

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IVEMEND 150 mg milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra fosaprepitanto dimeglumino kiekis, ekvivalentiškas 150 mg fosaprepitanto, kuris atitinka 130,5 mg aprepitanto. Ištirpinus ir praskiedus 1 ml tirpalo yra 1 mg fosaprepitanto (1 mg/ml) (žr. 6.6 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui.
Balti arba beveik balti amorfiniai milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pykinimo ir vėmimo, susijusių su labai arba vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija, profilaktika suaugusiesiems ir 6 mėnesių bei vyresniems vaikams.

IVEMEND 150 mg yra sudėtinio gydymo dalis (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė yra 150 mg sulašinti pirmąją dieną 20-30 minučių trukmės infuzija, ją pradėdant maždaug 30 minučių prieš chemoterapiją (žr. 6.6 skyrių). IVEMEND turi būti skiriamas kartu su kortikosteroidais ir 5-HT₃ antagonistais, kaip rekomenduojama lentelėje žemiau.

Susijusio su emetogeniška vėžio chemoterapija pykinimo ir vėmimo profilaktikai rekomenduojamos tokios schemos.

1 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas pykinimo ir vėmimo, susijusių su labai emetogeniškais chemoterapijos schemomis, profilaktikai suaugusiesiems

	1-oji diena	2-oji diena	3-ioji diena	4-oji diena
IVEMEND	150 mg į veną	neskiriama	neskiriama	neskiriama
Deksametazonas	12 mg vartoti per burną	8 mg vartoti per burną	po 8 mg vartoti per burną du kartus per parą	po 8 mg vartoti per burną du kartus per parą
5-HT ₃ antagonistas	Įprasta 5-HT ₃ antagonistų dozė. Informaciją apie tinkamą dozavimą žiūrėkite pasirinkto 5-HT ₃ antagonisto „Preparato charakteristikų santraukoje“	neskiriama	neskiriama	neskiriama

Deksametazonas turi būti skiriamas 30 minučių prieš chemoterapiją 1-ąją dieną ir rytą 2–4-ąją dienomis. Be to, deksametazonas turi būti skiriamas 3-osios ir 4-osios dienų vakarais. Deksametazono dozė paskaičiuojama atsižvelgiant į veikliosios medžiagos sąveikas.

2 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas pykinimo ir vėmimo, susijusių su vidutiniškai emetogeniškomis chemoterapijos schemomis, profilaktikai suaugusiesiems

	1-oji diena
IVEMEND	150 mg į veną
Deksametazonas	12 mg vartoti per burną
5-HT ₃ antagonistas	Įprasta 5-HT ₃ antagonistų dozė. Informaciją apie tinkamą dozavimą žiūrėkite pasirinkto 5-HT ₃ antagonisto „Preparato charakteristikų santraukoje“

Deksametazonas turi būti 1-ąją dieną skiriamas 30 minučių prieš chemoterapiją. Deksametazono dozė paskaičiuojama atsižvelgiant į veikliosios medžiagos sąveikas.

Vaikų populiacija

6 mėnesių ir vyresniems vaikams, sveriantiems bent 6 kg

3 lentelėje pateikiamas rekomenduojamas IVEMEND, vartojamo kartu su 5-HT₃ antagonistu ir su kortikosteroidu arba be jo, dozavimas siekiant išvengti pykinimo ir vėmimo, susijusių su vienos ar kelių dienų labai emetogeniškos chemoterapijos (LEC) arba vidutiniškai emetogeniškos chemoterapijos (VEC) schemomis. Vienos dienos chemoterapijos schemoms priskiriamos tokios schemas, kai LEC arba VEC taikoma tik vieną dieną. Kelių dienų chemoterapijos schemoms priskiriamos tokios schemas, kai LEC arba VEC taikoma 2 dienas arba ilgiau.

Alternatyvus dozavimas, galimas taikant vienos dienos chemoterapijos schemas, pateikiamas 4 lentelėje.

Dozavimas taikant vienos ir kelių dienų chemoterapijos schemas

Vaikams, kuriems taikomos vienos ar kelių dienų LEC arba VEC schemas, IVEMEND infuzuojama per kateterį į centrinę veną pirmą, antrą ir trečią dienomis. Antrą ir trečią dienomis vietoje IVEMEND galima vartoti EMEND kapsules arba EMEND geriamąją suspensiją kaip nurodyta 3 lentelėje. Kaip tinkamai dozuoti, žr. EMEND kapsulių arba EMEND geriamosios suspensijos preparato charakteristikų santrauką (PCS).

3 lentelė. Rekomenduojamas dozavimas pykinimo ir vėmimo, susijusių su vienos ar kelių dienų LEC arba VEC dozavimo schemomis, profilaktikai vaikams

	Populiacija	Pirma diena	Antra diena	Trečia diena
IVEMEND*	12 metų ir vyresni vaikai	115 mg į veną	80 mg į veną ARBA 80 mg per burną (EMEND kapsulės)	80 mg į veną ARBA 80 mg per burną (EMEND kapsulės)
	Vaikai nuo 6 mėn. iki < 12 metų, sveriantys bent 6 kg	3 mg/kg į veną Didžiausia dozė – 115 mg	2 mg/kg į veną ARBA 2 mg/kg per burną (EMEND geriamoji suspensija) Didžiausia dozė – 80 mg	2 mg/kg į veną ARBA 2 mg/kg per burną (EMEND geriamoji suspensija) Didžiausia dozė – 80 mg
Deksametazonas**	Visi vaikai	Jeigu kartu vartojamas kortikosteroidas (pvz., deksametazonas), tai nuo pirmos iki ketvirtos dienos skiriama 50 % rekomenduojamos jo dozės.		
5-HT ₃ antagonistas	Visi vaikai	Rekomenduojamą dozavimą žr. pasirinkto 5-HT ₃ antagonisto informaciniuose dokumentuose.		

* 12 metų ir vyresniems vaikams IVEMEND suleidžiamas į veną per 30 min., infuziją baigiant likus maždaug 30 min. iki chemoterapijos pradžios. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams IVEMEND suleidžiamas į veną per 60 min., infuziją baigiant likus maždaug 30 min. iki chemoterapijos pradžios.

** **Deksametazoną** reikia vartoti pirmą dieną likus 30 min. iki chemoterapijos.

Alternatyvus dozavimas taikant chemoterapiją vienos dienos schemomis

Vaikams, kuriems taikoma vienos dienos LEC arba VEC, IVEMEND galima infuzuoti pirmą dieną per kateterį į centrinę į veną.

4 lentelė. Alternatyvus dozavimas pykinimo ir vėmimo, susijusių su vienos dienos LEC arba VEC schemomis, profilaktikai vaikams

	Populiacija	Pirma diena
IVEMEND*	12 metų ir vyresni vaikai	150 mg į veną
	Vaikai nuo 2 iki < 12 metų	4 mg/kg į veną Didžiausia dozė – 150 mg
	Vaikai nuo 6 mėn. iki < 2 metų, sveriantys bent 6 kg	5 mg/kg į veną Didžiausia dozė – 150 mg
Deksametazonas**	Visi vaikai	Jeigu kartu vartojamas kortikosteroidas (pvz., deksametazonas), tai pirmą ir antrą dienomis skiriama 50 % rekomenduojamos jo dozės
5-HT ₃ antagonistas	Visi vaikai	Rekomenduojamą dozavimą žr. pasirinkto 5-HT ₃ antagonisto informaciniuose dokumentuose

* 12 metų ir vyresniems vaikams IVEMEND suleidžiamas į veną per 30 min., infuziją baigiant likus maždaug 30 min. iki chemoterapijos pradžios. Jaunesniems kaip 12 metų vaikams IVEMEND suleidžiamas į veną per 60 min., infuziją baigiant likus maždaug 30 min. iki chemoterapijos pradžios.

** **Deksametazoną** reikia vartoti pirmą dieną likus 30 min. iki chemoterapijos.

IVEMEND saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 mėn. kūdikiams neištirti. Duomenų nėra.

Bendroji informacija

Duomenų apie derinio su kitais kortikosteroidais ir 5-HT₃ antagonistais veiksmingumą yra mažai. Daugiau informacijos apie vartojimą kartu su kortikosteroidais pateikta 4.5 skyriuje.

Kartu skirdami 5-HT₃ antagonistų, vadovaukitės jų preparato charakteristikų santraukomis.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Lytis

Dėl lyties dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu ar sergantiems terminaliniu inkstų nepakankamumu ir kuriems yra atliekama hemodializė, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Yra mažai duomenų apie asmenis, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir nėra duomenų apie tuos, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Tokiems pacientams IVEMEND skirti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

IVEMEND 150 mg reikia leisti į veną ir draudžiama švirkšti į raumenis arba po oda. Suaugusiesiems geriausia į veną leisti infuzijos būdu per 20-30 min. 6 mėnesių ir vyresniems vaikams rekomenduojama leisti infuzijos būdu per kateterį į centrinę į veną (12 metų ir vyresniems vaikams – per 30 min., jaunesniems kaip 12 metų vaikams – per 60 min.) (žr. 6.6 skyrių). IVEMEND negalima sušvirkšti boliusu arba nepraskiedus.

