

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IVEMEND 150 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih fosaprepitant dimeglumine ekwivalenti għal 150 mg ta' fosaprepitant, li jikkorrispondi għal 130.5 mg ta' aprepitant. Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, 1 ml ta' soluzzjoni jkun fiha 1 mg ta' fosaprepitant (1 mg/ml) (ara sezzjoni 6.6).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab amorfu minn abjad sa ofwajt.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Prevenzjoni ta' nawsjja u rimettar assoċjati ma' kimoterapija tal-kanċer emetoġenika ħafna u emetoġenika b'mod moderat, f'persuni adulti u pazjenti pedjatriċi li jkollhom 6 xhur u aktar.

IVEMEND 150 mg jingħata bhala parti minn terapija ta' kombinazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' 150 mg mogħtija bhala infużjoni **fuq perjodu ta' bejn 20 u 30 minuta** fil-Jum 1, mibdija madwar 30 minuta qabel il-kimoterapija (ara sezzjoni 6.6). IVEMEND għandu jingħata flimkien ma' kortikosteroid u antagonist ta' 5-HT₃ kif speċifikat fit-tabelli t'hawn taħt.

L-iskedi ta' għoti tad-doži li ġejjin huma rakkomandati, għall-prevenzjoni ta' nawsja u rimettar assoċjati ma' kimoterapija tal-kanċer emetoġenika:

Tabella 1: Għoti ta' doži rakkomandat għall-prevenzjoni ta' nawsja u rimettar assoċjati ma' skeda ta kimoterapija emetoġenika hafna fl-adulti

| | Jum 1 | Jum 2 | Jum 3 | Jum 4 |
|-----------------------------------|--|----------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| IVEMEND | 150 mg għal ġol-vini | xejn | xejn | xejn |
| Dexamethasone | 12-il mg mill-ħalq | 8 mg mill-ħalq | 8 mg mill-ħalq darbtejn kuljum | 8 mg mill-ħalq darbtejn kuljum |
| Antagonisti ta' 5-HT ₃ | Doża standard tal-antagonisti ta' 5-HT ₃ . Ara t-tagħrif dwar il-prodott għall-antagonista ta' 5-HT ₃ magħżul, għal informazzjoni xierqa dwar l-għoti tad-doża | xejn | xejn | xejn |

Dexamethasone għandu jingħata 30 minuta qabel kura bil-kimoterapija fil-Jum 1 u filgħodu fil-Jiem 2 sa 4. Dexamethasone għandu jingħata wkoll filgħaxxijiet fil-Jiem 3 u 4. Id-doża ta' dexamethasone tagħmel tajjeb għall-interazzjonijiet tas-sustanza attiva.

Tabella 2: Għoti ta' doži rakkomandat għall-prevenzjoni ta' nawsja u rimettar assoċjati ma' skeda ta' kimoterapija moderatament emetoġenika fl-adulti

| | Jum 1 |
|-----------------------------------|--|
| IVEMEND | 150 mg għal ġol-vini |
| Dexamethasone | 12-il mg mill-ħalq |
| Antagonisti ta' 5-HT ₃ | Doża standard tal-antagonisti ta' 5-HT ₃ . Ara t-tagħrif dwar il-prodott għall-antagonista ta' 5-HT ₃ magħżul, għal informazzjoni xierqa dwar l-għoti tad-doża |

Dexamethasone għandu jingħata 30 minuta qabel kura bil-kimoterapija fil-Jum 1. Id-doża ta' dexamethasone tagħmel tajjeb għall-interazzjonijiet tas-sustanza attiva.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriċi li jkollhom 6 xhur u aktar, u mhux anqas minn 6 kg

L-iskeda tal-għoti tad-doża rakkomandata ta' IVEMEND, li għandha tingħata ma' antagonist ta' 5-HT₃, ma' kortikosteroid jew mingħajru, għall-prevenzjoni ta' nawsja u rimettar assoċjati mal-iskedi ta' għoti ta' Kimoterapija Emetoġenika Hafna (HEC) jew Kimoterapija Emetoġenika b'Mod Moderat (MEC) għal jum wiehed jew għal hafna granet, qed tintwera f' Tabella 3. L-iskedi ta' għoti ta' kimoterapija għal jum wiehed jinkludu dawg l-iskedi li fihom HEC jew MEC jingħata għal jum wiehed biss. L-iskedi ta' għoti ta' kimoterapija għal hafna granet jinkludu skedi ta' kimoterapija fejn HEC jew MEC jingħata għal jumejn jew aktar.

Skeda alternattiva tal-għoti tad-doża li tista' tintuża mal-iskedi tal-għoti ta' kimoterapija għal jum wiehed qed tintwera f' Tabella 4.

Għoti tad-Doża għall-Iskedi ta' Kimoterapija ta' Jum Wiehed jew ta' Hafna Granet

Għall-pazjenti pedjatriċi li jkunu qed jirċievu skedi ta' għoti ta' HEC jew MEC għal jum wiehed jew għal hafna granet, agħti IVEMEND bhala infużjoni fil-vina minn kateter f'vina ċentrali fil-Jiem 1, 2, u 3. Kapsuli EMEND jew EMEND għal suspensjoni orali jistgħu jintużaw fil-Jiem 2 u 3 minflok IVEMEND, kif muri f'Tabella 3. Ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC, *Summary of Product Characteristics*) tal-kapsuli EMEND jew ta' EMEND għal suspensjoni orali għal istruzzjonijiet xierqa dwar l-għoti tad-doża.

Tabella 3: Għoti tad-doża rrakkomandat għall-prevenzjoni ta' nawsja u rimettar assoċjati ma' skedi ta' ta' għoti ta' HEC jew MEC għal jum wiehed jew għal hafna granet f'pazjenti pedjatriċi

| | Popolazzjoni | Jum 1 | Jum 2 | Jum 3 |
|----------------------------------|---|---|---|---|
| IVEMEND* | Pazjenti pedjatriċi ta' 12-il sena u aktar | 115-il mg minn ġol-vini | 80 mg minn ġol-vini JEW 80 mg mill-ħalq (kapsuli EMEND) | 80 mg minn ġol-vini JEW 80 mg mill-ħalq (kapsuli EMEND) |
| | Pazjenti pedjatriċi minn 6 xhur sa inqas minn 12-il sena u mhux anqas minn 6 kg | 3 mg/kg minn ġol-vini Doża massima 115-il mg | 2 mg/kg minn ġol-vini JEW 2 mg/kg mill-ħalq (EMEND suspensjoni orali) Doża massima 80 mg | 2 mg/kg minn ġol-vini JEW 2 mg/kg mill-ħalq (EMEND suspensjoni orali) Doża massima 80 mg |
| Dexamethasone** | Il-pazjenti pedjatriċi kollha | Jekk kortikosteroid, bhall dexamethasone, jingħata flimkien miegħu, agħti 50% tad-doża rrakkomandata tal-kortikosteroid fil-jiem 1 sa 4 | | |
| Antagonist ta' 5-HT ₃ | Il-pazjenti pedjatriċi kollha | Ara l-informazzjoni dwar kif għandu jiġi ordnat b'riċetta d-dożaġġ tal-antagonist ta' 5-HT ₃ li jingħażel | | |

* Għal pazjenti pedjatriċi ta' 12-il sena u aktar, agħti IVEMEND minn ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, u lesti l-infużjoni madwar 30 minuta qabel il-kimoterapija. Għall-pazjenti pedjatriċi li għandhom inqas minn 12-il sena, agħti IVEMEND minn ġol-vini fuq perjodu ta' 60 minuta, u lesti l-infużjoni madwar 30 minuta qabel il-kimoterapija.

** **Dexamethasone** għandu jingħata 30 minuta qabel it-trattament bil-kimoterapija f'Jum 1.

L-Għoti Alternattivi ta' Doži għall-Iskedi ta' Għoti ta' Kimoterapija għal Jum Wiehed

Għal pazjenti pedjatriċi li jkunu qed jirċievu HEC jew MEC għal jum wiehed, IVEMEND jista' jingħata bhala infużjoni fil-vini minn kateter f'vina ċentrali f'Jum 1.

Tabella 4: L-ghoti alternattiv ta' dozi għall-prevenzjoni ta' nawsja u rimettar assoċjati ma' skedi ta' għoti ta' HEC jew MEC għal jum wiehed f'pazjenti pedjatriċi

| | Popolazzjoni | Jum 1 |
|----------------------------------|--|---|
| IVEMEND* | Pazjenti pedjatriċi ta' 12-il sena u akbar | 150 mg minn ġol-vini |
| | Pazjenti pedjatriċi ta' sentejn sa inqas minn 12-il sena | 4 mg/kg minn ġol-vini |
| | Pazjenti pedjatriċi minn 6 xhur sa inqas minn sentejn u mhux anqas minn 6 kg | 5 mg/kg minn ġol-vini |
| | | Doża massima 150 mg |
| Dexamethasone** | Il-pazjenti pedjatriċi kollha | Jekk kortikosteroid, bħal dexamethasone, jingħata flimkien miegħu, agħti 50% tad-doża rrakkomandata tal-kortikosteroid fil-jiem 1 u 2 |
| Antagonist ta' 5-HT ₃ | Il-pazjenti pedjatriċi kollha | Ara l-informazzjoni dwar kif għandu jiġi ordnat b'ricetta d-dożaġġ irrakkomandat tal-antagonist ta' 5-HT ₃ li jingħażel |

* Għal pazjenti pedjatriċi ta' 12-il sena u aktar, agħti IVEMEND minn ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta, u lesti l-infużjoni madwar 30 minuta qabel il-kimoterapija. Għall-pazjenti pedjatriċi li għandhom inqas minn 12-il sena, agħti IVEMEND minn ġol-vini fuq perjodu ta' 60 minuta, u lesti l-infużjoni madwar 30 minuta qabel il-kimoterapija.

** **Dexamethasone** għandu jingħata 30 minuta qabel it-trattament bil-kimoterapija f' Jum 1.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' IVEMEND fi trabi taħt l-età ta' 6 xhur ma' ġewx determinati. Dejta mhux disponibbli.

Ġenerali

Dejta tal-effikaċja f'kombinazzjoni ma' kortikosteroidi u antagonisti 5-HT₃ hija limitata. Għal tagħrif addizzjonali fuq l-amministrazzjoni ta' ma' kortikosteroidi, ara sezzjoni 4.5.

Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali antagonisti ta' 5-HT₃ mogħtija flimkien miegħu.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għall-anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Is-sess tal-persuna

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża bbażat fuq is-sess tal-persuna (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali jew għal pazjenti b'mard renali fi stadju tal-aħħar li tkun qed issirilhom emodjalizi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif. Hemm dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u l-ebda dejta f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. IVEMEND għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

IVEMEND 150 mg għandu jingħata ġol-vini u ma għandux jingħata ġol-muskoli jew fil-ġilda. Amministrazzjoni ġol-vina fl-adulti sseħħ preferibbilment permezz ta' infużjoni kontinwa ġol-vina fuq perjodu ta' 20 sa 30 minuta. L-ġhoti minn ġol-vini f'pazjenti pedjatriċi li għandhom 6 xhur u aktar huwa rakkomandat li jsir minn kateter f'vina ċentrali u għandu jsir fuq perjodu ta' 30 minuta f'pazjenti li għandhom 12-il sena u aktar jew fuq perjodu ta' 60 minuta f'pazjenti li għandhom anqas minn 12-il sena (ara sezzjoni 6.6). Tagħtix IVEMEND bħala injezzjoni bolus jew bħala soluzzjoni mhux dilwita.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal polysorbate 80 jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Amministrazzjoni flimkien ma' pimozide, terfenadine, astemizole jew cisapride (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat

Hemm dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat u l-ebda dejta f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever. IVEMEND għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Interazzjonijiet ma' CYP3A4

IVEMEND għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li qed jirċievu sustanzi attivi amministrati fl-istess hin li huma metabolizzati primarjament permezz ta' CYP3A4 u b'medda terapewtika dejqa, bħal ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati tal-alkalojd ta' ergot, fentanyl, u quinidine (ara sezzjoni 4.5). Barra minn hekk, amministrazzjoni fl-istess hin ma' irinotecan għandha ssir b'kawtela partikolari għaliex il-kombinazzjoni tista' tirriżulta f'żieda fit-tossicità.

Għoti flimkien ma' warfarin (substrat ta' CYP2C9)

F'pazjenti fuq terapija kronika bil-warfarin, il-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR - *International Normalised Ratio*) għandu jiġi sorveljat mill-qrib għal 14-il jum wara l-użu ta' fosaprepitant (ara sezzjoni 4.5).

Għoti flimkien ma' kontraċettivi tal-ormoni

L-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali tista' tkun imnaqqa matul u għal 28 jum wara l-amministrazzjoni ta' fosaprepitant. Waqt trattament b'fosaprepitant u għal xahrejn wara l-użu ta' fosaprepitant għandhom jintużaw metodi oħra ta' kontraċezzjoni mhux bl-ormoni f'każ li dik bl-ormoni ma tirnaxxix (ara sezzjoni 4.5).

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet immedjati ta' sensittività eċċessiva li jinkludu fwawar, eritema, qtugħ ta' nifs, u anafilassi/xokk anafilattiku seħħew waqt jew ftit wara l-infużjoni ta' fosaprepitant. Dawn ir-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ġeneralment wiegħbu għat-twaqqif tal-infużjoni u l-ġhoti ta' terapija xierqa. Mhuwiex irrakkomandat li wieħed jerga' jibda l-infużjoni mill-ġdid f'pazjenti li kellhom reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.

Għoti u reazzjonijiet fis-sit tal-infużjoni

Ġew irrappurtati reazzjonijiet fil-post tal-infużjoni (ISRs, infusion site reactions) bl-użu ta' IVEMEND (ara sezzjoni 4.8). Il-parti l-kbira tal-ISRs severi, inklużi tromboflebite u vaskulite, ġew irrappurtati b'għoti ta' kimoterapija b'vesikant (eż., abbaži ta' anthracycline) fl-istess waqt, b'mod partikolari meta kienet assoċjata ma' ekstravażjoni. F'xi pazjenti ġiet irrappurtata wkoll nekrozi

b'kimoterapija b'vesikant fl-istess waqt. Ġiet osservata trombozi ħafifa fil-post tal-injezzjoni b'dozi oġhla mingħajr kimoterapija b'vesikant fl-istess waqt.

IVEMEND m'għandux jingħata bħala injezzjoni bolus, iżda għandu dejjem jiġi dilwit u mogħti bil-mod bħala infużjoni fil-vina (ara sezzjoni 4.2). IVEMEND m'għandux jingħata fil-muskoli jew taħt il-ġilda (ara sezzjoni 5.3). Jekk isehħu sinjali u sintomi ta' irritazzjoni lokali, l-injezzjoni jew l-infużjoni għandha titwaqqaf u terġa' tinbeda f'vina oħra.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjament 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Fosaprepitant, jinbidel rapidament f'aprepitant meta mogħti fil-vina.

Fosaprepitant 150 mg, mogħti bħala doża singola, huwa impeditur dgħajjed ta' CYP3A4.

Fosaprepitant ma jidherx li jinteraġixxi mat-trasportatur tal-glikoproteina-P, kif muri min-nuqqas ta' interazzjoni ta' aprepitant orali ma' digoxin. Huwa mistenni li fosaprepitant jikkawża anqas induzzjoni jew ma jikkawżax induzzjoni akbar ta' CYP2C9, CYP3A4 u glukuronidazzjoni minn dik ikkawżata minn għoti ta' aprepitant mill-ħalq. M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-effetti ta' CYP2C8 u CYP2C19.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħrajn wara l-amministazzjoni ta' fosaprepitant minn ġol-vini x'aktarx isehħu ma' sustanzi attivi li jkollhom interazzjoni ma' aprepitant orali. Il-possibbiltà ta' interazzjonijiet ma' skedi ta' għoti ta' fosaprepitant għal ħafna jiem hija anticipata li ma tkunx aktar minn dik tal-iskedi tal-għoti ta' aprepitant mill-ħalq. Għalhekk, ir-rakkomandazzjonijiet għall-użu ta' IVEMEND ma' prodotti mediċinali oħra f'pazjenti pedjatriċi huma bbażati fuq dejta fl-adulti mill-istudji b'fosaprepitant u aprepitant. Meta jkunu qed jintużaw l-iskedi ta' IVEMEND u EMEND flimkien, jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) sezzjoni 4.5 tal-kapsuli EMEND jew tas-suspensjoni orali ta' EMEND.

It-tagħrif li ġej kien maħruġ minn studji magħmula b'aprepitant orali u minn studji magħmula b'doża waħda ta' fosaprepitant minn ġol-vini mogħti flimkien ma' dexamethasone, midazolam, jew diltiazem.

Effett ta' fosaprepitant fuq il-farmakokinetika ta' sustanzi attivi oħrajn

Inibizzjoni ta' CYP3A4

Bħala inibitur dgħajjed ta' CYP3A4, fosaprepitant 150 mg f'doża singola jista' jikkawża zieda temporanja fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' sustanzi attivi oħra amministrati flimkien li huma metabolizzati permezz ta' CYP3A4. L-esponiment totali ta' sottostrati ta' CYP3A4 jista' jiddied b'madwar darbtejn aktar fil-Jiem 1 u 2 wara l-għoti flimkien ma' doża singola ta' 150 mg fosaprepitant. Fosaprepitant ma għandux jintuża fl-istess hin ma' pimozide, terfenadine, astemizole, jew cisapride. Inibizzjoni ta' CYP3A4 minn fosaprepitant tista' tirriżulta f'koncentrazzjonijiet għoljin tal-plasma ta' dawn is-sustanzi attivi, u dan jista' jwassal għal reazzjonijiet serji jew ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.3). Hija irrikmandata l-kawtela waqt amministrazzjoni fl-istess hin ta' fosaprepitant u sustanzi attivi li jiġu metabolizzati primarjament permezz ta' CYP3A4 u b'medda terapewtika dejqa, bħal ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl, u quinidine (ara s-sezzjoni 4.4).

Kortikosteroidi

Dexamethasone: Id-doża ta' dexamethasone orali għandha titnaqqas b'madwar 50 % meta tingħata flimkien ma' fosaprepitant (ara sezzjoni 4.2). Fosaprepitant 150 mg mogħti bħala doża singola minn ġol-vini fil-Jum 1 żied l-AUC_{0-24siegħa} ta' dexamethasone, li huwa sottostrat ta' CYP3A4, b'100 % fil-Jum 1, 86 % fil-Jum 2 u 18 % fil-Jum 3 meta dexamethasone ingħata flimkien miegħu bħala doża singola ta' 8 mg mill-ħalq fil-Jiem 1, 2 u 3.

Prodotti medicinali kimoterapewtiċi

Ma sarux studji ta' interazzjoni b'fosaprepitant 150 mg u prodotti medicinali kimoterapewtiċi; madankollu, fuq bażi ta' studji b'aprepitant mill-ħalq u docetaxel u vinorelbine, IVEMEND 150 mg mhuwiex mistenni li jkollu interazzjoni klinika rilevanti ma' docetaxel u vinorelbine mogħtija minn ġol-vini. Interazzjoni ma' prodotti medicinali kimoterapewtiċi mogħtija mill-ħalq u mmetabolizzati primarjament jew parzjalment permezz ta' CYP3A4 (eż., etoposide, vinorelbine) ma tistax tiġi eżkluża. Huwa rrikmandat li tintuża l-kawtela u tista' tkun xierqa sorveljanza addizzjonali f'pazjenti li qed jirċievu prodotti medicinali mmetabolizzati primarjament jew parzjalment permezz ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.4). Każijiet ta' newrotossicità, reazzjoni avversa li tista' sseħħ b'ifosfamide, ġew irrappurtati li seħħew wara t-tqegħid fis-suq wara li aprepiant inġhata flimkien ma' ifosfamide.

Immunosoppressanti

Wara doża singola ta' 150 mg fosaprepitant, hija mistennija zieda moderata temporanja għal jumejn possibilmint segwita minn tnaqqis ħafif fl-esponiment ta' immunosoppressanti metabolizzati minn CYP3A4 (eż., ciclosporin, tacrolimus, everolimus u sirolimus). Minħabba ż-żmien qasir ta' zieda fl-esponiment, tnaqqis tad-doża tal-immunosoppressant ibbażata fuq Monitoraġġ Terapewtiku tad-Doża mhuwiex rakkomandat fil-jum ta' għoti ta' IVEMEND u fil-jum ta' wara.

Midazolam

Fosaprepitanti 150 mg mogħti bħala doża singola minn ġol-vini fil-Jum 1 zied l-AUC_{0-∞} ta' midazolam b'77 % fil-Jum 1 u ma kellu l-ebda effett fil-Jum 4 meta midazolam inġhata flimkien miegħu bħala doża singola ta' 2 mg mill-ħalq fil-Jiem 1 u 4. Fosaprepitant 150 mg huwa impeditur dgħajjed ta' CYP3A4 meta mogħti bħala doża singola fil-Jum 1 iżda l-ebda evidenza ta' impediment jew induzzjoni ta' CYP3A4 ma huma osservati fil-Jum 4.

L-effetti potenzjali ta' zieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' midazolam jew ta' benzodiazepines oħra metabolizzati permezz ta' CYP3A4 (alprazolam, triazolam) għandhom jiġu ikkunsidrati meta dawn il-prodotti medicinali jingħataw flimkien ma' IVEMEND.

