

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IVEMEND 150 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera fosaprepitant dimegluminy, co odpowiada 150 mg fosaprepitantu, co odpowiada 130,5 mg aprepitantu. Po rekonstytucji i rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 1 mg fosaprepitantu (1 mg/ml) (patrz punkt 6.6).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Biały lub prawie biały bezpostaciowy proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią o wysokim i umiarkowanym ryzyku wymiotów u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 miesięcy i starszych.

IVEMEND 150 mg podawany jest w ramach leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 150 mg we wlewie dożylnym podawanym **w czasie 20-30 minut** w dniu 1. na około 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii (patrz punkt 6.6). IVEMEND należy podawać w skojarzeniu z glikokortykosteroidem i antagonistą receptora 5-HT₃, zgodnie z tabelami poniżej.

W zapobieganiu wystąpieniu nudności i wymiotów związanych z emetogenną chemioterapią nowotworów zaleca się stosowanie następujących schematów.

Tabela 1: Zalecane dawkowanie w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią o wysokim ryzyku wymiotów u dorosłych

	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.
IVEMEND	150 mg dożylnie	-	-	-
Deksametazon	12 mg doustnie	8 mg doustnie	8 mg doustnie dwa razy na dobę	8 mg doustnie dwa razy na dobę
Antagonista receptora 5-HT ₃	Standardowa dawka antagonisty receptora 5-HT ₃ . Patrz materiały informacyjne	-	-	-

	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.
	dotyczące właściwego dawkowania wybranego antagonisty receptora 5-HT ₃			

Pierwszego dnia, 30 minut przed chemioterapią oraz rano w okresie od dnia 2. do dnia 4 należy podać **deksametazon**. Deksametazon należy także podawać wieczorem w dniu 3. i 4. Dawka deksametazonu uwzględnia interakcje pomiędzy substancjami czynnymi.

Tabela 2: Zalecane dawkowanie w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią o umiarkowanym ryzyku wymiotów u dorosłych

	Tylko Dzień 1.
IVEMEND	150 mg dożylnie
Deksametazon	12 mg doustnie
Antagonista receptora 5-HT ₃	Standardowa dawka antagonisty receptora 5-HT ₃ . Patrz materiały informacyjne dotyczące właściwego dawkowania wybranego antagonisty receptora 5-HT ₃

Pierwszego dnia, 30 minut przed chemioterapią należy podać **deksametazon**. Dawka deksametazonu uwzględnia interakcje pomiędzy substancjami czynnymi.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku 6 miesięcy i starsze oraz o masie ciała nie mniejszej niż 6 kg

W tabeli 3 przedstawiono zalecany schemat dawkowania produktu leczniczego IVEMEND, który należy podawać z antagonistą receptora 5-HT₃ z kortykosteroidem lub bez niego, w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z jedno- lub wielodniowym stosowaniem schematów chemioterapii o wysokim ryzyku wymiotów (ang. HEC, *Highly Emetogenic Chemotherapy*) lub o umiarkowanym ryzyku wymiotów (ang. MEC, *Moderately Emetogenic Chemotherapy*). Do 1-dniowych schematów chemioterapii należą te schematy, w których HEC lub MEC są podawane tylko przez jeden dzień. Do wielodniowych schematów chemioterapii należą schematy chemioterapii, w których HEC lub MEC są podawane przez dwa lub więcej dni.

W tabeli 4 przedstawiono alternatywny schemat dawkowania, który można stosować podczas jednodniowego schematu chemioterapii.

Dawkowanie w przypadku jedno- lub wielodniowych schematów chemioterapii

W przypadku dzieci i młodzieży otrzymujących jedno- lub wielodniowe schematy HEC lub MEC produkt leczniczy IVEMEND należy podawać we wlewie dożylnym przez centralny cewnik dożylny w dniu 1., 2. i 3. Zamiast produktu leczniczego IVEMEND w dniach 2. i 3. można stosować kapsułki EMEND lub proszek do sporządzania zawiesiny doustnej EMEND, co przedstawiono w tabeli 3. Zalecenia dotyczące dawkowania podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) EMEND kapsułki lub EMEND proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Tabela 3: Zalecane dawkowanie w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z jedno- lub wielodniowym schematem HEC lub MEC u dzieci i młodzieży

	Populacja	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.
IVEMEND*	Dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi	115 mg dożylnie	80 mg dożylnie LUB 80 mg doustnie (EMEND kapsułki)	80 mg dożylnie LUB 80 mg doustnie (EMEND kapsułki)
	Dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat i o masie ciała nie mniejszej niż 6 kg	3 mg/kg mc. dożylnie Maksymalna dawka 115 mg	2 mg/kg mc. dożylnie LUB 2 mg/kg mc. doustnie (EMEND zawiesina doustna) Maksymalna dawka 80 mg	2 mg/kg mc. dożylnie LUB 2 mg/kg mc. doustnie (EMEND zawiesina doustna) Maksymalna dawka 80 mg
Deksametazon**	Dzieci i młodzież	W przypadku jednoczesnego podawania kortykosteroidu, takiego jak deksametazon należy podawać 50% zalecanej dawki kortykosteroidu w dniach 1-4		
Antagonista receptora 5-HT ₃	Dzieci i młodzież	Aby dowiedzieć się więcej na temat zalecanego dawkowania antagonisty 5-HT ₃ , patrz wybrane informacje o produkcie.		