Nurodymai, kaip šį vaistinį preparatą prieš vartojimą ištirpinti ir praskiesti, pateikti 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, polisorbatai 80 arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su pimozidu, terfenadinu, astemizoliu ar cizapridu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Yra mažai duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir nėra duomenų apie tuos, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. IVEMEND šiems asmenims reikia skirti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

CYP3A4 sąveikos

IVEMEND reikia atsargiai skirti pacientams, kartu vartojantiems veikliųjų medžiagų, metabolizuojamų pirmiausia CYP3A4 ir su siaura terapine platuma, tokių kaip ciklosporinas, takrolimas, sirolimas, everolimas, alfentanilis, skalsių alkaloidų dariniai, fentanilis ir chinidinas (žr. 4.5 skyrių). Be to, reikia ypač atsargiai kartu vartoti irinotekano, nes toks derinys gali padidinti toksiškumą.

Vartojimas kartu su varfarinu (CYP2C9 substratu)

Pacientams, ilgai vartojantiems varfariną, reikia kruopščiai tirti tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *International Normalised Ratio* (INR)) 14 dienų po fosaprepitanto vartojimo (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su hormoniniais kontraceptikais

Vartojant fosaprepitantą ir 28 dienas po jo vartojimo gali sumažėti hormoninių kontraceptikų efektyvumas. Vartojant fosaprepitantą ir 2 mėnesius po jo vartojimo reikia taikyti alternatyvias nehormonines papildomas kontracepcijos priemones (žr. 4.5 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Fosaprepitanto infuzijos metu arba greitai metu po jos buvo pranešta apie ūmias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant veido ir kaklo paraudimą, eritemą, dusulį ir anafilaksiją / anafilaksinį šoką. Šios padidėjusio jautrumo reakcijos paprastai pasibaigė nutraukus infuziją ir paskyrus atitinkamą gydymą. Nerekomenduojama atnaujinti infuziją pacientams, kuriems pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos.

Vartojimo ir infuzijos vietos reakcijos

Vartojant IVEMEND, užfiksuota reakcijų infuzijos vietoje (žr. 4.8 skyrių). Dauguma stipriai išreikštų reakcijų infuzijos vietoje, įskaitant tromboflebitą ir vaskulitą, užfiksuota kartu taikant chemoterapiją vezikiantais (pvz., antraciklinų pagrindu), ypač kai įvykdavo ekstravazaciją. Kai kuriems pacientams, kuriems kartu taikyta chemoterapija vezikiantais, taip pat užfiksuota nekrozė. Suleidus didesnių dozių ir kartu nevartojant vezikiantų, pastebėta nedidelių trombozių injekcijų vietose.

IVEMEND draudžiama švirkšti boliusu, visada naudoti tik atskiestą ir lėtai leisti į veną infuzijos būdu (žr. 4.2 skyrių). IVEMEND draudžiama leisti į raumenis arba po oda (žr. 5.3 skyrių). Atsiradus vietinio sudirginimo požymių ar simptomų, injekcija ar infuzija turėtų būti nutraukta ir pakartota kitoje venoje.

Natris

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Suleidus į veną fosaprepitantas sparčiai paverčiamas aprepitantu.

Vienkartinė 150 mg fosaprepitanto dozė yra silpnas CYP3A4 inhibitorius. Dėl sąveikos tarp geriamojo aprepitanto ir digoksino stokos, neatrodo, kad fosaprepitantas sąveikautų su P-glikoproteino pernešėju. Nesitikima, kad fosaprepitantas sukeltų mažesnę ar didesnę CYP2C9, CYP3A4 indukciją bei gliukuronidaciją, kurią sąlygoja geriamojo aprepitanto vartojimas. Duomenų apie poveikį CYP2C8 ir CYP2C19 yra nedaug.

Suleidus fosaprepitanto į veną, tikėtina sąveika su kitais vaistiniais preparatais, kurių veikliosios medžiagos sąveikauja su per burną vartojamu aprepitantu. Vartojant fosaprepitanto kelių dienų schemomis, sąveikos tikimybė neturėtų būti didesnė negu vartojant aprepitanto per burną. Dėl to IVEMEND vartojimo kartu su kitais vaistiniais preparatais rekomendacijos vaikams yra pagrįstos su suaugusiaisiais atliktų fosaprepitanto ir aprepitanto tyrimų duomenimis. Vartojant sudėtingas IVEMEND ir EMEND schemas, žr. EMEND kapsulių arba EMEND geriamosios suspensijos Preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.5 skyrių.

Toliau pateikiama informacija gauta atlikus geriamojo aprepitanto tyrimus bei vienos fosaprepitanto dozės į veną vartojimo kartu su deksametazonu, midazolamu ar diltiazemu, tyrimus.

Fosaprepitanto poveikis kitų veikliųjų medžiagų farmakokinetikai

CYP3A4 slopinimas

Vienkartinė 150 mg fosaprepitanto dozė, kaip silpnas CYP3A4 inhibitorius, gali laikinai padidinti kartu vartojamų geriamųjų veikliųjų medžiagų, metabolizuojamų CYP3A4, koncentraciją plazmoje. 1-ąją ir 2-ąją dienomis geriamųjų CYP3A4 substratų, pavartojus kartu vienkartinę 150 mg fosaprepitanto dozę, bendroji ekspozicija gali padidėti iki 2 kartų. Fosaprepitanto griežtai draudžiama vartoti kartu su pimozidu, terfenadinu, astemizoliu ar cizapridu. Dėl to, kad fosaprepitantas slopina CYP3A4, gali padidėti šių veikliųjų medžiagų koncentracija plazmoje ir gali atsirasti sunkių ar gyvybei grėsmingų nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.3 skyrių). Būtina laikytis atsargumo priemonių, kai kartu vartojamas fosaprepitantas ir veikliosios medžiagos, metabolizuojamos pirmiausia CYP3A4 ir su

siaura terapine platuma, tokios kaip ciklosporinas, takrolimas, sirolimas, everolimas, alfentanilis, diergotaminas, ergotaminas, fentanilis ir chinidinas (žr. 4.4 skyrių).

Kortikosteroidai

Deksametazonas. Kartu vartojant fosaprepitantą, geriamąją deksametazono dozę reikia sumažinti maždaug 50 % (žr. 4.2 skyrių). 1-ąją dieną į veną pavartota vienkartinė fosaprepitanto 150 mg dozė padidino CYP3A4 substrato deksametazono $AUC_{0-24val}$ 100 % 1-ąją dieną, 86 % 2-ąją dieną ir 18 % 3-ąją dieną, kai geriamasis deksametazonas buvo skiriamas visas tris dienas po 8 mg.

Chemoterapiniai vaistiniai preparatai

Fosaprepitanto 150 mg ir chemoterapinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimai neatlikti; tačiau remiantis geriamojo aprepitanto bei docetakselio ir vinorelbino sąveikos tyrimais, IVEMEND 150 mg su į veną vartojamais docetakseliu ir vinorelbinu kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima. Sąveikos su geriamaisiais chemoterapiniais vaistais, kuriuos pirmiausia ar iš dalies metabolizuoja CYP3A4 (pvz., etopozidu, vinorelbinu) negalima atmesti. Patartina laikytis atsargumo priemonių ir papildomai stebėti pacientus, vartojančius vaistinius preparatus, kuriuos pirmiausia ar iš dalies metabolizuoja CYP3A4 (žr. 4.4 skyrių). Vartojant aprepitantą jam jau esant rinkoje kartu su ifosfamidu, yra pastebėti toksinio poveikio nervų sistemai reiškiniai, kurie gali būti nepageidaujama reakcija į ifosfamidą.

Imunosupresantai

Pavartojus vienkartinę fosaprepitanto 150 mg dozę tikimasi praeinančio vidutinio imunosupresantų, metabolizuojamų CYP3A4 (pvz., ciklosporino, takrolimo, everolimo ir sirolimo) ekspozicijos padidėjimo dvi paras ir po jo einančio nedidelio sumažėjimo. Turint omenyje trumpą ekspozicijos padidėjimą, remiantis terapinės dozės stebėseną IVEMEND skyrimo dieną ir kitą dieną imunosupresantų dozės mažinti nerekomenduojama.

Midazolamas

Fosaprepitanto vienkartinė 150 mg dozė į veną 1-ąją dieną, skiriant 1-ąją ir 4-ąją dienomis kartu vienkartinės 2 mg midazolamo dozės, padidino 1-ąją dieną midazolamo $AUC_{0-\infty}$ 77 %, o 4-ąją dieną poveikio neturėjo. Fosaprepitanto vienkartinė 150 mg dozė pavartota į veną 1-ąją dieną yra silpnas CYP3A4 inhibitorius, tuo tarpu CYP3A4 slopinimo ar indukcijos 4-ąją dieną įrodymų nepastebėta.

Reikia turėti omenyje galimus padidėjusios midazolamo ar kitų benzodiazepinų, metabolizuojamų CYP3A4 (alprazolamo, triazolamo), koncentracijos plazmoje poveikius, kai šie vaistiniai preparatai skiriami kartu su IVEMEND.

Diltiazemas

Fosaprepitanto 150 mg ir diltiazemo sąveikos tyrimai neatlikti, tačiau reikia turėti omenyje šį 100 mg fosaprepitanto dozės tyrimą, kai IVEMEND 150 mg skiriamas kartu su diltiazemu. Pacientams, kurie serga lengva arba vidutinio sunkumo hipertenzija, paskyrus ilgesnę kaip 15 min 100 mg fosaprepitanto infuziją ir 120 mg diltiazemo 3 kartus per parą, diltiazemo AUC padidėjo 1,4 karto ir nedaug, bet kliniškai reikšmingai sumažėjo kraujospūdis. Širdies susitraukimų dažnis arba PR intervalas kliniškai reikšmingai nepasikeitė.