Diltiazem

Ma sarux studji dwar interazzjonijiet b'fosaprepitant 150 mg u diltiazem; madankollu, l-istudju li ġej b'100 mg ta' fosaprepitant għandu jiġi kkunsidrat meta wiehed juża IVEMEND 150 mg ma' diltiazem. F'pazjenti bi pressjoni għolja minn ħafifa sa moderata, infużjoni ta' 100 mg ta' fosaprepitant fuq 15-il minuta ma' diltiazem 120 mg 3 darbiet kuljum, wasslet għal zieda ta' 1.4 drabi fl-AUC ta' diltiazem u tnaqqis żgħir iżda klinikament sinjifikanti fil-pressjoni, iżda ma wasslitx għal bidla klinikament sinjifikanti fir-rata tal-qalb, jew fl-interval PR.

Induzzjoni

Id-doża singola ta' fosaprepitant 150 mg ma inducietx CYP3A4 fil-Jiem 1 u 4 fl-istudju dwar interazzjoni ta' midazolam. Huwa mistenni li IVEMEND jikkawża anqas induzzjoni jew ma jikkawżax induzzjoni akbar ta' CYP2C9, CYP3A4, u glukuronidazzjoni minn dik ikkawżata permezz tal-għoti tar-reġimen ta' 3 ijiem ta' aprepiantanti mill-ħalq, li fih kienet osservata induzzjoni temporanja bl-effett massimu tagħha jseħħ minn 6-8 ijiem wara l-ewwel doża ta' aprepiant. Ir-reġimen ta' 3 ijiem ta' aprepiant mill-ħalq wassal għal tnaqqis ta' madwar 30-35 % fl-AUC tas-substrati ta' CYP2C9 u sa tnaqqis ta' 64 % fil-konċentrazzjonijiet l-aktar baxxi ta' ethinyl estradiol. M'hemmx biżżejjed tagħrif dwar l-effetti fuq CYP2C8 u CYP2C19. Hija rrikmandata l-kawtela meta warfarin, acenocoumarol, tolbutamide, phenytoin jew sustanzi attivi oħrajn li huma magħrufa li huma metabolizzati permezz ta' CYP2C9 jingħataw ma' IVEMEND.

Warfarin

F'pazjenti fuq terapija kronika b'warfarin, il-*prothrombin time* (INR) għandu jiġi sorveljat bir-reqqa waqt il-kura b'IVEMEND u għal 14-il jum wara l-użu tiegħu għal prevenzjoni ta' nawsja u rimettar ikkawżati minn kimoterapija (ara sezzjoni 4.4).

Kontraċettivi ormonali

L-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali tista' tkun imnaqqsa waqt u għal 28 jum wara l-amministrazzjoni ta' fosaprepitant. Metodi oħra ta' kontraċezzjoni mhux bl-ormoni għandhom

jintużaw waqt trattament b' fosaprepitant u għal xahrejn wara l-użu ta' fosaprepitant f'każ li l-kontraċezzjoni bl-ormoni ma tirnaxxix.

Antagonisti ta' 5-HT₃

Ma sarux studji dwar interazzjonijiet b' fosaprepitant 150 mg u antagonisti ta' 5-HT₃; madankollu, fi studji ta' interazzjoni klinika, ir-regimen ta' aprepitant mill-ħalq ma kellux effetti klinikament importanti fuq il-farmakokinetika ta' ondansetron, granisetron, jew hydrodolasetron (il-metabolit attiv ta' dolasetron). Għalhekk, m'hemm l-ebda evidenza ta' interazzjoni bl-użu ta' IVEMEND 150 mg u antagonisti ta' 5-HT₃.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' aprepitant minħabba għoti ta' fosaprepitant 150 mg

Amministrazzjoni konkomitanti ta' fosaprepitant ma' sustanzi attivi li jimpedixxu l-attività ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, u inibituri tal-protease) għandha ssir b'kawtela, peress li t-taħlita hija mistennija li twassal għal żieda ta' ħafna drabi fil-konċentrazzjonijiet ta' aprepitant fil-plażma (ara s-sezzjoni 4.4). Ketoconazole żied il-half-life terminali ta' aprepitant mill-ħalq b' madwar 3 darbiet aktar.

Amministrazzjoni konkomitanti ta' fosaprepitant ma' sustanzi attivi li jinduċu bil-qawwi l-attività ta' CYP3A4 (eż., rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) għandha tiġi evitata peress li l-kombinazzjoni tista' twassal għal tnaqqis ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' aprepitant li jistgħu jirriżultaw f'effikaċja mnaqqsa. Amministrazzjoni konkomitanti ta' fosaprepitant ma' preparazzjonijiet erbali li fihom St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) m'hijiex irrikmandata. Rifampicin naqqas il-half-life terminali medja ta' aprepitant mill-ħalq b'68 %.

Diltiazem

Studji dwar interazzjoni b' fosaprepitant 150 mg u diltiazem għadhom ma' sarux; madankollu, l-istudju li ġej b' 100 mg fosaprepitant għandu jiġi kkunsidrat meta wieħed juża IVEMEND 150 mg ma' diltiazem. Infużjoni ta' 100 mg fosaprepitant fuq 15-il minuta b' diltiazem 120 mg 3 darbiet kuljum, irriżultat f'żieda ta' 1.5 drabi tal-AUC ta' aprepitant. Dan l-effett ma kienx ikkunsidrat klinikament importanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji dwar interazzjoni saru biss fl-adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

L-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali tista' titnaqqas matul u għal 28 jum wara l-għoti ta' fosaprepitant jew aprepitant mill-ħalq. Waqt kura b' fosaprepitant jew aprepitant mill-ħalq u għal xahrejn wara l-aħħar doża ta' aprepitant għandhom jintużaw metodi oħra ta' kontraċezzjoni mhux bl-ormoni f'każ li dik bl-ormoni ma tirnaxxix (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Tqala

Għal fosaprepitant u aprepitant m'hemmx tagħrif kliniku dwar l-użu waqt it-tqala. It-tossicitajiet riproduttivi li fosaprepitant u aprepitant jista' jkollhom għadhom ma ġewx deskritti b' mod sħiħ minħabba li livelli ta' esponiment oġġla mill-esponiment terapewtiku fil-bnedmin ma setax jinkiseb fi studji fl-annimali. Dawn l-istudji ma indikawx effetti ħżiena diretti jew indiretti mill-aspett tat-tqala, żvilupp tal-embriju/tal-fetu, ħlas jew żvilupp ta' wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). L-effetti potenzjali ta' bidliet fir-regolament ta' newrokinin fuq ir-riproduzzjoni m'humiex magħrufa. IVEMEND ma għandux jintuża waqt tqala sakemm dan ma jkunx neċessarjament meħtieġ.

Treddiġh

Aprepitant huwa eliminat fil-ħalib ta' firien li qed irreddgħu wara amministrazzjoni fil-vina ta' fosaprepitant kif ukoll wara amministrazzjoni orali ta' aprepitant. Mhux magħruf jekk aprepitant jiġix

eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Ghaldaqstant, it-treddiġ mhux irrikmandat waqt trattament b' IVEMEND.

Fertilità

L-effetti li fosaprepitant u aprepitant jista' jkollhom fuq il-fertilità għadhom ma ġewx deskritti b' mod sħiħ minhabba li livelli ta' esponiment oghla mill-esponiment terapewtiku fil-bnedmin ma setax jinkiseb fi studji fl-animali. Dawn l-istudji ta' fertilità ma indikawx effetti ħżiena diretti jew indiretti mill-aspett ta' tghammir, ta' fertiltà, ta' żvilupp tal-embriju/tal-fetu, jew tal-għadd tal-isperma u l-motiltà tagħha (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

IVEMEND jista' jkollu effett zġħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament u għeja jistgħu jseħhu wara l-għoti ta' IVEMEND (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Fl-istudji kliniċi, ingħataw diversi formulazzjonijiet ta' fosaprepitant lil total ta' 2,687 adult inkluż 371 individwu f'saħħtu u 2,084 pazjent, u 299 tifel u tifla u adolexxent b' nawsja u rimettar kaġun tal-kimoterapija (CINV - *chemotherapy induced nausea and vomiting*). Minhabba li fosaprepitant jinbidel f'aprepitant, dawk ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' aprepitant huma mistennija li jseħhu b'fosaprepitant. Il-profil ta' sigurtà ta' aprepitant ġie smat f'madwar 6,500 adult u 184 tifel u tifla u adolexxent.

Aprepitant mill-ħalq

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrapportati b'incidenza akbar f'adulti ttrattati bir-regimen ta' aprepitant milli b'terapija standard f'pazjenti li qed jirċievu HEC kienu: sulluzzu (4.6 % kontra 2.9 %), žieda fl-alanine aminotransferase (ALT) (2.8 % kontra 1.1 %), dispepsja (2.6 % kontra 2.0 %), stitikezza (2.4 % kontra 2.0 %), uġiġħ ta' ras (2.0 % kontra 1.8 %), u tnaqqis fl-aptit (2.0 % kontra 0.5 %). L-aktar reazzjoni avversa komuni irrapportata f'incidenza akbar f'pazjenti ittrattati bir-regimen ta' aprepitant milli b'terapija standard f'pazjenti li qed jirċievu MEC kienet għeja kbira (1.4 % kontra 0.9 %).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrapportati b'incidenza akbar f'pazjenti pedjatriċi ttrattati bl-iskeda ta' aprepitant milli bl-iskeda ta' kontroll waqt li kienu qed jirċievu kimoterapija emetogenika għall-kanċer kienu sulluzzu (3.3 % versus 0.0 %) u fwawar (1.1 % versus 0.0 %).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella - aprepitant

Ir-reazzjonijiet avversi segwenti kienu osservati f'għabra ta' analiżi tal-istudji b'HEC u MEC b'incidenza oghla b'aprepitant mill-ħalq milli b'terapija standard f'pazjenti adulti jew pedjatriċi jew meta ntuża wara t-tqegħid fis-suq.

