésére használt szer).

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről vagy gyógynövény-készítményekről.

Terhesség és szoptatás

Ezt a gyógyszert terhesség ideje alatt csak nagyon indokolt esetben szabad alkalmazni. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Fogamzásgátlásra vonatkozó információért lásd „Egyéb gyógyszerek és az IVEMEND”.

Nem ismert, hogy az IVEMEND kiválasztódik-e az emberi anyatejbe; ezért a gyógyszerrel történő kezelés alatt a szoptatás nem ajánlott. Fontos, hogy a kezelés előtt tudassa kezelőorvosával, ha szoptat, vagy azt tervezi.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Számításba kell venni, hogy néhány ember szédül és álmos lesz az IVEMEND alkalmazását követően. Ha Ön szédül vagy álmos lesz, kerülje a gépjárművezetést és a gépek kezelését a gyógyszer alkalmazását követően (lásd „Lehetséges mellékhatások”).

Az IVEMEND nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni az IVEMEND-et?

Felnőtteknél (18 évesek és idősebbek) az IVEMEND ajánlott adagja 150 mg foszaprepitant, melyet az 1. napon (a kemoterápia napján) kell beadni.

Gyermekeknél és serdülőknél (6 hónapostól a betöltött 18 éves korig) az IVEMEND ajánlott adagja függ a beteg életkorától és testsúlyától. A kemoterápiás kezeléstől függően az IVEMEND adásának két módja van:

Az IVEMEND-et csak az 1. napon kapja a beteg (egynapos kemoterápia)

Az IVEMEND-et az 1., 2. és 3. napon kapja a beteg (egy- vagy többnapos kemoterápia)

- Az IVEMEND helyett az aprepitant szájon át alkalmazandó gyógyszerformáit is előírhatja az orvos a 2. és 3. napra.

A port fel kell oldani és hígítani alkalmazás előtt. Az oldatos infúziót felnőtteknél 30 perccel a kemoterápiás kezelés megkezdése előtt vagy gyermekeknél és serdülőknél 60-90 perccel a kemoterápiás kezelés megkezdése előtt intravénás infúzióban egy egészségügyi szakember, orvos vagy nővér adja be. Kezelőorvosa megkérheti Önt arra, hogy egyéb gyógyszereket szedjen a hányinger és hányás megelőzésére, ide értve egy kortikoszteroidot (például dexametazont) és egy „5HT₃” antagonistát (például ondanszetront). Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha bizonytalan.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal hagyja abba az IVEMEND alkalmazását és keresse fel kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyikét tapasztalja. Ezek a mellékhatások súlyosak lehetnek, és sürgős orvosi kezelést igényelhetnek:

- csalánkiütés, kiütések, viszketés, légzési vagy nyelési nehézségek vagy súlyos vérnyomáscsökkenés (gyakoriság nem ismert, a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg); ezek egy súlyos allergiás reakció jelei.
- Az infúzió helyén vagy annak közelében kialakuló reakciók. A legsúlyosabb, infúzió helyén kialakuló reakciók olyan típusú kemoterápiás gyógyszernél fordultak elő, amely égésszerű elváltozást és hólyagosodást okozhat a bőrön, amelynek mellékhatásai lehetnek a fájdalom, a duzzanat és a kivörösödés. A bőrszövet elhalása (nekrózis) fordult elő néhány olyan személynél, akik ezt a fajta kemoterápiás gyógyszert kapták.

A további, jelentett mellékhatások alább kerülnek felsorolásra.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- székrekedés, emésztési zavar,
- fejfájás,
- fáradtság,
- étvágytalanság,
- csuklás,
- emelkedett májenzim értékek a vérben.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- szédülés, álmoság,
- akne, kiütés,
- szorongás,
- bőfőgés, hányinger, hányás, gyomorégés, gyomorfájdalom, szájszárazság, bélgázosság,
- fokozódó fájdalom vagy égő érzés vizeletürítés közben
- gyengeség, általános rossz közérzet,
- az arc/bőr kipirulása, hóhullám,
- gyors vagy szabálytalan szívverés, emelkedett vérnyomás,
- láz, melyet a fertőzés kockázatának növekedése kísér, vörösvértestszám csökkenése,
- fájdalom az infúzió beadásának helyén, bőrvörösség az infúzió beadásának helyén, viszketés az infúzió beadásának helyén, vénagyulladás az infúzió beadásának helyén.