Indukcija

Sąveikos su midazolamu tyrimo metu 1-ąją ir 4-ąją dienomis fosaprepitanto 150 mg vienkartinė dozė CYP3A4 neindukavo. Nesitikima, kad IVEMEND galėtų sąlygoti didesnę ar mažesnę CYP2C9 ar CYP3A4 indukciją ir gliukuronidaciją, lyginant su sąlygota 3 dienų trukmės geriamojo aprepitanto vartojimo, kuomet šis sukėlė praeinančią indukciją, kurios didžiausias poveikis buvo pastebėtas praėjus 6-8 dienoms po pirmosios dozės. Trijų dienų geriamojo aprepitanto vartojimo režimas sąlygojo CYP2C9 substratų AUC sumažėjimą maždaug 30 - 35 % ir etinilestradiolio koncentracijos sumažėjimą iki 64 %. Duomenų apie poveikius CYP2C8 ir CYP2C19 yra nedaug. Varfariną, acenokumarolį, tolbutamidą, fenitoiną ir kitas veikliąsias medžiagas, žinomai metabolizuojamas CYP2C9, kartu su IVEMEND reikia skirti atsargiai.

Varfarinas

Nuolat varfarino vartojantiems pacientams gydymo metu ir 14 dienų po IVEMEND vartojimo chemoterapijos sukeltam pykinimo ir vėmimo profilaktikai reikia atidžiai stebėti protrombino laiką (INR) (žr. 4.4 skyrių).

Hormoniniai kontraceptikai

Vartojant fosaprepitantą ir 28 dienas po jo vartojimo gali sumažėti hormoninių kontraceptikų veiksmingumas. Vartojant fosaprepitantą bei 2 mėnesius po jo vartojimo reikia taikyti alternatyvią nehormoninę papildomą kontracepciją.

5-HT₃ antagonistai

Fosaprepitanto 150 mg ir 5-HT₃ antagonistų sąveikos tyrimai neatlikti, tačiau klinikinių sąveikos tyrimų metu geriamasis aprepitantas kliniškai reikšmingai neveikė ondansetrono, granisetrono arba hidrodolasetrono (dolasetrono veiklaus metabolito) farmakokinetikos. Taigi, kartu vartojamų IVEMEND 150 mg ir 5-HT₃ antagonistų sąveikos įrodymų nėra.

Kitų vaistinių preparatų poveikis aprepitanto, susidarančio vartojant fosaprepitanto 150 mg dozę, farmakokinetikai

Fosaprepitantą vartoti kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios slopina CYP3A4 aktyvumą (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, nefazodonu ir proteazių inhibitoriais), nes toks derinys, tikėtina, gali keletą kartų padidinti aprepitanto koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių). Ketokonazolas geriamojo aprepitanto galutinį pusinės eliminacijos laikotarpį pailgino maždaug tris kartus.

Reikia vengti fosaprepitantą vartoti kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios stipriai indukuoja CYP3A4 aktyvumą (pvz., rifampicinu, fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu), nes toks derinys galėtų sumažinti aprepitanto koncentraciją plazmoje ir veiksmingumą. Nerekomenduojama fosaprepitanto vartoti kartu su augaliniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*). Rifampicinas sutrumpino geriamojo aprepitanto pusinės eliminacijos laikotarpio vidurkį 68 %.

Diltiazemas

Fosaprepitanto 150 mg ir diltiazemo sąveikos tyrimai neatlikti, tačiau reikia turėti omenyje šį 100 mg fosaprepitanto dozės tyrimą, kai IVEMEND 150 mg skiriamas kartu su diltiazemu. 15 minučių trukmės 100 mg fosaprepitanto infuziją vartojant kartu su po 120 mg diltiazemo 3 kartus per parą, aprepitanto AUC padidėjo 1,5 karto. Manoma, kad šis poveikis kliniškai nereikšmingas.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Fosaprepitanto ar geriamojo aprepitanto vartojimo metu ir 28 dienas po jo vartojimo hormoninių kontraceptikų veiksmingumas gali būti sumažėjęs. Vartojant fosaprepitantą ar geriamąjį aprepitantą ir 2 mėnesius po paskutiniosios aprepitanto dozės reikia taikyti alternatyvias nehormonines papildomas kontracepcijos priemones (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Nėštumas

Klinikinių duomenų, kaip fosaprepitantas ir aprepitantas veikia nėštumą, nėra. Fosaprepitanto ir aprepitanto galimas toksinis poveikis reprodukcijai nėra pakankamai apibūdintas, nes, tiriant gyvūnus, nebuvo pasiekta didesnė ekspozicija negu gydomoji ekspozicija žmonėms. Šie tyrimai tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ir postnatalinei raidai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma galima neurokinų reguliacijos pokyčių poveikio rizika reprodukcijai. IVEMEND neturėtų būti skiriamas nėščiosioms, nebent tai neišvengiama.

Žindymas

Tiek ir paskyrus fosaprepitantą į veną, tiek ir geriamąjį aprepitantą, laktacijos laikotarpiu aprepitanto išsiskiria į žiurkių pieną. Nežinoma, ar aprepitanto išsiskiria į moters pieną, todėl vartojant IVEMEND žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Fosaprepitanto ir aprepitanto galimas toksinis poveikis vaisingumui nėra pakankamai apibūdintas, nes, tiriant gyvūnus, nebuvo pasiekta didesnė ekspozicija negu gydomoji žmonių ekspozicija. Šie vaisingumo tyrimai tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio reprodukcinei elgsenai, vaisingumui, embriono/vaisiaus vystymuisi arba spermatozoidų skaičiui ar judrumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

IVEMEND gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pavartojus IVEMEND gali pasireikšti galvos svaigimas ir nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu įvairias fosaprepitanto farmacinės formas iš viso vartojo 2 687 suaugusieji, tarp kurių buvo 371 sveikas tiriamasis asmuo ir 2 084 pacientai, bei 299 vaikai ir paaugliai, kuriems chemoterapija sukėlė pykinimą ir vėmimą (ChSPV). Kadangi fosaprepitantas yra paverčiamas aprepitantu, nepageidaujamos reakcijos, susijusios su aprepitantu, tikėtina, pasireikš ir fosaprepitantui. Aprepitanto saugumas įvertintas tiriant maždaug 6 500 suaugusiųjų bei 184 vaikus ir paauglius.

Per burną vartojamas aprepitantas

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos pacientams, kurie gavo LEC, ir dažniau pasireiškusių aprepitantu gydytiems suaugusiesiems negu vartojusiesiems standartinį gydymą, buvo žagsėjimas (4,6 % palyginti su 2,9 %), padidėjusi alaninaminotransferazės (ALT) koncentracija (2,8 % palyginti su 1,1 %), nevirškinimas (2,6 % palyginti su 2,0 %), vidurių užkietėjimas (2,4 % palyginti su 2,0 %), galvos skausmas (2,0 % palyginti su 1,8 %) ir sumažėjęs apetitas (2,0 % palyginti su 0,5 %). Dažniausia nepageidaujama reakcija pacientams, kurie gavo VEC ir dažniau pasireiškusi gydytiesiems aprepitantu negu vartojusiesiems standartinį gydymą, buvo nuovargis (1,4 % palyginti su 0,9 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios vaikams pasireiškė dažniau kartu su emetogeniška vėžio chemoterapija vartojant schemas su aprepitantu negu vartojant kontrolines schemas, buvo žagsulys (atitinkamai 3,3 % ir 0,0 %) bei paraudimas priplūdus kraujo (atitinkamai 1,1 % ir 0,0 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje – aprepitantas

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos bendrais LEC ir VEC klinikinių tyrimų duomenimis suaugusiesiems ir vaikams buvo dažnesnės geriant aprepitantą negu vartojant įprastinius vaistinius preparatus arba pasireiškė vaistinių preparatų pateikus į rinką.

Lentelėje nurodytos dažnio kategorijos yra pagrįstos suaugusiųjų tyrimais. Vaikų tyrimų metu nustatyti dažniai buvo tokie patys arba mažesni, išskyrus lentelėje nurodytus atvejus. Kai kurių retesnių suaugusiesiems pastebėtų NRV vaikų tyrimų metų neužfiksuota.

Dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$) ir labai retas ($< 1/10000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

5 lentelė. Aprepitanto nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	kandidozė, stafilokokinė infekcija	retas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	febrili neutropenija, anemija	nedažnas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Imuninės sistemos sutrikimai	padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksines reakcijas	dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	sumažėjęs apetitas	dažnas
	polidipsija	retas
Psichikos sutrikimai	nerimas	nedažnas
	sutrikusi orientacija, euforinė nuotaika	retas
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	dažnas
	galvos svaigimas, mieguistumas	nedažnas
	pažinimo funkcijos sutrikimas, letargija, disgeuzija	retas
Akių sutrikimai	konjunktyvitas	retas
Ausų ir labirintų sutrikimai	spengimas ausyse	retas
Širdies sutrikimai	palpitacijos	nedažnas
	bradikardija, širdies ir kraujagyslių sutrikimas	retas
Kraujagyslių sutrikimai	karščio pylimas ar paraudimas priplūdus kraujo	nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	žagsėjimas	dažnas
	burnos ir ryklės skausmas, čiaudulys, kosulys, varvanti nosis, gerklės sudirginimas	retas
Virškinimo trakto sutrikimai	vidurių užkietėjimas, dispepsija	dažnas
	atsirūgimas, pykinimas*, vėmimas*, gastroezofaginio reflukso liga, pilvo skausmas, burnos sausmė, dujų susikaupimas žarnyne	nedažnas
	dvylikapirštės žarnos opos prakiurimas, stomatitas, pilvo tempimas, kietos išmatos, neutropeninis kolitas	retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	išbėrimas, spuogai	nedažnas
	fotosensibilizacija, hiperhidrozė, riebaluota oda, odos pažeidimas, niežtintis išbėrimas, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė	retas
	niežulys, dilgėlinė	dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	raumenų silpnumas, raumenų spazmai	retas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	dizurija	nedažnas
	poliakiurija	retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	nuovargis	dažnas
	astenija, bendras negalavimas	nedažnas
	edema, diskomfortas krūtinėje, eisenos sutrikimas	retas
Tyrimai	padidėjusi ALT koncentracija	dažnas
	padidėjusi AST koncentracija, padidėjusi šarminės fosfatazės koncentracija kraujyje	nedažnas
	šlapime randami eritrocitai, hiponatremija, kūno svorio sumažėjimas, sumažėjęs neutrofilų skaičius, gliukozė šlapime, padidėjęs šlapimo kiekis	retas

*Pykinimas ir vėmimas per pirmąsias 5 paras po chemoterapijos buvo veiksmingumo rodikliai ir tik po to apie juos buvo pranešama kaip apie nepageidaujamas reakcijas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nepageidaujamų reakcijų pobūdis, vaistą vartojant suaugusiesiems klinikinių LEC ir VEC tyrimų metu kartotiniaisiais ciklais iki 6 papildomų chemoterapijos ciklų, buvo panašus į nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių per 1-ąjį ciklą, pobūdį.

Papildomame aktyviu vaistu kontroliuotame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 1 169 suaugę pacientai, vartojantys aprepitantą ir taikant LEC, nepageidaujamų reakcijų pobūdis bendrai buvo panašus į stebėtąjį kituose LEC tyrimuose su aprepitantu.

Tyrimai ne ChSPV indikacijai

Dažniau negu taikant gydymą ondansetronu, aprepitantu nuo pooperacinio pykinimo ir vėmimo (POPV) gydytiems suaugusiems pacientams pasitaikė šių nepageidaujamų reakcijų: viršutinės pilvo dalies skausmai, nenormalūs žarnų garsai, vidurių užkietėjimas*, dizartrijs, dusulys, hipestezija, nemiga, vyzdžių susiaurėjimas, pykinimas, jutimo sutrikimai, diskomfortas skrandyje, gresiantis žarnų nepraeinamumas*, regos aštrumo sumažėjimas, švokštimas.

* Pastebėta didesnes aprepitanto dozes vartojusiems pacientams.

Fosaprepitantas

Aktyviu preparatu kontroliuojamame klinikiniame tyrime, suaugusiems pacientams taikant LEC, saugumas buvo įvertintas 1 143 pacientams, taikant 1 dienos 150 mg IVEMEND gydymo schemą, ir palygintas su 1 169 pacientais, kuriems buvo taikyta 3 dienų aprepitanto gydymo schema. Be to, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu vertintas ir palygintas saugumas suaugusiems pacientams, kuriems buvo taikyta VEC (504 pacientams buvo leidžiama viena 150 mg IVEMEND dozė, o 497 pacientams buvo taikyta kontrolinė gydymo schema).

1 dieną į veną vartojamo vaistinio preparato schemos saugumo savybių pobūdis buvo patvirtintas atlikus bendrąją 3-jų veikliuoju preparatu kontroliuotų klinikinių tyrimų, kurių metu 139 vaikai ir paaugliai nuo 6 mėn. iki 17 metų gavo LEC arba VEC ir vieną IVEMEND dozę (tokią kaip 1 dienos IVEMEND schemoje arba didesnę), analizę.

3 dienas į veną vartojamo vaistinio preparato schemos saugumo savybių pobūdis patvirtintas atlikus vienos šakos klinikinį tyrimą su 100 vaikų ir paauglių nuo 6 mėn. iki 17 metų, kurie gavo LEC arba VEC ir 3 dienų gydymo IVEMEND schemą rekomenduojamomis dozėmis (žr. 4.2 skyrių). 3 dienas į veną vartojamo fosaprepitanto saugumo pobūdis vaikams yra panašus kaip vartojamo 1 dieną.

Fosaprepitanto saugumo pobūdis suaugusiesiems ir vaikams buvo iš esmės panašus kaip aprepitanto.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje – fosaprepitantas

Toliau pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta suaugusiems pacientams vartojant fosaprepitantą klinikinių tyrimų metu arba vaistui esant rinkoje, bet kurių nebuvo pranešta vartojant aprepitantą, kaip aprašyta aukščiau. Priskyrimas dažnio kategorijoms toliau pateikiamoje lentelėje yra pagrįstas suaugusiųjų duomenimis; vaikų tyrimų metu nustatyti panašūs arba mažesni dažniai. Kai kurių nepageidaujamų reakcijų dažnai užfiksuota suaugusiesiems, bet neužfiksuota tiriant vaikus. Vartojant IVEMEND, užfiksuota reakcijų infuzijos vietoje (žr. 4.4 skyrių).

Dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

6 lentelė. Fosaprepitanto nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Kraujagyslių sutrikimai	veido ir kaklo paraudimas, tromboflebitas (vyrauja infuzijos vietos tromboflebitas)	nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	eritema	nedažnas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	infuzijos vietos eritema, infuzijos vietos skausmas, infuzijos vietos niežulys	nedažnas
	infuzijos vietos sukietėjimas	retas
	greitos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant karščio pylimą, eritemą, dusulį, anafilaksinės reakcijos / anafilaksinis šokas	dažnis nežinomas
Tyrimai	padidėjęs kraujospūdis	nedažnas

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus fosaprepitantą, jo vartojimą nutraukti ir taikyti bendrąsias pagalbos bei stebėjimo priemones. Dėl aprepitanto vėmimą slopinančio poveikio vaistų sukeltas vėmimas gali būti neefektyvus.

Aprepitantas nepasišalina hemodializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vėmimą ir pykinimą slopinantys vaistai. ATC kodas – A04AD12.

Fosaprepitantas yra aprepitanto provaistas ir vartojamas į veną sparčiai paverčiamas aprepitantu (žr. 5.2 skyrių). Fosaprepitanto įtaka bendram vėmimą slopinčiam poveikiui nėra pilnai apibūdinta, tačiau laikinos įtakos pradinėje fazėje negalima atmesti. Aprepitantas yra selektyvus didelio afiniteto žmogaus substancijos P neurokinino 1 (NK₁) receptorių antagonistas. Fosaprepitanto farmakologinis poveikis aiškinamas aprepitanto farmakologiniu poveikiu.

Vienos dienos fosaprepitanto schema suaugusiems

Labai emetogeniška chemoterapija (LEC)

Atsitiktinių imčių, paralelinio, dvigubai aklo, veikliu vaistu kontroliuoto klinikinio tyrimo metu IVEMEND 150 mg (N = 1 147) buvo palygintas su 3 dienų aprepitanto vartojimo schema (N = 1 175), tiriant LECh, kurios sudėtyje buvo cisplatina ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$), gydomus suaugusius pacientus.

Fosaprepitanto schema buvo sudaryta iš fosaprepitanto 150 mg dozės 1-ąją dieną kartu su ondansetrono 32 mg doze į veną 1-ąją dieną ir deksametazono 12 mg doze 1-ąją dieną, 8 mg doze 2-ąją dieną ir po 8 mg du kartus per parą doze 3-ąją ir 4-ąją dienomis. Gydomo aprepitantu schema buvo sudaryta iš aprepitanto 125 mg dozės 1-ąją dieną ir 80 mg dozės 2-ąją ir 3-ąją dienomis kartu su ondansetrono 32 mg į veną doze 1-ąją dieną bei deksametazono 12 mg doze 1-ąją dieną ir po 8 mg kasdien 2 - 4-ąją dienomis. Fosaprepitanto placebo, aprepitanto placebo ir deksametazono placebo (vakarais 3-ąją ir 4-ąją dienomis) buvo vartojami palaikyti tyrimo užmaskavimui (žr. 4.2 skyrių). Nors ir buvo klinikinių tyrimų metu į veną skiriama 32 mg ondansetrono dozė, ji jau nebėra rekomenduojama dozė. Informaciją apie tinkamą dozavimą žiūrėkite pasirinkto 5-HT₃ antagonisto „Preparato charakteristikų santraukoje“.

Veiksmingumas paremtas šių sudėtinių priemonių vertinimu: visiškas atsakas tiek visose, tiek vėlyvojoje fazėse ir vėmimo nebuvimas visose fazėse. Įrodyta, kad IVEMEND 150 mg nebuvo blogesnis už 3 dienų gydymo aprepitantu schema. Pagrindinių ir antrinių tyrimo vertinamųjų baigčių santrauka pateikta 7 lentelėje.