Il-kategoriji ta' frekwenza mogħtija fit-tabella huma bbażati fuq l-istudji fl-adulti; il-frekwenzi osservati fl-istudji pedjatriċi kienu jixxiebh u jew kienu inqas, ħlief jekk huma muriġa fit-tabella. Xi ADRs inqas komuni fil-popolazzjoni adulta ma kinux osservati fl-istudji pedjatriċi.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 5: Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella – aprepitant

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Reazzjoni avversa | Frekwenza |
|------------------------------------|--|-----------|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | kandidjasi, infezzjoni tal-istafilokokku | rari |

| Sistema tal-klassifika tal-organi | Reazzjoni avversa | Frekwenza |
|--|--|------------------|
| Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika | newtrogenija bid-deni, anemija | mhux komuni |
| Immune system disorders | reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi | mhux magħruf |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | tnaqqis fl-aptit | komuni |
| | Polidipsija | rari |
| Disturbi psikjatriċi | Ansjetà | mhux komuni |
| | diżorjentament, burdata ta' ewforja, | rari |
| Disturbi fis-sistema nervuża | uġiġh ta' ras | komuni |
| | sturdament, hedla ta' ngħas | mhux komuni |
| | disturb konoxxittiv, letargija, disgewżja | rari |
| Disturbi fl-għajnejn | Konguntivite | rari |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | żarżir fil-widnejn | rari |
| Disturbi fil-qalb | palpitazzjonijiet | mhux komuni |
| | bradikardija, disturb kardjovaskulari | rari |
| Disturbi vaskulari | fwawar shan/fwawar | mhux komuni |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Sulluzzu | komuni |
| | uġiġh fil-ħalq u l-faringi, għatis, sogħla, imnieher inixxi għal ġol-ħalq, irritazzjoni tal-gerżuma | rari |
| Disturbi gastrointestinali | stitikezza, dispepsja | komuni |
| | tifwiq, dardir* rimettar*, mard ta' rifluss gastroesofagali, uġiġh addominali, ħalq xott, gass fl-istonku | mhux komuni |
| | titqib ta' ulċera fid-duodenum, stomatite, nefha fl-addome, ippurgar iebes, kolite newtrogenika | rari |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | raxx, akne | mhux komuni |
| | reazzjoni ta' sensittività għad-dawl, iperidrozi, saborrea, ferita fil-ġilda, raxx bil-ħakk, sidrome ta' Stevens-Johnson/nekrolizi tossika tal-epidermide | rari |
| | ħakk, urtikarja | mhux magħruf |
| Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi | dghufija tal-muskoli, spażmi fil-muskoli | rari |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | Disurja | mhux komuni |
| | Pollakisurja | rari |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Gheja | komuni |
| | astenja, telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard | mhux komuni |
| | edima, skomdu fis-sider, disturb fil-mixi | rari |
| Investigazzjonijiet | żieda fl-ALT | komuni |
| | żieda fl-AST, zieda fl-alkaline phosphatase fid-demmm | mhux komuni |
| | riżultat pozittiv għal ċelluli ħomor tad-demmm fl-awrina, tnaqqis ta' sodium fid-demmm, tnaqqis fil-piż, tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili, preżenza ta' zokkor fl-awrina, żieda fl-ammont tal-awrina li tghaddi | rari |

*Id-dardir u r-rimettar kienu parametri tal-effikaċja fl-ewwel 5 ijiem ta' trattament ta' wara l-kimoterapija u ġew irrappurtati bhala reazzjonijiet avversi biss wara.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Il-profil tar-reazzjonijiet avversi fl-estensjoni taċ-Ċiklu Multiplu tal-istudji ta' HEC u MEC fl-adulti sa 6 ċikli ta' kimoterapija addizzjonali kienu ġeneralment simili għal dawk osservati f'Ċiklu 1.

Fi studju kliniku addizzjonali kkontrollat b'mod attiv f'1,169 pazjent adult li kienu qed jirċievu aprepitant u HEC, il-profil tar-reazzjonijiet avversi kien ġeneralment jixbah lil dak li deher fl-istudji ohra ta' HEC b'aprepitant.

Studji mhux dwar CINV

Reazzjonijiet avversi addizzjonali kienu osservati f'pazjenti adulti ttrattati b'aprepitant għal dardir u rimettar wara operazzjoni (PONV) u f'incidenza akbar milli b'ondansetron: uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, hsejjes tal-imsaren anormali, stitikezza*, diżartriya, qtugħ ta' nifs, ipoestesija, nuqqas ta' rقاد, mjożi, dardir, disturb sensorili, dwejjaq fl-istonku, sub-ileus*, tnaqqis tal-akutezza viżwali, tħarħir.

*Irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jiehdu doża ogħla ta' aprepitant.

Fosaprepitant

Fi studju kliniku kkontrollat b'mod attiv f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu HEC, is-sigurtà ġiet evalwata għal 1,143 pazjent li kienu qed jirċievu r-reġimen ta' jum wieħed ta' 150 mg IVEMEND mqabbla ma' 1,169 pazjent li kienu qed jirċievu r-reġimen ta' 3 ijiem ta' aprepitant. Barra dan, fi prova klinika kkontrollata bi placebo f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu MEC, is-sigurtà ġiet stmata f'504 pazjenti li kienu qed jirċievu doża waħda ta' IVEMEND 150 mg meta mqabbla ma' 497 pazjent li kienu qed jirċievu l-iskeda ta' kontroll.

Is-sigurtà tal-iskeda ta' għoti IV f'jum wieħed kienet sostnuta minn gabra ta' analiżi ta' 3 studji kliniċi kkontrollati b'mod attiv f'139 pazjent pedjatriku (b'età minn 6 xhur sa 17-il sena) li jew kienu qed jirċievu HEC jew MEC u doża waħda ta' IVEMEND bid-doża rrakkomandata tal-iskeda ta' għoti f'jum 1 jew b'doża akbar.

Is-sigurtà tal-iskeda ta' għoti IV fuq tlett ijiem hija sostnuta minn studju kliniku bi grupp wieħed f'100 pazjent pedjatriku (b'età minn 6 xhur sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu HEC jew MEC u skeda ta' 3 ijiem ta' IVEMEND bid-doża rakkomandata (ara sezzjoni 4.2). Il-profil ta' sigurtà tal-iskeda ta' 3 ijiem ta' fosaprepitant IV f'pazjenti pedjatriċi tixbah dik tal-għoti tal-iskeda ta' fosaprepitant f'jum 1.

Il-profil ta' sigurtà ta' fosaprepitant f'pazjenti adulti u pedjatriċi kien b'mod ġenerali jixbah dak osservat b'aprepitant.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella - fosaprepitant

Dawn li ġejjin huma reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu fosaprepitant fi studji kliniċi jew wara t-tqegħid fis-suq u li ma kinux irrappurtati b'aprepitant kif deskritt hawn fuq. Il-kategoriji ta' frekwenza fit-tabella huma bbażati fuq studji fl-adulti; il-frekwenzi osservati fl-istudji pedjatriċi kienu jixxiebhu jew kienu inqas. Xi reazzjonijiet avversi li jiġu osservati b'mod komuni fil-popolazzjoni adulta ma ġewx osservati fl-istudji pedjatriċi. Reazzjonijiet fil-post tal-infuzjoni (ISRs, infusion site reactions) ġew irrappurtati bl-użu ta' IVEMEND (ara sezzjoni 4.4).

Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni (ħafna $\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 6: Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella – fosaprepitant

| Klassi ta' sistemi u ta' organi | Reazzjoni avversa | Frekwenza |
|--|--|------------------|
| Disturbi vaskulari | fwawar, tromboflebite (il-bieċa l-kbira, tromboflebite fis-sit tal-infużjoni) | mhux komuni |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda | eritema | mhux komuni |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata | eritema fis-sit tal-infużjoni, uġiġh fis-sit tal-infużjoni, ħakk fis-sit tal-infużjoni | mhux komuni |
| | ebusija fis-sit tal-infużjoni | rari |
| | reazzjonijiet immedjati ta' sensittività eċċessiva li jinkludu fwawar, eritema, qtugħ ta' nifs, reazzjonijiet anafilattiċi/xokk anafilattiku | mhux magħruf |
| Investigazzjonijiet | togħla l-pressjoni | mhux komuni |

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-każ ta' tehid eċċessiv, fosaprepitant għandu jitwaqqaf u għandu jiġi pprovdut trattament ta' appoġġ u ta' sorveljanza ġenerali. Minhabba l-attività antiemetika ta' aprepitant, emesi ikkaġunata minn prodott mediċinali taf ma tkunx effettiva.

Aprepitant ma jistax jitnehħa b'emodijalizi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemetiċi u antinawsjanti, Kodiċi ATC: A04AD12.

Fosaprepitant huwa promediċina ta' aprepitant u meta mogħti fil-vina jinqaleb rapidament f'aprepitant (ara sezzjoni 5.2). Il-kontribuzzjoni ta' fosaprepitant għall-effett antiemetiku ġenerali għadu ma ġiex ikkaratterizzat għalkollox, madankollu kontribuzzjoni temporanja matul il-faži inizjali ma tistax tiġi eskluża. Aprepitant huwa antagonista ta' affinità qawwija selettiv f'ricetturi P neurokinin 1 (NK₁) tas-sustanza umana. L-effett farmakoloġiku ta' fosaprepitant huwa attribwit għal aprepitant.

L-Iskeda ta' Jum 1 ta' Fosaprepitant fl-Adulti

Kimoterapija Emetoġenika ħafna (HEC - Highly Emetogenic Chemotherapy)

Fi studju randomised, parallell, double-blind u kkontrollat b'mod attiv, IVE MEND 150 mg (N=1,147) tqabbel ma' reġimen ta' 3 ijiem ta' aprepitant (N=1,175) f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu reġimen ta' HEC li kien jinkludi cisplatin (≥ 70 mg/m²). Ir-reġimen ta' fosaprepitant kien jikkonsisti f'għoti ta' fosaprepitant 150 mg fil-Jum 1 flimkien ma' ondansetron 32 mg IV fil-Jum 1 u dexamethasone 12-il mg fil-Jum 1, 8 mg fil-Jum 2, u 8 mg darbtejn kuljum fil-Jiem 3 u 4. Ir-reġimen ta' aprepitant kien jikkonsisti f'għoti ta' aprepitant 125 mg fil-Jum 1 u 80 mg/jum fil-Jiem 2 u 3 flimkien ma' ondansetron 32 mg IV fil-Jum 1 u dexamethasone 12-il mg fil-Jum 1 u 8 mg kuljum fil-Jiem 2 sa 4. Placebo għal fosaprepitant, placebo għal aprepitant, u placebo għal dexamethasone (filgħaxxiet tal-Jiem 3 u 4) intużaw biex jinżamm il-'blinding' (ara sezzjoni 4.2). Għalkemm fi provi kliniċi ntużat doża ta' 32 mg ta' ondansetron fil-vina, din m'għadhiex id-doża rrakkomandata. Ara t-tagħrif dwar il-prodott għall-antagonista ta' 5-HT₃ magħżul, għal informazzjoni xierqa dwar l-għoti tad-doża.

L-effikaċja kienet ibbażata fuq l-evalwazzjoni tal-miżuri komposti li ġejjin: rispons shiħ kemm fil-fażijiet globali kif ukoll f'dawk imdewma u l-ebda rimettar fil-fażi globali. IVEMEND 150 mg intwera li ma kienx inferjuri għal dak ta' reġimen ta' 3 ijiem ta' aprepitant. Sommarju tal-iskopijiet primarji u sekondarji hija muriġja f'Tabella 7.