Ritka mellékhatások (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- gondolkodási zavarok, általános erőtlenység, ízérzékelési zavarok,
- a bőr érzékenysége a napfényre, erős izzadás, zsíros bőr, sebek a bőrön, viszkető kiütés, Stevens–Johnson-szindróma/toxikus epidermális nekrolízis (ritka, súlyos bőrreakció),
- eufória (rendkívüli boldogság érzése), tájékozódási zavar,
- bakteriális fertőzés, gombás fertőzés,
- súlyos székrekedés, gyomorfekély, a vékony- és vastagbél gyulladása, fekélyek a szájüregben, puffadás,
- gyakori vizelés, a normálisnál nagyobb mennyiségű vizelet ürítése, cukor vagy vér jelenléte a vizeletben,
- kellemetlen érzés a mellkasban, vizenyő, a járás megváltozása,
- köhögés, a hátsó garatfalon lecsurgó nyák, torok-irritáció, tüsszögés, torokfájás,
- szemváladékozás és -viszketés,
- fülsengés,
- izomgörcsök, izomgyengeség,
- kínzó szomjúság,
- lassú szívverés, szív- és érrendszeri betegség,
- fehérvérsejtszám csökkenése, alacsony nátriumszint a vérben,
- az infúzió beadási helyén kialakuló kemény terület.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az IVEMEND-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. Az első két szám a hónapot, a második négy szám az évet jelzi.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

A feloldott és hígított oldat 24 órán keresztül stabil 25 °C hőmérsékleten.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az IVEMEND?

- A készítmény hatóanyaga a foszaprepitant. Minden injekciós üveg 150 mg foszaprepitantnak megfelelő foszaprepitant-dimeglumint tartalmaz. Elkészítés és hígítás után 1 ml oldat 1 mg foszaprepitantot tartalmaz (1 mg/ml).
- Egyéb összetevők: nátrium-edetát (E386), poliszorbát 80 (E433), vízmentes laktóz, nátrium-hidroxid (E524) (pH beállításra) és/vagy hígított sósav (E507) (pH beállításra).

Milyen az IVEMEND külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az IVEMEND egy fehér vagy törtfehér por, amelyből oldatos infúzió készíthető.

A por egy átlátszó injekciós üvegben van, amelynek gumidugó és alumíniumkupak van a tetején, szürke lepattintható kupakkal.

Minden injekciós üveg 150 mg foszaprepitantot tartalmaz. Kiszereles: 1 db vagy 10 db injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőéhez:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Használati útmutató az IIVEMEND 150 mg feloldásához és hígításához:

1. 5 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot kell az injekciós üvegbe fecskendezni. Biztosítani kell, hogy a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldat a habzás megelőzésének érdekében az injekciós üveg fala mellett kerüljön befecskendezésre. Az injekciós üveget óvatosan meg kell forgatni. Nem szabad rázni és a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot erősen belövellni az injekciós üvegbe.
2. **145 ml** 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot kell előkészíteni egy infúziós zsákban (pl. 105 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot kiszívva egy 250 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot tartalmazó infúziós zsákból).
3. Az injekciós üvegből a teljes mennyiséget fel kell szívni és a 145 ml 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid injekcióhoz való oldatot tartalmazó infúziós tasakhoz kell adni, **melynek teljes térfogata 150 ml és végleges koncentrációja 1 mg/ml lesz**. Az infúziós zsákot 2-3 alkalommal óvatosan meg kell forgatni (lásd „Hogyan kell alkalmazni az IIVEMEND-et?”).
4. Az ajánlott adag alapján határozza meg az elkészített infúziós zsákból beadandó mennyiséget (lásd alkalmazási előírás, 4.2 pont).

Felnőttek

Az elkészített infúziós zsák teljes tartalmát (150 ml) be kell adni.

Gyermekek és serdülők

12 éves és idősebb betegeknél a beadandó mennyiséget az alábbiak szerint kell kiszámolni:

- A beadandó mennyiség (ml) megegyezik az ajánlott adaggal (mg)

6 hónapostól kevesebb mint 12 éves betegeknél a beadandó mennyiséget az alábbiak szerint kell kiszámolni:

- A beadandó mennyiség (ml) = ajánlott adag (mg/ttkg) × testtömeg (ttkg)
 - **Megjegyzés: Ne lépje túl a maximális adagokat (lásd alkalmazási előírás, 4.2 pont).**

5. Amennyiben szükséges, a 150 ml-nél kisebb mennyiségek esetén a kiszámolt mennyiséget az infúzió beadása előtt át lehet tölteni egy megfelelő méretű zsákba vagy fecskendőbe.

Az elkészített és hígított végső oldat 24 órán keresztül stabil 25°C hőmérsékleten.

Beadás előtt a parenterális készítményeket vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy nem tartalmaznak-e lebegő részecskéket, illetve nem színeződtek-e el, ha azt az oldat és a tartály lehetővé teszi.

Az elkészített oldat külleme megegyezik az oldószer küllemével.

A fel nem használt oldatot és hulladékot ki kell dobni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Ezt a gyógyszert tilos olyan oldatokkal feloldani vagy keverni, amelyekkel a fizikai és kémiai kompatibilitás nem megállapított (lásd alkalmazási előírás, 6.2 pont).