7 lentelė. Suaugusių pacientų, gavusių labai emetogenišką chemoterapiją ir kuriems nustatytas atsakas, dalis procentais pagal gydymo grupę ir fazę – 1-asis ciklas

VERTINAMOSIOS BAIGTYS*	Fosaprepitanto schema (N = 1 106)** %	Aprepitanto schema (N = 1 134)** %	Skirtumas† (95 % PI)
Visiškas atsakas‡			
Bendrasis§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Vėlyva fazė§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Nėra vėmimo			
Bendrasis§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis nurodyta paryškintu šriftu.

**N: Į pirminę visiško atsako analizę įtrauktų suaugusių pacientų skaičius.

† Skirtumas ir pasikliautinis intervalas (PI) buvo apskaičiuoti naudojantis *Miettinen and Nurminen* pasiūlytu metodu ir koreguoti pagal lytį.

‡Visiškas atsakas = nėra vėmimo ir netaikytas gelbstintysis gydymas.

§Bendrasis = nuo 0 iki 120 valandos po cisplatinos chemoterapijos pradžios.

§§Vėlyvoji fazė = nuo 25 iki 120 valandos po cisplatinos chemoterapijos pradžios.

Vidutiniškai emetogeniška chemoterapija (VEC)

Atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo metu lygintas IVEMEND 150 mg derinio su ondansetronu ir deksametazonu (N = 502) bei kontrolinio derinio (vien ondansetrono ir deksametazono, N = 498) poveikis suaugusiems pacientams taikant vidutinio emetogeniškumo chemoterapiją. Schemą su fosaprepitantu sudarė 150 mg fosaprepitanto dozė pirmąją dieną, dvi geriamojo ondansetrono dozės po 8 mg ir 12 mg geriamojo deksametazono dozė. Antrąją ir trečiąją dienomis fosaprepitanto grupės pacientai vartojo placebo ondansetronui kas 12 valandų. Kontrolinę schemą sudarė placebo fosaprepitanto 150 mg dozei į veną pirmąją dieną, dvi geriamojo ondansetrono dozės po 8 mg ir 20 mg geriamojo deksametazono dozė. Antrąją ir trečiąją dienomis kontrolinės grupės pacientai vartojo 8 mg geriamojo ondansetrono dozę kas 12 val. Tyrimo maskavimui išlaikyti pirmąją dieną skirta placebo fosaprepitantui ir placebo deksametazonui.

Įvertinus fosaprepitanto veiksmingumą pagal 8 lentelėje nurodytas pagrindinę ir antrines vertinamąsias baigtis nustatyta, kad jo poveikis pagal visiško atsako pasiekimą vėlyvojoje fazėje ir abejose fazėse kartu paėmus yra palankesnis negu kontrolinio gydymo.

8 lentelė. Suaugusių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas taikant vidutiniškai emetogenišką chemoterapiją, dalis procentais (pagal gydymo grupes ir fazes)

VERTINAMOSIOS BAIGTYS*	Schema su fosaprepitantu (N = 502)** %	Kontrolinė schema (N = 498)** %	P reikšmė
Visiškas atsakas†			
Vėlyvoji fazė‡	78,9	68,5	< 0,001
Visiškas atsakas†			
Iš viso§	77,1	66,9	< 0,001
Ūminė fazė§§	93,2	91	0,184

* Pagrindinė vertinamoji baigtis nurodyta paryškintu šriftu.

**N – suaugusių pacientų skaičius numatytoje gydyti populiacijoje.

† Visiškas atsakas – nebuvo vėmimo ir netaikyta pagalbinė terapija.

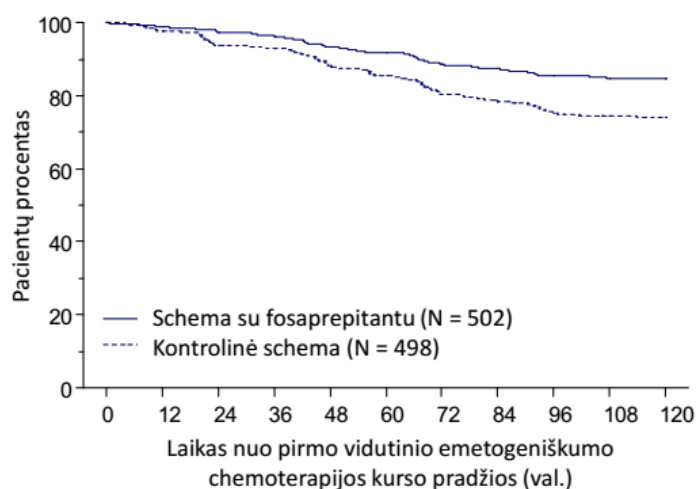
‡ Vėlyvoji fazė – praėjus 25-120 val. nuo chemoterapijos pradžios.

§ Iš viso – praėjus iki 120 val. nuo chemoterapijos pradžios.

§§ Ūminė fazė – praėjus iki 24 val. nuo chemoterapijos pradžios.

Apskaičiuotas laikas iki pirmojo vėmimo epizodo pavaizduotas Kaplan-Meier kreivėmis 1 paveikslėlyje.

1 paveikslėlis. Suaugusių pacientų, kurie laikui bėgant nevėmė taikant vidutinio emetogeniškumo chemoterapiją, dalis procentais



Vaikų populiacija

3 veikliuoju preparatu kontroliuotų atvirųjų klinikinių tyrimų metu vaikai nuo 6 mėn. iki 17 metų gavo labai arba vidutiniškai emetogenišką chemoterapiją ir vieną fosaprepitanto dozę (139 pacientai – tokią kaip 1 dienos schemoje arba didesnę ir 199 pacientai – tokią kaip 3 dienų schemoje arba didesnę) kartu su ondansetronu ir su deksametazonu arba be jo.

Vienos dienos fosaprepitanto schema vaikams

Vienos dienos fosaprepitanto schemas vaikams veiksmingumo duomenys ekstrapoliuoti iš gautų suaugusiesiems vartojus fosaprepitantą 1 dieną kaip aprašyta poskyryje „Vienos dienos fosaprepitanto schema suaugusiesiems“.

Vienos dienos fosaprepitanto schemas vaikams veiksmingumas turėtų būti panašus kaip vienos dienos fosaprepitanto schemas suaugusiesiems.

Trijų dienų fosaprepitanto schema vaikams

Trijų dienų fosaprepitanto schemas vaikams veiksmingumas pagrįstas duomenimis, gautais vaikams 3 dienas vartojus geriamojo aprepitanto.

Trijų dienų fosaprepitanto schemas vaikams veiksmingumas turėtų būti panašus į trijų dienų geriamojo aprepitanto schemas veiksmingumą. Visą per burną vartojamo aprepitanto tyrimų klinikinę informaciją žr. EMEND kapsulių ir EMEND miltelių geriamai suspensijai Preparato charakteristikų santraukoje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fosaprepitantas, aprepitanto provaistas, paskirtas į veną greitai paverčiamas aprepitantu. Per 30 minučių nuo infuzijos pabaigos fosaprepitanto koncentracija plazmoje yra mažesnė negu įmanoma išmatuoti.

Aprepitantas po fosaprepitanto paskyrimo

Per 15 minučių sulašinus vienkartinę 150 mg fosaprepitanto dozę į veną sveikiems suaugusiems savanoriams, vidutinė aprepitanto $AUC_{0-\infty}$ buvo 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{val.}/\text{ml}$ ir vidutinė didžiausia aprepitanto koncentracija buvo 4,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Pasiskirstymas

Aprepitantas labai gerai, t. y., vidutiniškai 97 %, jungiasi su baltymais. Apytikriai apskaičiuotas pagal sulašintą į veną vienkartinę 150 mg fosaprepitanto dozę geometrinis pasiskirstymo tūrio vidurkis žmogaus organizme ($V_{d,ss}$), kai nusistovi pastovi koncentracija plazmoje, yra maždaug 82 l.

Biotransformacija

Fosaprepitantas buvo greitai paverstas į aprepitantą inkubuoiant *in vitro* žmogaus kepenų preparatuose. Be to, fosaprepitantas greitai ir beveik visiškai pavirto į aprepitantą S9 preparatuose iš kitų žmogaus audinių, įskaitant inkstų, plaučių ir klubinės žarnos. Taigi, panašu, kad fosaprepitantas gali virsti aprepitantu daugelyje audinių. Žmonėms į veną paskirtas fosaprepitantas greitai virto aprepitantu – per 30 minučių nuo infuzijos pabaigos.

Aprepitantas yra ekstensyviai metabolizuojamas. Sveikiems jauniems žmonėms plazmoje lieka apie 19 % radioaktyvumo, praėjus daugiau kaip 72 valandoms po vienkartinės intraveninės 100 mg [^{14}C]-fosaprepitanto, aprepitanto pirmtako, dozės sušvirkštimo. Tai rodo, kad plazmoje yra daug metabolitų. Žmogaus kraujo plazmoje nustatyta dvylika aprepitanto metabolitų. Daugiausia aprepitanto metabolizmas vyksta morfolino žiedo ir jo šoninių grandinių oksidacijos būdu, o susidarę metabolitai yra mažai aktyvūs. Tyrimai *in vitro*, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, parodė, kad daugiausia aprepitanto metabolizuoja CYP3A4, mažiau – CYP1A2 ir CYP2C19.