Tabella 7: Perċentwal ta' pazjenti adulti li qed jirċievu Kimoterapija Emetoġenika Hafna u jirrispondu skont il-grupp ta' kura u l-fażi — Ċiklu 1

| SKOPIJIET* | Reġimen ta' fosaprepitant (N =1,106)** % | Reġimen ta' aprepitant (N =1,134)** % | Differenza† (95 % CI) |
|----------------------|---|--|-----------------------|
| Rispons shiħ‡ | | | |
| Globalment§ | 71.9 | 72.3 | -0.4 (-4.1, 3.3) |
| Fażi mdewma§§ | 74.3 | 74.2 | 0.1 (-3.5, 3.7) |
| L-ebda rimettar | | | |
| Globalment§ | 72.9 | 74.6 | -1.7 (-5.3, 2.0) |

*L-iskop primarju huwa b'tipa hoxna.

**N: Numru ta' pazjenti adulti inklużi fl-analiżi primarja tar-rispons shiħ.

†Differenza u confidence interval (CI) kienu kkalkulati permezz tal-metodu propost minn Miettinen u Nurminen u aġġustat għas-sess.

‡Rispons shiħ = l-ebda rimettar u l-ebda użu ta' terapija ta' salvataġġ.

§Globalment = 0 sa 120 siegħa wara li tinbeda kura ta' kimoterapija b'cisplatin.

§§Fażi mdewma = 25 sa 120 siegħa wara li tinbeda kura ta' kimoterapija b'cisplatin.

Kimoterapija Emetoġenika b'Mod Moderat (MEC - Moderately Emetogenic Chemotherapy)

Fi studju *randomised*, parallell, ikkontrollat bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas il-pazjenti ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża, IVEMEND 150 mg (N=502) flimkien ma' ondansetron u dexamethasone tqabbel ma' ondansetron u dexamethasone waħedhom (skeda ta' kontroll) (N=498) f'pazjenti adulti li kienu qed jirċievu skeda ta' kimoterapija emetoġenika b'mod moderat. L-iskeda ta' fosaprepitant kienet tikkonsisiti minn fosaprepitant 150 mg f'Jum 1 flimkien ma' ondansetron 8 mg mogħti mill-ħalq għal 2 dożi u dexamethasone 12-il mg mogħti mill-ħalq. Fil-Jiem 2 u 3, il-pazjenti fil-grupp ta' fosaprepitant irċievew placebo għal ondansetron kull 12-il siegħa. L-iskeda ta' kontroll kienet tikkonsisiti minn placebo ta' fosaprepitant 150 mg IV f'Jum 1 flimkien ma' ondansetron 8 mg mogħti mill-ħalq għal 2 dożi u dexamethasone 20 mg mogħti mill-ħalq. Fil-Jiem 2 u 3, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll irċievew 8 mg ondansetron mill-ħalq kull 12-il siegħa. Il-placebo ta' fosaprepitant u l-placebo ta' dexamethasone (f'Jum 1) intużaw biex la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma jkunu jafu liema sustanza qed tintuża.

L-effikaċja ta' fosaprepitant ġiet evalwata abbażi tal-iskopijiet finali primarji u sekondarji elenkati f'Tabella 8 u ntweriet li hija superjuri għall-iskeda ta' kontroll f'dak li huwa rispons komplut fil-fażijiet imdewma u fil-fażijiet globali.

Tabella 8: Perċentwal ta' pazjenti adulti li kienu qed jirċievu Kimoterapija Emetoġenika b'Mod Moderat li rrispondew skont il-grupp ta' trattament u l-fażi

| SKOPIJIET FINALI* | Skeda ta' fosaprepitant (N =502)** % | Skeda ta' kontroll (N =498)** % | Valur p |
|----------------------|---|------------------------------------|---------|
| Rispons shiħ† | | | |
| Fażi mdewma‡ | 78.9 | 68.5 | < 0.001 |
| Rispons shiħ† | | | |
| Globalment§ | 77.1 | 66.9 | < 0.001 |

| | | | |
|-----------------------------|------|----|-------|
| Il-fażi akuta ^{§§} | 93.2 | 91 | 0.184 |
|-----------------------------|------|----|-------|

*L-iskop finali primarju huwa b'tipa grassa.

**N: Numru ta' pazjenti adulti li ġew inklużi fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata.

†Rispons shiħ = l-ebda rimettar u l-ebda użu ta' terapija ta' salvataġġ.

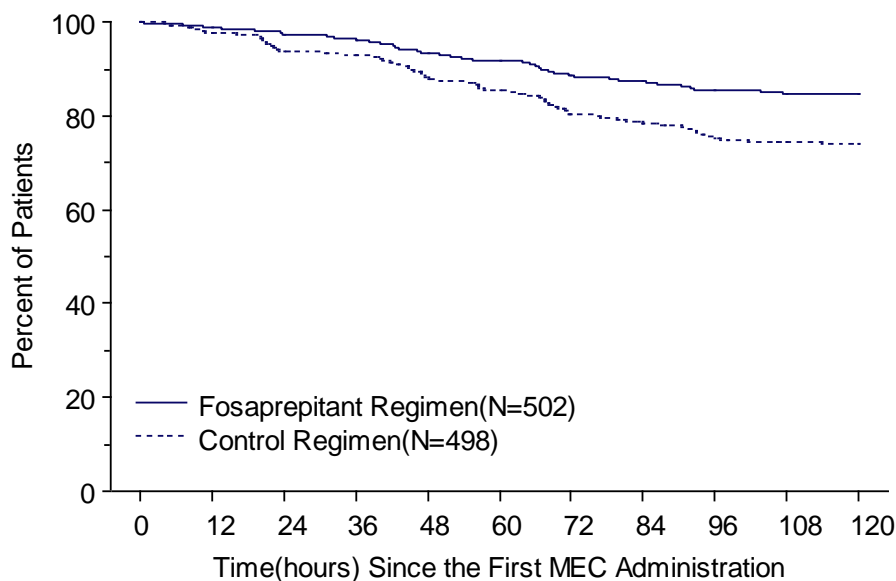
‡Fażi mdewma = 25 sa 120 siegħa wara l-bidu tal-kimoterapija.

§Globalment = 0 sa 120 siegħa wara l-bidu tal-kimoterapija.

§§Akuta= 0 sa 24 siegħa wara l-bidu tal-kimoterapija.

L-istima tal-hin sal-ewwel rimettar hija rrapreżentata permezz tal-plot Kaplan-Meier fil-Figura 1.

Figura 1: Percentwal ta' pazjenti adulti li jkunu qed jirċievu Kimoterapija Emetoġenika b'Mod Moderat li jibqgħu ma jirremettux mal-hin



Popolazzjoni pedjatrika

Fi 3 studji kliniċi, ikkontrollati b'mod attiv, fejn kemm l-investigaturi kif ukoll l-individwi kienu jafu liema sustanza qed tintuża, pazjenti pedjatriċi li kellhom minn 6 xhur sa 17-il sena jew irċievew kimoterapija emetoġenika ħafna jew emetoġenika b'mod moderat u doża waħda ta' fosaprepitant bid-doża rakkomandata jew b'doża akbar tal-iskeda ta' jum 1 (139 pazjent) jew tal-iskeda ta' 3 ijiem (199 pazjent), flimkien ma' ondansetron b'dexamethasone jew mingħajru.

Pazjenti Pedjatriċi Li Rċievew L-Iskeda ta' Jum 1 ta' Fosaprepitant

L-effikaċja tal-iskeda ta' jum 1 ta' fosaprepitant f'pazjenti pedjatriċi giet estrapolata minn dak li ntwerwa fl-adulti li rċievew l-iskeda ta' jum 1 ta' fosaprepitant kif deskritt fis-sottosezzjoni L-Iskeda ta' Jum 1 ta' Fosaprepitant fl-Adulti.

L-effikaċja tal-iskeda ta' jum 1 ta' fosaprepitant f'pazjenti pedjatriċi hija mistennija li tkun tixbah dik tal-iskeda ta' jum 1 ta' fosaprepitant fl-adulti.

Pazjenti Pedjatriċi Li Rċievew L-Iskeda ta' 3 Ijiem ta' Fosaprepitant

L-effikaċja tal-iskeda ta' 3 ijiem ta' fosaprepitant f'pazjenti pedjatriċi kienet ibbażata fuq dak li ntwerwa f'pazjenti pedjatriċi li rċievew l-iskeda ta' 3 ijiem ta' aprepitant mill-ħalq.

L-effikaċja tal-iskeda ta' 3 ijiem ta' fosaprepitant f'pazjenti pedjatriċi hija mistennija li tkun tixbah dik tal-iskeda ta' 3 ijiem ta' aprepitant mill-ħalq. Ara s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għall-kapsuli EMEND u tat-trab għal-suspensjoni orali EMEND għall-informazzjoni klinika kompluta dwar l-istudji li saru b'aprepitant mill-ħalq.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Fosaprepitant, promediċina ta' aprepitant, meta amministrata fil-vina huwa rapidament mibdul f'aprepitant. Konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' fosaprepitant kienu taħt livelli li jistgħu jkunu ikkwantifikati fi żmien 30 minuta mit-tlestija tal-infużjoni.

Għoti ta' aprepitant wara li jingħata fosaprepitant

Wara doża waħda fil-vina ta' 150 mg fosaprepitant amministrata bħala infużjoni ta' 20 minuta lil voluntiera adulti f'saħħithom l-AUC_{0-∞} medja ta' aprepitant kienet 35.0 µg•siegħa/ml u l-konċentrazzjoni medja massima ta' aprepitant kienet 4.01 µg/ml.

Distribuzzjoni

Aprepitant jintrabat b'mod qawwi mal-proteini, b'medja ta' 97 %. Il-volum ġeometriku medju ta' distubazzjoni fl-istat fiss (V_{dss}) ta' aprepitant stmat minn doża singola ta' 150 mg fosaprepitant mogħti minn ġol-vini huwa ta' madwar 82 l fil-bnedmin.

Bijotrasformazzjoni

Fosaprepitant kien mibdul rapidament għal aprepitant f'inkubazzjonijiet *in vitro* bi preparazzjonijiet tal-fwied mill-bnedmin. Barra dan, fosaprepitant sarlu tibdil rapidu u kważi komplut għal aprepitant fi preparazzjonijiet S9 minn tessuti tal-bniedem oħra inkluzi kliwi, pulmuni u iljum. Għalhekk, jidher li t-tibdil ta' fosaprepitant għal aprepitant jista' jseħh f'tessuti multipliċi. Fil-bnedmin, fosaprepitant amministrat fil-vina kien mibdul rapidament għal aprepitant fi żmien 30 minuta wara tmiem l-infużjoni.

Aprepitant jgħaddi minn metabolizmu estensiv. F'adulti għadhom żgħar u b'saħħithom, aprepitant jammonta għal madwar 19 % tar-radjuattività fil-plażma fuq 72 siegħa wara amministrazzjoni ta' doża waħda ta' 100 mg fil-vina ta' [¹⁴C]-fosaprepitant, promediċina għal aprepitant, u dan jindika l-preżenza sostanzjali ta' metaboliti fil-plażma. Tnax-il metabolit ta' aprepitant ġew identifikati fil-plażma tal-bniedem. Il-metabolizmu ta' aprepitant iseħh fil-parti l-kbira permezz ta' ossidazzjoni fiċ-ċirku morpholine u l-ktajjen tal-ġenb tiegħu u l-metaboliti li jirriżultaw kienu biss ta' attività dgħajfa. Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied tal-bniedem jindikaw li aprepitant huwa metabolizzat primarjament permezz ta' CYP3A4 u potenzjalment b'kontribuzzjoni minuri minn CYP1A2 u CYP2C19.

Il-metaboliti kollha osservati fl-awrina, fl-ippurgar u fil-plażma wara doża fil-vina ta' 100 mg [¹⁴C]-fosaprepitant kienu osservati wkoll wara doża orali ta' [¹⁴C]-aprepitant. Hekk kif 245.3 mg ta' fosaprepitant dimeglumine (ekwivalenti għal 150 mg ta' fosaprepitant) jinbidlu f'aprepitant, jinħelsu 23.9 mg ta' phosphoric acid u 95.3 mg ta' meglumine.

Eliminazzjoni

Aprepitant m'huwiex eliminat mhux mibdul fl-awrina. Il-metaboliti huma eliminati fl-awrina u permezz ta' eliminazzjoni biljari fl-ippurgar. Wara doża waħda ta' 100 mg ta' [¹⁴C]-fosaprepitant mogħtija fil-vina, 57 % tar-radjuattività kienet irkuprata mill-awrina u 45 % mill-ippurgar.

Il-farmakokinetika ta' aprepitant m'hijiex linejari matul il-medda ta' doża klinika. Il-*half-life* terminali ta' aprepitant wara għoti ta' 150 mg fosaprepitant mill-vina kienet madwar 11-il siegħa. It-tneħħija ġeometrika medja ta' aprepitant mill-plażma wara għoti ta' doża ta' 150 mg fosaprepitant minn ġol-vini kienet ta' madwar 73 ml/min.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku: Fosaprepitant huwa metabolizzat f'diversi tessuti ekstraepataċi; għaldaqstant indeboliment epatiku mhux mistenni li jbidel il-konverżjoni ta' fosaprepitant għal apreipitant. Indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh klassi A) ma jaffettwax il-farmakokinetika ta' apreipitant għal xi medda kbira klinikament rilevanti. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa neċessarju għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif. Minn dejta disponibbli ma jistgħux jingibdu konkluzjonijiet rigward l-influwenza ta' indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh klassi B) fuq il-farmakokinetika ta' apreipitant. Ma hemm l-ebda tagħrif kliniku jew farmakokinetiku f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh klassi C).

Indeboliment renali: Doża waħda ta' 240 mg ta' apreipitant orali nġhatat lil pazjenti b'indeboliment renali sever ($CrCl < 30$ ml/min) u lil pazjenti b'mard renali ta' stadju finali (ESRD) li jeħtieġ emodijalizi.

F'pazjenti b'indeboliment renali sever, l-AUC_{0-∞} ta' apreipitant (mhux marbut u marbut mal-proteina) naqas b'21 % u C_{max} naqas b'32 %, fir-rigward ta' suġġetti b'saħħithom. F'pazjenti b'ESRD li qed issirilhom emodijalizi, l-AUC_{0-∞} ta' apreipitant totali naqas b'42 % u C_{max} naqas b'32 %. Minhabba tnaqqis modest fl-irbit ma' proteina ta' apreipitant f'pazjenti b'mard renali, l-AUC ta' apreipitant mhux marbut farmakoloġikament attiv ma kienx effettwat b'mod sinjifikanti f'pazjenti b'indeboliment renali meta mqabbla ma' suġġetti b'saħħithom. Emodijalizi li saret 4 jew 48 siegħa wara d-doża ma kellha l-ebda effett sinjifikanti fuq il-farmakokinetika ta' apreipitant; inqas minn 0.2 % tad-doża kienet irkuprata fid-dialysate.

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment renali jew għal pazjenti b'ESRD li qed issirilhom emodijalizi.

Popolazzjoni pedjatrika: Bħala parti mill-iskeda IV/IV/IV ta' 3 ijiem, medjan simulat tal-AUC_{0-24hr} ta' apreipitant mal-medjan tal-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) f'Jum 1 u l-medjan tal-konċentrazzjonijiet fi tmiem Jum 1, Jum 2, u Jum 3 f'pazjenti pedjatriċi (6 xhur sa 17-il sena) qed jintwerew f'Tabella 9.

Tabella 9: Parametri farmakokinetiċi ta' apreipitant għall-iskeda ta' 3 ijiem ta' fosaprepitant IV f'pazjenti pedjatriċi

| Popolazzjoni | Doża IV/IV/IV ta' 3 ijiem | AUC _{0-24 hr.} (ng*siegħa/mL) | C _{max} (ng/mL) | C ₂₄ (ng/mL) | C ₄₈ (ng/mL) | C ₇₂ (ng/mL) |
|--------------------|---------------------------|--|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 12 – 17-il sena | 115-il mg, 80 mg, 80 mg | 21,172 | 2,475 | 454 | 424 | 417 |
| 6 - < 12-il sena | 3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg | 25,901 | 2,719 | 518 | 438 | 418 |
| 2 - < 6 snin | | 20,568 | 2,335 | 336 | 248 | 232 |
| 6 xhur – < sentejn | | 16,979 | 1,916 | 256 | 179 | 167 |

Fl-ambjent ta' jum 1 ta' fosaprepitant IV, medjan simulat tal-AUC_{0-24hr} ta' apreipitant mal-medjan tal-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) f'Jum 1 u l-medjan tal-konċentrazzjonijiet fi tmiem Jum 1, Jum 2, u Jum 3 f'pazjenti pedjatriċi (6 xhur sa < 12-il sena) u medja osservata tal-AUC_{0-24hr} mal-medjan tal-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) f'Jum 1 u l-medjan tal-konċentrazzjonijiet fi tmiem Jum 1, Jum 2, u Jum 3 f'pazjenti pedjatriċi (12 sa 17-il sena) qed jintwerew f'Tabella 10.

Tabella 10: Parametri farmakokinetiċi ta' aprepitant għall-iskeda ta' jum 1 ta' fosaprepitant IV f'pazjenti pedjatriċi

| Popolazzjoni | Doża IV ta' jum 1 | AUC _{0-24 hr.} (ng*siegha/mL) | C _{max} (ng/mL) | C ₂₄ (ng/mL) | C ₄₈ (ng/mL) | C ₇₂ (ng/mL) |
|--------------------|-------------------|--|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 12 - 17-il sena | 150 mg | 30,400 | 3,500 | 735 | NR | NR |
| 6 - < 12-il sena | 4 mg/kg | 35,766 | 3,637 | 746 | 227 | 69.2 |
| 2 - < 6 snin | | 28,655 | 3,150 | 494 | 108 | 23.5 |
| 6 xhur – < sentejn | 5 mg/kg | 30,484 | 3,191 | 522 | 112 | 24.4 |

NR = Mhux irrappurtati (Not Reported)

Analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni ta' aprepitant f'pazjenti pedjatriċi (li kellhom minn 6 xhur sa 17-il sena) tissuġġerixxi li s-sess tal-persuna u r-razza m'għandhom l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' aprepitant.

Relazzjoni bejn il-koncentrazzjoni u l-effett

Studji tal-immaġini permezz ta' tomografija b'emissjonijiet positron (PET - *Positron emission tomography*), bl-użu ta' trejser speċifiku ħafna għar-riċettur-NK₁, f'irġiel għadhom żgħar f'saħħithom li ngħataw doża waħda ta' 150 mg fosaprepitant ġol-vini (N=8) urew li l-okkupanza tar-riċetturi NK₁ tal-moħħ hija ta' ≥ 100 % f'T_{max}, u wara 24 siegħa, ≥ 97 % wara 48 siegħa, u bejn 41 % u 75 % wara 120 siegħa, wara d-dożaġġ. L-okkupanza tar-riċetturi NK₁ tal-moħħ, f'dan l-istudju, kienet tikkorrela tajjeb mal-koncentrazzjonijiet ta' aprepitant fil-plażma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku miksub b'għoti ta' fosaprepitant minn ġol-vini u għoti ta' aprepitant mill-ħalq ibbażat fuq studji konvenzjonali dwar l-effett tossiku minn doża waħda u doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni (inkluż testijiet *in vitro*), u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Il-potenzjal karċinogeniku fl-annimali gerriema kien mistharreġ biss b'aprepitant amministrat mill-ħalq. Madankollu, għandu jiġi nnutat li l-valur tal-istudji dwar l-effetti tossiċi li saru bl-annimali gerriema, bil-fniek u bix-xadini, inkluż studji dwar l-effett tossiku fuq ir-riproduzzjoni, huwa limitat minħabba li esponimenti sistemici għal fosaprepitant u għal aprepitant kienu biss simili jew anke aktar baxxi mill-esponiment terapewtiku fil-bnedmin adulti. Fl-istudji mwettqa dwar il-farmakologija tas-sigurtà u tat-tossiċità b'doži ripetuti fuq il-klieb, C_{max} ta' fosaprepitant u l-valuri AUC ta' aprepitant kienu sa 3 darbiet u 40 darba, rispettivament, oġhla mill-valuri kliniċi.

Fi studju dwar l-effetti tossiċi fi klieb ta' età żgħira ttrattati b'fosaprepitant minn jum 14 sa jum 42 wara t-twelid, deher tnaqqis fil-piż tat-testikoli u fid-daqs taċ-ċellula ta' Leydig fl-irġiel b'6 mg/kg/jum kif ukoll żieda fil-piż tal-utru, ipertrofija tal-utru u taċ-ċerviċi, u edima tat-tessuti tal-vagina fin-nisa minn 4 mg/kg/jum. Fi studju dwar l-effetti tossiċi fil-frieh fil-firien ittrattati b'aprepitant minn jum 10 sa jum 63 wara t-twelid, deher ftuħ bikri tal-vagina fin-nisa minn 250 mg/kg b.i.d. u separazzjoni mdewma tal-prepuzju fl-irġiel minn 10 mg/kg b.i.d. Ma kien hemm l-ebda effetti marbuta mat-trattament fuq it-tgħammir, il-fertilità jew is-sopravivenza tal-embriju/tal-fetu, u l-ebda bidliet patoloġiċi fl-organi tar-riproduzzjoni. Ma kien hemm l-ebda margini għal esponiment rilevanti b'mod kliniku ta' aprepitant. Għal trattament fuq perjodu qasir, dawn is-sejbiet huma meqjusa improbabbli li jkunu rilevanti b'mod kliniku.