Visi metabolitai, nustatyti šlapime, išmatose ir plazmoje, paskyrus į veną 100 mg [^{14}C]-fosaprepitanto, taip pat buvo nustatyti ir po geriamojo [^{14}C]-aprepitanto dozės vartojimo. 245,3 mg fosaprepitanto dimeglumino (atitinkančio 150 mg fosaprepitanto) virtus aprepitantu, atsipalaiduoja 23,9 mg fosforo rūgšties ir 95,3 mg meglumino.

Eliminacija

Nepakitusio aprepitanto neišsiskiria su šlapimu. Metabolitų išsiskiria su šlapimu ir per tulžį su išmatomis. Po vienkartinės intraveninės 100 mg [^{14}C]-fosaprepitanto dozės sušvirkštimo sveikiems asmenims 57 % radioaktyvumo nustatyta šlapime ir 45 % – išmatose.

Aprepitanto farmakokinetika gydomųjų dozių ribose yra nelinejinė. Galutinis pusinės eliminacijos periodas sulašinus vienkartinę 150 mg fosaprepitanto dozę į veną yra maždaug 11 valandų. Vidutinis geometrinis aprepitanto plazmos klirensas sulašinus vienkartinę 150 mg fosaprepitanto dozę į veną buvo maždaug 73 ml/min.

Ypatingų populiacijų farmakokinetika

Sutrikusi kepenų funkcija. Fosaprepitantas metabolizuojamas įvairiuose audiniuose praėjus pro kepenis. Todėl nesitikima, kad kepenų funkcijos sutrikimas paveiks fosaprepitanto vartimą aprepitantu. Lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A klasė) kliniškai reikšmingai neveikia aprepitanto farmakokinetikos. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Nepakanka turimų duomenų, kad būtų galima įvertinti vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo (Child-Pugh B klasė) įtaką aprepitanto farmakokinetikai. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasė), klinikinių ar farmakokinetikos duomenų nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija. Vienkartinė 240 mg aprepitanto dozė buvo skirta pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min), taip pat tiems, kuriems buvo terminalinė inkstų ligos stadija (TILS) ir juos reikėjo hemodializuoti.

Pacientų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, viso (nesusijungusio ir susijungusio su baltymais) aprepitanto $AUC_{0-\infty}$ sumažėjo 21 %, o C_{max} sumažėjo 32 % lyginant su sveikų asmenų. Pacientų, hemodializuojamų dėl TILS, viso aprepitanto $AUC_{0-\infty}$ sumažėjo 42 %, o C_{max} sumažėjo 32 %. Kadangi sergant inkstų liga vidutiniškai sumažėja aprepitanto jungimasis su baltymais, pacientų, kuriems buvo inkstų funkcijos sutrikimas, farmakologiškai aktyvaus laisvojo aprepitanto AUC reikšmingai nepakito lyginant su sveikų asmenų. Hemodializė, atlikta praėjus 4 valandoms ar 48 valandoms po dozės vartojimo, reikšmingai aprepitanto farmakokinetikos neveikė; mažiau kaip 0,2 % dozės nustatyta dializate.

Dozės nereikia koreguoti pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, ir dializuojamiems asmenims, kuriems yra TILS.

Vaikų populiacija

3 dienų schemos į veną/ į veną /į veną sudėtyje vartoto aprepitanto simuliuojama AUC_{0-24 val.} mediana, didžiausios koncentracijos plazmoje pirmą dieną mediana (C_{max}) bei koncentracijų pirmos, antros ir trečios dienų pabaigose medianos vaikams nuo 6 mėn. iki 17 metų pateikiamos 9 lentelėje.

9 lentelė. Aprepitanto farmakokinetikos rodikliai vaikams skiriant fosaprepitanto (i.v.) trijų dienų schemos sudėtyje

Amžius	3 dienas į veną/ į veną/į veną	AUC _{0-24 val.} (ng*val./ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	C ₄₈ (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)
12-17 metų	115 mg, 80 mg, 80 mg	21,172	2,475	454	424	417
Nuo 6 iki < 12 metų	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25,901	2,719	518	438	418
Nuo 2 iki < 6 metų		20,568	2,335	336	248	232
Nuo 6 mėn. iki < 2 metų		16,979	1,916	256	179	167

Vartojus fosaprepitanto į veną vienos dienos schemos sudėtyje, simuliuojama aprepitanto AUC_{0-24 val.} mediana, didžiausios koncentracijos plazmoje pirmą dieną mediana (C_{max}) bei koncentracijų pirmos, antros ir trečios dienų pabaigose medianos vaikams nuo 6 mėn. iki < 12 metų bei taip pat nustatytas AUC_{0-24 val.} vidurkis, didžiausios koncentracijos plazmoje pirmą dieną mediana (C_{max}) bei koncentracijų pirmos, antros ir trečios dienų pabaigose vidurkiai 12-17 metų vaikams pateikiami 10 lentelėje.

10 lentelė. Aprepitanto farmakokinetikos rodikliai vaikams skiriant fosaprepitanto (i.v.) vienos dienos schemos sudėtyje

Amžius	1 dieną į veną	AUC _{0-24 val.} (ng*val./ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	C ₄₈ (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)
12-17 metų	150 mg	30,400	3,500	735	NF	NF
Nuo 6 iki < 12 metų	4 mg/kg	35,766	3,637	746	227	69,2
Nuo 2 iki < 6 metų		28,655	3,150	494	108	23,5
Nuo 6 mėn. iki < 2 metų	5 mg/kg	30,484	3,191	522	112	24,4

NF – nefiksuota

Aprepitanto populiacinės farmakokinetikos vaikų nuo 6 mėn. iki 17 metų organizme analizės duomenimis, lytis ir rasė neturi kliniškai reikšmingos įtakos aprepitanto farmakokinetikai.

Ryšys tarp koncentracijos ir poveikio

Vartojant labai specifinį NK₁ receptorių ieškiklį, sveikų, jaunų vyrų (N = 8) pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimai įrodė, kad po vienkartinės 150 mg fosaprepitanto dozės sušvirkštimo į veną praėjus 24 valandoms ir esant T_{max} būna užimta 100 % ar daugiau smegenų NK₁ receptorių, praėjus 48 valandoms - 97 % ir daugiau, o praėjus 120 valandų - nuo 41 % iki 75 %. Šiame

klinikiniame tyrime smegenų NK₁ receptorių užimtumas gerai koreliavo su aprepitanto koncentracija plazmoje.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų iiklinikinių vienkartinės ir kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo (įskaitant *in vitro* tyrimus) bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi, paskyrus į veną fosaprepitanto arba geriamojo aprepitanto, tyrimų duomenys, specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Buvo tirtas tik geriamojo aprepitanto kancerogeninis poveikis graužikams. Tačiau reikia pažymėti, kad toksinio poveikio tyrimų, atliktų su graužikais, triušiais ir beždžionėmis, įskaitant toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus, vertė yra ribota, nes sisteminės fosaprepitanto ir aprepitanto ekspozicijos buvo panašios ar net mažesnės negu gydomoji ekspozicija suaugusiems žmonėms. Su šunimis atliktuose farmakologinio saugumo ir kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose fosaprepitanto C_{max} ir aprepitanto AUC vertės atitinkamai iki 3 kartų ir 40 kartų buvo didesnės, nei klinikinės vertės.

Toksinio poveikio tyrime, kurio metu šunų jaunikliams nuo 14-os iki 42-os postnatalinės dienos buvo leidžiamas fosaprepitantas, 6 mg/kg per parą dozę gavusiems patinėliams buvo stebėtas sumažėjęs sėklidžių svoris ir Leydig ląstelių dydis, o 4 mg/kg per parą gavusioms patelėms buvo stebėta padidėjusi gimdos masė, gimdos ir gimdos kaklelio hipertrofija bei makšties audinių edema. Toksinio poveikio tyrime, kurio metu žiurkių jaunikliams nuo 10-os iki 63-os postnatalinės dienos buvo skiriamas aprepitantas, didesnę kaip po 250 mg/kg dozę du kartus per parą gavusioms patelėms buvo stebėtas ankstyvesnis makšties atsidarymas, o didesnę kaip po 10 mg/kg dozę du kartus per parą gavusiems patinėliams buvo stebėtas uždelstas apyvarpės atsidalijimas. Jokių su vaistinio preparato poveikiu susijusių poveikių poravimuisi, vaisingumui ar embriono/vaisiaus išlikimui, ir jokių lyties organų patologinių pokyčių stebėta nebuvo. Kliniškai reikšmingų ekspozicijos aprepitantu ribinių reikšmių nenustatyta. Trumpalaikio gydymo atveju šios išvados nelaikomos kliniškai reikšmingomis.

Priklausomai nuo farmacinės formos, mažesnės kaip 1 mg/ml ir didesnės koncentracijos rinkoje nesančių farmacinių formų fosaprepitantas laboratoriniams gyvūnams sukėlė toksinį poveikį kraujagyslėms ir hemolizę. Taip pat gauta duomenų apie išplautų žmogaus kraujo ląstelių hemolizę, kai rinkoje nesančių farmacinių formų fosaprepitanto koncentracija buvo 2,3 mg/ml ir didesnė, nors žmogaus bendrojo kraujo tyrimų rezultatai buvo neigiami. Žmogaus bendrojo kraujo ir išplautų eritrocitų tyrimų metu hemolizės neaptikta, kai tiekiamos į rinką farmacinės formos fosaprepitanto koncentracija neviršijo 1 mg/ml.