F'annimali tal-laboratorju, fosaprepitant f'formulazzjonijiet mhux kummerċjali kkawża tossiċità vaskulari u emolisi f'koncentrazzjonijiet taht il-1 mg/ml u oġhla, skont il-formulazzjoni. F'ċelluli tad-

demm umani maħsul in instabet ukoll evidenza ta' emolisi b'formulazzjonijiet mhux kummerċjali f'konċentrazzjonijiet ta' fosaprepitant ta' 2.3 mg/ml u oghla, għalkemm it-testijiet fid-demm sħiħ uman kienu negattivi. Ma nstabet l-ebda emolisi bil-formulazzjoni kummerċjali sa konċentrazzjoni ta' fosaprepitant ta' 1 mg/ml f'demm sħiħ uman u f'eritroċiti umani maħsul in.

Fil-fniek, fosaprepitant ikkawża infjammazzjoni inizjali lokali akuta temporanja wara għoti hdejn il-vini, taħt il-ġilda u ġol-muskoli. Fi tmiem il-perjodu tal-follow-up (8 ijiem wara l-għoti tad-doża), sa infjammazzjoni ħafifa lokali mhux akuta kienet innutata wara għoti hdejn il-vini u ġol-muskoli u wkoll sa degenerazzjoni/nekrozi fokali moderata tal-muskolu b'rigenerazzjoni tal-muskolu wara għoti minn ġol-muskoli.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium edetate (E386)
Polysorbate 80 (E433)
Lactose anhydrous
Sodium hydroxide (E524) (għal aġġustament pH) u/jew
Hydrochloric acid dilwit (E507) (għal aġġustament pH)

6.2 Inkompatibbiltajiet

IVEMEND mhuwiex kompatibbli ma' xi soluzzjonijiet li fihom cations divalenti (eż., Ca^{2+} , Mg^{2+}), inkluż soluzzjonijiet Hartman u lactated ringer. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25°C.

Minn lat mikrobijologiku, il-prodott mediċinali għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, żminijiet ta' hażna waqt l-użu u kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura minn 2 sa 8°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigg (2°C - 8°C).

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett tal-ħġieġ ċar Tip I ta' 10 ml, tapp tal-lastiku tal-chlorobutyl jew bromobutyl u sigill tal-aluminju b'kappa tal-plastik griża li titneħħa b'saba' wiehed.

Daqsijiet tal-pakkett: kunjett 1 jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

IVEMEND għandu jiġi rikostitwit u mbagħad dilwit qabel l-amministrazzjoni.

Preparazzjoni ta' IVEMEND 150 mg għal amministrazzjoni fil-vina:

1. Injetta 5 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) għal injezzjoni fil-kunjett. Aghmel żgur li soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) għal injezzjoni tiżdied mal-ġenb tal-kunjett sabiex ma tifformax ragħwa. Ċaqlaq il-kunjett b'gentilezza. Evita li tħarrek u soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) għal injezzjoni għal ġol-kunjett.
2. Ipprepara borża tal-infuzjoni mimlija b'**145 ml** ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) għall-injezzjoni (pereżempju, billi tneħhi 105 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) għall-injezzjoni minn borża għall-infuzjoni ta' 250 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) għall-injezzjoni).
3. Iġbed il-volum sħiħ minn ġol-kunjett u ittrasferixxih għal go borża tal-infuzjoni li jkun fiha 145 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) għall-injezzjoni biex **tagħti volum totali ta' 150 ml u konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/ml**. Aqleb il-borża ta' taht fuq bil-mod darbtejn jew tliet darbiet.
4. Iddetermina l-volum li għandu jingħata minn dak ippreparat fil-borża tal-infuzjoni, abbażi tad-doża rakkomandata (ara sezzjoni 4.2).

Adulti

Għandu jingħata l-volum kollu ppreparat fil-borża tal-infuzjoni (150 ml).

Pedjatriċi

F'pazjenti ta' 12-il sena u aktar, il-volum li għandu jingħata huwa kkalkulat kif ġej:

- Volum li għandu jingħata (ml) huwa daqs id-doża rakkomandata (mg)

F'pazjenti li għandhom 6 xhur sa anqas minn 12-il sena, il-volum li għandu jingħata huwa kkalkulat kif ġej:

- Volum li għandu jingħata (ml) = id-doża rakkomandata (mg/kg) x piż (kg)
 - **Nota: Tagħtix aktar mid-doži massimi (ara sezzjoni 4.2).**

5. Jekk ikun meħtieġ, għal volumi anqas minn 150 ml, il-volum ikkalkulat jista' jiġi ttrasferit għal borża ta' daqs xieraq jew għal go siringa qabel l-għoti permezz ta' infuzjoni.

Id-dehra tas-soluzzjoni rikostitwita hija l-istess bħad-dehra tad-dilwent.

Il-prodott mediċinali rikostitwit u dilwit għandu jiġi mifli viżwalment għal frak jew telf ta' kulur qabel l-amministrazzjoni.

Armi kwalunkwe soluzzjoni u skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Il-prodott mediċinali m'għandux jiġi rikostitwit jew imħallat ma' soluzzjonijiet li għalihom ma gietx stabbilita kompatibilità fiżika jew kimika (ara sezzjoni 6.2).

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/437/003

EU/1/07/437/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 11 ta' Jannar 2008

Data tal-aħħar tiġdid: 12 ta' Novembru 2012

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**
-

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA 150 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IVEMEND 150 mg trab għal soulzzjoni għall-infużjoni
fosaprepitant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih fosaprepitant dimeglumine ekwivalenti għal 150 mg fosaprepitant, li jikkorrispondi għal 130.5 mg ta' apreipitant. Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni 1 ml ta' soluzzjoni jkun fiha 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Disodium edetate, polysorbate 80, lactose anhydrous, NaOH u/jew HCl iddilwit (għal aġġustament tal-pH).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
kunjett wiehed
10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jintuża darba biss.
L-użu ta' apreipitant mill-ħalq m'huwiex meħtieġ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni: 24 siegħa f' temperatura ta' 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/07/437/003 1 x kunjett 1
EU/1/07/437/004 1 x 10 kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IVEMEND 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT 150 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

IVEMEND 150 mg trab għal soluzzjoni għall-infużjoni
fosaprepitant
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

IVEMEND 150 mg trab għal soluzzjoni għall-infuzjoni fosaprepitant

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum IVEMEND u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IVEMEND
3. Kif għandek tuża IVEMEND
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen IVEMEND
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum EMEND u għalxiex jintuża

IVEMEND fih is-sustanza attiva fosaprepitant li f'gismek tinbidel f'aprepitant. Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha "antagonisti tar-riċettur ta' neurokinin 1 (NK₁)". Il-moħħ għandu parti speċifika li tikkontrolla d-dardir u r-rimettar. IVEMEND jaħdem billi jimblokka sinjali lejn dik il-parti, biex b'hekk inaqqas id-dardir u r-rimettar. IVEMEND jintuża fl-adulti, fl-adolexxenti u fit-tfal li għandhom 6 xhur jew aktar **f'kombinazzjoni ma' medicini oħra** biex jimpedixxi d-dardir u r-rimettar ikkawżati mill-kimoterapija (trattament kontra l-kanċer) li hija kaġun qawwi jew moderat ta' dardir u rimettar.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IVEMEND

Tużax IVEMEND

- jekk inti allergiku għal fosaprepitant, aprepitant, jew għal polysorbate 80 jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- ma' medicini li fihom pimozide (użat biex jittratta mard psikjatriku), terfenadine u astemizole (użati għall-*hayfever* jew kundizzjonijiet allergiċi oħra), cisapride (użat biex jittratta problemi diġestivi). Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu dawn il-medicini minhabba li t-trattament jeħtieġ li jiġi modifikat qabel tibda tuża IVEMEND.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża IVEMEND.

Qabel ma tibda tiehu kura b'din il-medicina, għid lit-tabib tiegħek jekk għandek mard tal-fwied minhabba li l-fwied huwa importanti għat-tkissir tal-medicina fil-gisem. Għalhekk it-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn jissorvelja l-kondizzjoni tal-fwied tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix IVEMEND lil tfal taħt is-6 xhur jew li jiżnu anqas minn 6 kg, minhabba li ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni.

Mediċini oħra u IVEMEND

IVEMEND jista' jeffettwa mediċini oħra kemm waqt kif ukoll wara trattament b' IVEMEND. Hemm xi mediċini li m'għandhomx jittieħdu ma' IVEMEND (bħal pimozide, terfenadine, astemizole, u cisapride) jew li jeħtieġu aġġustament tad-dożaġġ (ara ukoll 'Tużax IVEMEND').

L-effetti ta' IVEMEND jew ta' mediċini oħra jistgħu jkunu influwenzati jekk tieħu IVEMEND ma' mediċini oħrajn inklużi dawk elenkati hawn taħt. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti qiegħed tieħu kwalunkwe waħda mill-mediċini li ġejjin:

- mediċini għall-kontroll tat-twelid li jistgħu jinkludu pilloli għall-kontroll tat-twelid, gareż għal fuq il-ġilda, impjanti, u ċertu apparat għal ġol-utru (IUDs) li jerħi l-ormoni jistgħu ma jaħdmux b' mod xieraq meta jittieħdu flimkien ma' IVEMEND. Forma oħra jew forma addizzjonali ta' kontroll tat-twelid mhux bl-ormoni għandha tintuża waqt kura b'IVEMEND u sa xahrejn wara li jintuża IVEMEND,
- ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus (immunosuppressanti),
- alfentanil, fentanyl (użati biex jikkuraw l-uġiġħ),
- quinidine (użati biex jikkuraw taħbit tal-qalb irregolari),
- irinotecan, etoposide, vinorelbine, ifosfamide (mediċini użati biex jikkuraw il-kanċer),
- mediċini li fihom derivattivi alkaloidi tal-ergotina bħal ergotamine u diergotamina (użati għall-kura tal-emigranja),
- warfarin, acenocoumarol (sustanzi li jraqu d-demm; jistgħu jkunu meħtieġa testijiet tad-demm),
- rifampicin, clarithromycin, telithromycin (antibijotiċi użati għall-kura tal-infezzjonijiet),
- phenytoin (mediċina użata għall-kura tal-aċċessjonijiet),
- carbamazepine (użata għall-kura tal-epilessija),
- midazolam, triazolam, phenobarbital (mediċini użati biex jipproduċu l-kalma jew jgħinuk biex torqod),
- St. John's Wort (preparazzjoni tal-ħxejjex użata għall-kura tad-depressjoni),
- inibituri tal-protease (użati għall-kura ta' infezzjonijiet tal-HIV),
- ketoconazole ħlif ix-xampu (użat biex jittratta s-sindrome ta' Cushing – meta l-ġisem jipproduċi kortisol żejjed),
- itraconazole, voriconazole, posaconazole (antifungali),
- nefazodone (użat għall-kura tad-depressjoni),
- diltiazem (mediċina użata għall-kura tal-pressjoni għolja tad-demm),
- kortikosteroidi (bħal dexamethasone),
- mediċini kontra l-ansjetà (bħal alprazolam),
- tolbutamide (mediċina użata għall-kura tad-dijabete).