Triušiams po oda, šalia venos arba į raumenis sušvirktas fosaprepitantas sukėlė vietinį praeinantį ūminį uždegimą. Stebėsenos periodo pabaigoje (8-ąją dieną po dozės pavartojimo) buvo išlikęs silpnas vietinis poūmis uždegimas sušvirktimo šalia venos arba į raumenis vietoje, o sušvirktimo į raumenis vietoje - papildomai dar vidutinio sunkumo fokalinė raumenų degeneracija arba nekrozė su raumenų regeneracija.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio edetatas (E386)

Polisorbatas 80 (E433)

Bevandenė laktozė

Natrio hidroksidas (E524) (pH korekcijai) ir (arba)

Praskiesta vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH korekcijai)

6.2 Nesuderinamumas

IVEMEND nesuderinamas su jokiais tirpalais, kurių sudėtyje yra divalenčių katijonų (pvz., Ca^{2+} , Mg^{2+}), įskaitant *Hartman* ir laktatinį *Ringer* tirpalus. Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Ištirpinus ir praskiedus, cheminis ir fizinis stabilumas įrodytas 24 valandas esant 25 °C temperatūrai.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei nesuvartojamas nedelsiant, laikymo trukmė ir sąlygos iki vartojimo yra vartotojo atsakomybė ir negali viršyti 24 valandų, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Ištirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10 ml I tipo skaidraus stiklo flakonas su chlorobutilo arba bromobutilo kaučiuko kamščiu ir aliuminio gaubteliu su pilku nuplėšiamu plastiko dangteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

IVEMEND prieš vartojant būtina ištirpinti ir praskiesti.

IVEMEND 150 mg paruošimas vartojimui į veną:

1. Į flakoną suleiskite 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Užtikrinkite, kad 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas į flakoną būtų suleistas per jo sienelę, kad neputotų. Švelniai pasukite flakoną. Nekratykite flakono ir nesuleiskite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo į jį čiurkšle.
2. Paruoškite infuzijos maišelį, užpildytą **145 ml** 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo (pvz., ištraukdami 105 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo iš 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo infuzijos maišelio).
3. Ištraukite visą flakono turinį ir suleiskite jį į infuzijos maišelį, kuriame yra 145 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad **bendras tūris būtų 150 ml, o galutinė koncentracija – 1 mg/ml**. Švelniai apverskite maišelį 2-3 kartus.
4. Pagal rekomenduojamą dozę apskaičiuokite tūrį, kurį reikia suleisti iš šio paruošto infuzinio maišelio (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiesiems

Reikia suleisti visą paruošto infuzinio maišelio tūrį (150 ml).

Vaikams

Vartotinas tūris 12 metų ir vyresniems pacientams apskaičiuojamas taip:

- Vartotinas tūris (ml) lygus rekomenduojamai dozei (mg).

Vartotinas tūris pacientams nuo 6 mėn. iki < 12 metų apskaičiuojamas taip:

- Vartotinas tūris (ml) = rekomenduojama dozė (mg/kg) x svoris (kg).
 - **Pastaba: neviršykite didžiausių dozių (žr. 4.2 skyrių).**

5. Esant reikalui, mažesnę kaip 150 ml apskaičiuotą tūrį prieš pradėdant infuziją galima suleisti į tinkamo dydžio maišelį arba švirkštą.

Ištirpinto ir praskiesto tirpalo išvaizda yra tokia pati kaip ir naudojamo tirpiklio.

Prieš lašinant ištirpintą ir praskiestą vaistinį preparatą, jį reikia apžiūrėti vizualiai, ar nėra kietų dalelių arba spalvos pakitimų.

Likusį tirpalą ir atliekas išmeskite. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Šio vaistinio preparato negalima tirpinti tirpaluose, su kuriais nenustatytas fizinis ir cheminis suderinamumas, arba maišyti su jais (žr. 6.2 skyrių).

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. sausio 11 d.
Paskutinio perregistravimo data 2012 m. lapkričio 12 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ 150 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IVEMEND 150 mg milteliai infuziniam tirpalui
fosaprepitantas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra fosaprepitanto dimeglumino kiekis, ekvivalentiškas 150 mg fosaprepitanto, kuris atitinka 130,5 mg aprepitanto. Ištirpinus ir praskiedus, 1 ml tirpalo yra 1 mg fosaprepitanto (1 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Dinatrio edetatas, polisorbatas 80, bevandenė laktozė, NaOH ir (arba) praskiesta HCl (pH korekcijai).
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

milteliai infuziniam tirpalui

1 flakonas

10 flakonų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vienkartiniam vartojimui.
Geriamojo aprepitanto vartoti nereikia
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Ištirpinus ir praskiedus 25 °C temperatūroje galima laikyti 24 valandas.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/07/437/003 1 × 1 flakonas
EU/1/07/437/004 1 × 10 flakonų

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

IVEMEND 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ 150 mg

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

IVEMEND 150 mg milteliai infuziniam tirpalui
fosaprepitantas
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

IVEMEND 150 mg milteliai infuziniam tirpalui fosaprepitantas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IVEMEND ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IVEMEND
3. Kaip vartoti IVEMEND
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IVEMEND
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IVEMEND ir kam jis vartojamas

IVEMEND sudėtyje yra veikliosios medžiagos fosaprepitanto, kuris Jūsų organizme paverčiamas apreipitantu. Jis priklauso vaistų grupei, vadinamai „neurokinino 1 (NK₁) receptorių antagonistais”. Pykinimą ir vėmimą kontroliuoja tam tikra galvos smegenų sritis. IVEMEND veikia blokuodamas signalų pateikimą į šią sritį, tokiu būdu sumažindamas pykinimą ir vėmimą. IVEMEND skiriamas suaugusiesiems, paaugliams ir 6 mėn. bei vyresniems vaikams **kartu su kitais vaistais** norint išvengti pykinimo ir vėmimo taikant chemoterapiją (vėžio gydymą), sukeliančią stiprų arba vidutinį pykinimą ir vėmimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant IVEMEND

IVEMEND vartoti negalima

- Jeigu yra alergija fosaprepitantui, apreipitantui ar polisorbatai 80 arba bet kuriai šio vaisto pagalbinei medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra pimozido (vartojamo psichikos sutrikimams gydyti), terfenadino ir astemizolio (vartojamų šienligei ir kitoms alerginėms būklėms gydyti), cizaprido (vartojamo virškinimo sutrikimams gydyti). Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate šių vaistų, nes kartais reikia keisti gydymą prieš pradėdami vartoti IVEMEND.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti IVEMEND.

Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, pasakykite gydytojui, jei sergate kepenų liga, nes kepenys yra svarbios suardant vaistą Jūsų organizme. Dėl šios priežasties gydytojas gali stebėti Jūsų kepenų būklę.

Vaikams ir paaugliams

IVEMEND negalima vartoti jaunesniems kaip 6 mėn. arba sveriantiems mažiau kaip 6 kg vaikams, nes šio vaisto poveikis jiems netirtas.

Kiti vaistai ir IVEMEND

IVEMEND gali veikti kitų vaistų, vartojamų kartu su IVEMEND ar po gydymo juo, poveikį. Yra vaistų, kurių negalima vartoti kartu su IVEMEND (tokių kaip pimozidas, terfenadinas, astemizolas ir cizapridas) arba reikia keisti jų dozę (taip pat žr. „IVEMEND vartoti negalima“).

Jeigu IVEMEND vartojate kartu su kitais vaistais, įskaitant išvardintus žemiau, tai gali turėti įtakos IVEMEND ar kito vaisto poveikiui. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu vartojate bet kuriuos iš šių vaistų:

- apsaugai nuo nėštumo vartojamų vaistų: tablečių, pleistrų, implantų ir kai kurių hormonų atpalaiduojančių vartojimo į gimdą sistemų (gimdos spiralių), galinčių veikti nepakankamai, vartojant kartu su IVEMEND. Todėl gydymo IVEMEND metu ir du mėnesius po IVEMEND pavartojimo reikia naudotis kitomis arba papildomomis nehormoninėmis apsaugos nuo nėštumo priemonėmis;
- ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo, everolimuzo (imunosupresantų);
- alfentanilio, fentanilio (skausmui gydyti);
- chinidino (nereguliariam širdies ritmui gydyti);
- irinotekano, etopozido, vinorelbino, ifosfamido (vaistų vėžiui gydyti);
- vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų darinių, tokių kaip ergotaminas ir diergotaminas (migrenai gydyti);
- varfarino, acenokumarolio (kraują skystinančių vaistų; gali reikėti atlikti kraujo tyrimus);
- rifampicino, klaritromicino, telitromicino (antibiotikų infekcijoms gydyti);
- fenitoino (vaisto traukuliams gydyti);
- karbamazepino (depresijai ir epilepsijai gydyti);
- midazolamo, triazolamo, fenobarbitalio (raminamųjų ar migdomųjų);
- jonažolės preparatų (augalinių vaistų depresijai gydyti);
- proteazės inhibitorių (ŽIV infekcijoms gydyti);
- ketokonazolo, išskyrus šampūną (skirto Kušingo sindromui, pasireiškiančiam per didelio kortizolio kiekio gamybą organizme, gydyti);
- itrakonazolo, vorikonazolo, pozakonazolo (priešgrybelinių vaistų);
- nefazodono (depresijai gydyti);
- diltiazemo (vaisto, vartojamo dideliame kraujospūdžiui gydyti);
- kortikosteroidų (pavyzdžiui, deksametazono);
- vaisto nerimui slopinti (pavyzdžiui, alprazolamo);
- tolbutamido (vaisto, vartojamo cukriniam diabetui gydyti).