Għid lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe mediċina oħra jew mediċini tal-ħxejjex oħrajn li qed tieħu, ħadt dan l-aħħar, jew tista' tieħu.

Tqala u treddiġħ

Din il-mediċina m'għandhiex tintuża waqt it-tqala sakemm dan ma jkunx meħtieġ b' mod ċar. Jekk inti tqila jew qed tredda', tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Għal tagħrif dwar il-kontroll tat-twelid, ara 'Mediċini oħra u IVEMEND'.

Mhux magħruf jekk IVEMEND jiġix eliminat fil-ħalib tal-bniedem; għaldaqstant, it-treddiġħ mhuiwix irrikmandat waqt trattament b' din il-mediċina. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti qegħda tredda' jew qegħda tippjana li tredda' qabel tirċievi din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Għandu jitqies li ċerti persuni jistordu u jitheddlu wara li jużaw IVMEND. Jekk inti tistordi jew titheddel, evita li ssuq jew thaddem magni wara li tuża din il-medicina (ara 'Effetti sekondarji possibbli').

IVMEND fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża IVMEND

Fl-adulti (18-il sena u aktar), id-doża rrikmandata ta' IVMEND hija 150 mg fosaprepitant fil-Jum 1 (il-jum tal-kimoterapija).

Fit-tfal u fl-adolessenti (6 xhur sa 17-il sena), id-doża rrakkomandata ta' IVMEND hija bbażata fuq l-età u l-piż tal-pazjent. Skont it-trattament tal-kimoterapija, hemm żewġ modi kif jista' jingħata IVMEND:

IVMEND jingħata biss f'Jum 1 (jum wiehed ta' kimoterapija)

IVMEND jingħata fil-Jiem 1, 2, u 3 (jum wiehed jew ħafna jiem ta' kimoterapija)

- Formulazzjonijiet ta' apreipitant mill-ħalq jistgħu jiġu ordnati fil-Jiem 2 u 3 minflok IVMEND.

It-trab jiġi rikostitwit u dilwit qabel l-użu. Is-soluzzjoni għal infużjoni tingħatalek minn professjonist fil-qasam mediku, bħal tabib jew infermier, permezz ta' infużjoni ġol-vina (dripp) madwar 30 minuta qabel tibda t-trattament tal-kimoterapija fl-adulti jew 60 – 90 minuta qabel tibda t-trattament tal-kimoterapija fit-tfal u fl-adolessenti. It-tabib tiegħek jista' jitolbok tiegħu medicini oħra inkluż kortikosteroid (bħal ma huwa dexamethasone) u 'antagonist ta' 5HT₃' (bħal ma huwa ondansetron) li jilqgħu kontra d-dardir u r-rimettar. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Waqf IVMEND u ara tabib minnufih jekk tinnotta xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin, li jistgħu jkunu serji, u li għandu mnejn ikollok bżonn kura medika urgenti għalihom:

- Horriqija, raxx, ħakk, tbatija biex tiegħu n-nifs jew biex tibla', jew tnaqqis serju fil-pessjoni tad-dem (frekwenza mhux magħrufa, ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli); dawn huma sinjali ta' reazzjoni allergika serja.
- Reazzjonijiet fil-post tal-infużjoni (ISR, infusion site reactions) fil-post jew qrib il-post tal-infużjoni. L-aktar ISRs serji seħħew b'ċertu tip ta' medicina kimoterapija li tista' taħraq il-ġilda jew ittella' infafet fil-ġilda (vesikant) b'effetti sekondarji, inklużi uġiġħ, nefħa u ħmura. F'xi persuni li ħadu din it-tip ta' medicina kimoterapija seħħet mewt tat-tessut tal-ġilda (nekrozi).

Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati huma elenkati hawn taħt.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10) huma:

- stitikezza, indigestjoni,
- uġiġħ ta' ras,
- għeja,
- telf ta' aptit,
- sulluzzu,
- żieda fl-ammont ta' enzimi tal-fwied fid-dem (tiegħek).

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100) huma:

- sturdament, xejra ta' ngħas,
- akne, raxx,
- ansjetà,
- tifwiq, nawsja, rimettar, hruq ta' stonku, uġiġh fl-istonku, ħalq xott, titfa' l-gass,
- zieda fl-għamil tal-awrina bl-uġiġh jew bil-hruq,
- debbulizza, tħossok ma tiflaħx b'mod ġenerali
- ħmura fil-wicċ/fil-ġilda, fwawar,
- qalb tħabbat b'mod mgħaġġel jew irregolari, il-pessjoni toġħla,
- deni b'zieda fir-riskju ta' infezzjoni, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demmi,
- uġiġh fis-sit tal-infużjoni, ħmura fis-sit tal-infużjoni, ħakk fis-sit tal-infużjoni, infjammazzjoni tal-vina fis-sit tal-infużjoni.

Effetti sekondarji rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000) huma:

- diffikultà biex taħseb, nuqqas ta' enerġija, disturb fit-toġħma,
- sensitività tal-ġilda għax-xemx, hruġ eċċessiv ta' għaraq, ġilda żejtnija, feriti fil-ġilda, raxx li jġiegħlek tħokk, sindrome ta' Stevens-Johnson/nekrolizi tossika tal-epidermide (reazzjoni qawwija rari fil-ġilda),
- ewforja (tħoss ferħ kbir), disorjentament,
- infezzjoni bil-batterji, infezzjoni bil-moffa,
- stitikezza qawwija, ulċera fl-istonku, infjammazzjoni tal-musrana ż-żgħira u l-musrana l-ħoxna, selhiet fil-ħalq, nefha fiż-żaqq,
- tġħaddi l-awrina b'mod frekwenti, tġħaddi aktar awrina mis-soltu, preżenza ta' zokkor jew demmi fl-awrina,
- skomdu fis-sider, nefha, bidla fil-manjiera ta' kif timxi,
- soġħla, katarru fuq wara tal-gerżuma, irritazzjoni tal-gerżuma, għatis, gerżuma misluħa,
- tnixxija mill-għajnejn u ħakk,
- żarżir fil-widnejn,
- spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli,
- għatx eċċessiv,
- qalb tħabbat bil-mod, mard tal-qalb u tal-vini u l-arterji,
- tnaqqis fiċ-ċelluli bojod tad-demmi, livelli baxxi ta' sodium fid-demmi, telf ta' piż,
- ebusija fis-sit tal-infużjoni.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen IVEMEND

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq il-kunjett wara JIS. L-ewwel żewġ numri jindikaw ix-xahar; l-4 numri ta' wara jindikaw is-sena.

Aħzen fil-frigġ (2°C - 8°C).

Is-soluzzjoni rikostitwita u dilwita hija stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih IVEMEND

- Is-sustanza attiva hi fosaprepitant. Kull kunjett fih fosaprepitant dimeglumine ekwivalenti għal 150 mg fosaprepitant. Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni 1 ml ta' soluzzjoni jkun fih 1 mg ta' fosaprepitant (1 mg/ml).
- Is-sustanzi l-oħra huma: disodium edetate (E386), polysorbate 80 (E433), lactose anhydrous, sodium hydroxide (E524) (għal aġġustament tal-pH) u/jew hydrochloric acid dilwit (E507) (għal aġġustament tal-pH).

Kif jidher IVEMEND u l-kontenut tal-pakkett:

IVEMEND huwa trab abjad għal offwajt għal soluzzjoni għall-infużjoni.

It-trab jiġi f' kunjett tal-ħġieġ ċar, tapp tal-lastiku tal-chlorobutyl jew bromobutyl u sigill tal-aluminju b'kappa tal-plastik griża li titneħħa b'saba' wieħed.

Kull kunjett fih 150 mg ta' fosaprepitant. Daqsijiet tal-pakkett: kunjett 1 jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Struzzjonijiet fuq kif tirrikostitwixxi u tiddilwi IVEMEND 150 mg:

1. Injetta 5 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għal injezzjoni fil-kunjett. Aġmel żgur li soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għal injezzjoni tiżdied mal-ġenb tal-kunjett sabiex ma tifformax ragħwa. Ċaqlaq il-kunjett b'għentilezza. Evita li ttharrek u soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) għal injezzjoni għal ġol-kunjett.
2. Ipprepara borża tal-infuzjoni mimlija b'**145 ml** ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) għall-injezzjoni (pereżempju, billi tneħhi 105 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) għall-injezzjoni minn borża tal-infuzjoni ta' 250 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) għall-injezzjoni).
3. Iġbed il-volum sħiħ minn ġol-kunjett u ittrasferixxih għal ġo borża tal-infuzjoni li jkun fiha 145 ml ta' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) għall-injezzjoni biex **tagħti volum totali ta' 150 ml u konċentrazzjoni finali ta' 1 mg/ml**. Aqleb il-borża ta' taht fuq bil-mod darbtejn jew tliet darbiet. (ara 'Kif għandek tuża IVEMEND').
4. Iddetermina l-volum li għandu jingħata minn dak ippreparat fil-borża tal-infuzjoni, abbażi tad-doża rakkomandata (ara s-Sommarju tal-Karatterisitċi tal-Prodott (SmPC), *Summary of Product Characteristics*), sezzjoni 4.2).

Adulti

Għandu jingħata l-volum kollu ppreparat fil-borża tal-infuzjoni (150 ml).

Pedjatriċi

F'pazjenti ta' 12-il sena u aktar, il-volum li għandu jingħata huwa kkalkulat kif ġej:

- Volum li għandu jingħata (ml) huwa daqs id-doża rakkomandata (mg)

F'pazjenti li għandhom 6 xhur sa anqas minn 12-il sena, il-volum li għandu jingħata huwa kkalkulat kif ġej:

- Volum li għandu jingħata (ml) = id-doża rakkomandata (mg/kg) x piż (kg)
 - **Nota: Tagħtix aktar mid-doži massimi (ara s-Sommarju tal-Karatterisitċi tal-Prodott (SmPC), sezzjoni 4.2).**

5. Jekk ikun meħtieġ, għal volumi anqas minn 150 ml, il-volum ikkalkulat jista' jiġi ttrasferit għal borża ta' daqs xieraq jew għal ġo siringa qabel l-għoti permezz ta' infużjoni.

Is-soluzzjoni finali rikostitwita u ddilwita hija stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ta' 25°C.

Medicini parenterali għandhom ikunu spezzjonati viżwalment għal materjal partikulat jew tindis fil-kulur qabel l-amministrazzjoni meta s-soluzzjoni u l-kontenitur jippermettu.

Id-dehra tas-soluzzjoni rikostitwita hija l-istess bħad-dehra tad-dilwent.

Armi kwalunkwe soluzzjoni u skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott. Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Il-prodott medicinali m'għandux jiġi rikostitwit jew imħallat ma' soluzzjonijiet li għalihom ma gietx stabbilita kompatibilità fiżika jew kimika (ara s-Sommarju tal-Karatterisitċi tal-Prodott (SmPC), sezzjoni 6.2).