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų ar augalinių preparatų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo metu šio vaisto vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Informaciją, kaip saugotis nėštumo, rasite poskyryje „Kiti vaistai ir IVEMEND“.

Nežinoma, ar IVEMEND išsiskiria su motinos pienu, todėl vartojant šį vaistą žindyti kūdikio nerekomenduojama. Prieš pradėdant vartoti šį vaistą svarbu pasakyti gydytojui, jeigu žindote ar ketinate žindyti kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Reikia atkreipti dėmesį, kad kai kuriems žmonėms pavartojus IVEMEND pasireiškė galvos svaigimas ir mieguistumas. Jeigu pavartojus šio vaisto svaigtų galva arba jaustumėte mieguistumą, tai nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

IVEMEND sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y., jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti IVEMEND

Suaugusiesiems (18 metų ir vyresniems) rekomenduojama IVEMEND dozė yra 150 mg fosaprepitanto 1-ąją dieną (chemoterapijos dieną).

Vaikams ir paaugliams nuo 6 mėn. iki 17 metų rekomenduojama IVEMEND dozė priklauso nuo amžiaus ir svorio. Priklausomai nuo chemoterapijos, IVEMEND galima vartoti dviem būdais:

IVEMEND vartoti tik pirmą dieną (kai taikoma vienos dienos chemoterapija);

IVEMEND vartoti pirmą, antrą ir trečią dienomis (kai taikoma vienos arba kelių dienų chemoterapija);

- antrą ir trečią dienomis vietoje IVEMEND galima skirti geriamojo apreperitanto.

Prieš vartojimą milteliai ištirpinami ir atskiedžiami. Sveikatos priežiūros specialistas (pvz., gydytojas arba slaugytojas) infuzuos (sulašins) į veną infuzinį tirpalą iki chemoterapijos likus maždaug 30 min. (suaugusiesiems) arba 60-90 min. (vaikams ir paaugliams). Apsaugai nuo pykinimo ir vėmimo gydytojas gali Jums paskirti vartoti dar ir kitų vaistų, įskaitant kortikosteroidus (pvz., deksametazoną) ir „5HT₃ receptorių antagonistus“ (pvz., ondansetroną). Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję bet kurį iš šių nepageidaujamų poveikių, kurie gali būti sunkūs, IVEMEND nebevertokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui, nes Jums gali prireikti skubaus gydymo:

- dilgėlinė, išbėrimas, niežėjimas, pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas arba smarkiai sumažėjęs kraujospūdis (dažnis nežinomas - negali būti įvertintas pagal turimus duomenis); tai yra sunkios alerginės reakcijos požymiai;
- reakcijos infuzijos vietoje arba netoli jos. Dauguma stipriai išreikštų reakcijų infuzijos vietoje įvyko vartojant tam tikrų chemoterapinių vaistų, kurie gali nudeginti ar sukelti pūslių (vezikantų), ir kartu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant skausmą, patinimą ir paraudimą. Kai kuriems žmonėms, kuriems buvo suleista tokių chemoterapinių vaistų, įvyko odos audinio žuvimas (nekrozė).

Kitas pastebėtas šalutinis poveikis yra išvardytas žemiau.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių) yra:

- vidurių užkietėjimas, nevirškinimas;
- galvos skausmas;
- nuovargis;
- apetito praradimas;
- žagsėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- svaigulys, mieguistumas;
- spuogai, išbėrimas;
- nerimas;
- raugėjimas, pykinimas, vėmimas, rėmuo, skrandžio skausmas, burnos sausmė, vidurių pūtimas;
- padažnėjęs skausmingas arba deginantis šlapinimasis;
- silpnumas, bloga savijauta;
- veido raudonis, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą;

- greitas ar nereguliarus širdies plakimas, padidėjęs kraujospūdis;
- karščiavimas su padidėjusiu infekcijos pavojumi, sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje;
- infuzijos vietos skausmas, infuzijos vietos paraudimas, infuzijos vietos niežėjimas, infuzijos vietos venos uždegimas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- sunku mąstyti, energijos stoka, skonio jutimo sutrikimas;
- odos jautrumas saulei, padidėjęs prakaitavimas, odos riebalavimasis, opelės odoje, niežintis išbėrimas, *Stevens-Johnson* sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė (reta sunki odos reakcija);
- euforija (ypatingo džiaugsmo pojūtis), orientacijos sutrikimas;
- bakterinė infekcija, grybelinė infekcija;
- sunkus vidurių užkietėjimas, skrandžio opa, plonųjų žarnų ir storosios žarnos uždegimas, burnos opelės, vidurių pūtimas;
- dažnas šlapinimasis, didesnis nei įprastai šlapimo kiekis, kraujo ar cukraus atsiradimas šlapime;
- diskomfortas krūtinėje, patinimas, eisenos pakitimai;
- kosulys, gleivės užpakalinėje ryklės sienelėje, ryklės perštėjimas, čiaudulys, gerklės skausmas;
- išskyros iš akių ir akių niežėjimas;
- skambėjimas ausyse;
- raumenų mėšlungis, raumenų silpnumas;
- padidėjęs troškulys;
- sulėtėjęs širdies plakimas, širdies ir kraujagyslių liga;
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje, sumažėjęs natrio kiekis kraujyje, kūno svorio kritimas;
- infuzijos vietos sukietėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IVEMEND

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Pirmieji 2 skaičiai rodo mėnesį, kiti keturi – metus.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Ištirpintas ir praskiestas tirpalas yra stabilus 24 valandas esant 25 °C temperatūrai.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IVEMEND sudėtis:

- Veiklioji medžiaga yra fosaprepitantas. Kiekviename flakone yra fosaprepitanto dimeglumino, atitinkančio 150 mg fosaprepitanto. Ištirpinus ir praskiedus, 1 ml tirpalo yra 1 mg fosaprepitanto (1 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio edetatas (E386), polisorbatas 80 (E433), bevandenė laktozė, natrio hidroksidas (E524) (pH korekcijai) ir (arba) praskiesta vandenilio chlorido rūgštis (E507) (pH korekcijai).

IVEMEND išvaizda ir kiekis pakuotėje

IVEMEND yra balti arba balkšvi milteliai infuziniam tirpalui.

Milteliai yra skaidriame stiklo flakone, su kaučiuko kamščiu ir aliuminio gaubtelio su pilku nuplėšiamu plastiko dangteliu.

Kiekviename flakone yra 150 mg fosaprepitanto. Pakuotėje gali būti 1 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Instrukcijos kaip tirpinti ir skiesti IVEMEND 150 mg

1. Į flakoną suleiskite 5 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo. Užtikrinkite, kad 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas į flakoną būtų suleistas per jo sienelę, kad neputotų. Švelniai pasukiokite flakoną. Nekratykite flakono ir nesuleiskite 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo į jį čiurkšle.
2. Paruoškite infuzijos maišelį, užpildytą **145 ml** 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo (pvz., ištraukdami 105 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo iš 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo infuzijos maišelio).
3. Ištraukite visą flakono turinį ir suleiskite jį į infuzijos maišelį, kuriame yra 145 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, kad **bendras tūris būtų 150 ml, o galutinė koncentracija – 1 mg/ml**. Švelniai apverskite maišelį 2-3 kartus (žr. 3 skyrių Kaip vartoti IVEMEND).
4. Pagal rekomenduojamą dozę apskaičiuokite tūrį, kurį reikia suleisti iš šio paruošto infuzinio maišelio (žr. preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

Suaugusiesiems

Reikia suleisti visą paruošto infuzinio maišelio tūrį (150 ml).

Vaikams

Vartotinas tūris 12 metų ir vyresniems pacientams apskaičiuojamas taip:

- Vartotinas tūris (ml) lygus rekomenduojamai dozei (mg).

Vartotinas tūris pacientams nuo 6 mėn. iki < 12 metų apskaičiuojamas taip:

- Vartotinas tūris (ml) = rekomenduojama dozė (mg/kg) x svoris (kg).
 - **Pastaba: neviršykite didžiausių dozių (žr. preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.2 skyrių).**

5. Esant reikalui, mažesnę kaip 150 ml apskaičiuotą tūrį prieš pradėdant infuziją galima suleisti į tinkamo dydžio maišelį arba švirkštą.

Ištirpintas ir praskiestas galutinis tirpalas yra stabilus 24 valandas esant 25 °C temperatūrai.

Prieš vartojant parenterinius vaistus, jei tirpalas ir talpyklė leidžia, reikia apžiūrėti vizualiai, ar nėra kietų dalelių arba spalvos pakitimų.

Ištirpinto ir praskiesto tirpalo išvaizda yra tokia pati kaip ir naudojamo tirpiklio.

Likusį tirpalą ir atliekas išmeskite. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Šio vaistinio preparato negalima tirpinti tirpaluose, su kuriais nenustatytas fizinis ir cheminis suderinamumas, arba maišyti su jais (žr. preparato charakteristikų santraukos 6.2 skyrių).