* W przypadku dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych produkt leczniczy IVEMEND należy podawać dożylnie przez 30 minut, tak aby zakończyć wlew około 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. W przypadku dzieci w wieku poniżej 12 lat produkt leczniczy IVEMEND należy podawać dożylnie przez 60 minut, tak aby zakończyć wlew około 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.

** **Deksametazon** należy podawać 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii w dniu 1.

Alternatywne dawkowanie w przypadku jednodniowych schematów chemioterapii

W przypadku dzieci i młodzieży otrzymujących 1-dniową HEC lub MEC produkt leczniczy IVEMEND można podawać we wlewie dożylnym przez centralny cewnik dożylny w dniu 1.

Tabela 4: Alternatywne dawkowanie w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z 1-dniowym schematem HEC lub MEC u dzieci i młodzieży

	Populacja	Dzień 1.
IVEMEND*	Dzieci i młodzież w wieku 12 lat i starsi	150 mg dożylnie
	Dzieci w wieku od 2 do poniżej 12 lat	4 mg/kg mc. dożylnie
	Dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 2 lat i o masie ciała nie mniejszej niż 6 kg	5 mg/kg mc. dożylnie
		Maksymalna dawka 150 mg
Deksametazon**	Dzieci i młodzież	W przypadku jednoczesnego podawania kortykosteroidu, takiego jak deksametazon należy podawać 50% zalecanej dawki kortykosteroidu w dniach 1. i 2.
Antagonista receptora 5-HT ₃	Dzieci i młodzież	Aby dowiedzieć się więcej na temat zalecanego dawkowania antagonisty 5-HT ₃ , patrz wybrane informacje o produkcie.

* W przypadku dzieci i młodzieży w wieku 12 lat i starszych produkt leczniczy IVEMEND należy podawać dożylnie przez 30 minut, tak aby zakończyć wlew około 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. W przypadku dzieci w wieku poniżej 12 lat produkt leczniczy IVEMEND należy podawać dożylnie przez 60 minut, tak aby zakończyć wlew około 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.

** **Deksametazon** należy podawać 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii w dniu 1.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego IVEMEND u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy. Dane nie są dostępne.

Informacje ogólne

Dane dotyczące skuteczności działania leku stosowanego w skojarzeniu z innymi glikokortykosteroidami i antagonistami receptora 5-HT₃ są ograniczone. Dodatkowe informacje na temat jednoczesnego podawania z kortykosteroidami znajdują się w punkcie 4.5.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych w celu uzyskania informacji o jednocześnie stosowanych produktach leczniczych z grupy antagonistów receptora 5-HT₃.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Płeć

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku w zależności od płci pacjenta (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u hemodializowanych pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby. Dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby są ograniczone i nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w przypadku

stosowania produktu IVEMEND (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

IVEMEND 150 mg należy podawać dożylnie, a nie należy podawać domięśniowo ani podskórnie. Osobom dorosłym produkt leczniczy najlepiej podawać we wlewie dożylnym trwającym 20-30 minut. Podanie dożylne u dzieci i młodzieży w wieku 6 miesięcy i starszych zaleca się wykonywać przez centralny cewnik dożylny, oraz prowadzić je u pacjentów w wieku 12 lat i starszych przez 30 minut, zaś u pacjentów w wieku poniżej 12 lat przez 60 minut (patrz punkt 6.6). Nie należy podawać produktu IVEMEND w dawce uderzeniowej ani w postaci nierozcieńczonego roztworu.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na polisorbat 80, lub na którąkolwiek inną substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Stosowanie jednocześnie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem czy cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby są ograniczone i nie ma danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu IVEMEND (patrz punkt 5.2).

Interakcje z substratami CYP3A4

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania produktu IVEMEND u pacjentów przyjmujących jednocześnie substancje czynne metabolizowane głównie przez CYP3A4 oraz substancje czynne o wąskim zakresie terapeutycznym, takie jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanyl, pochodne alkaloidów sporyszu, fentanyl oraz chinidyna (patrz punkt 4.5). Poza tym podczas jednoczesnego stosowania z irynotekaniem należy zachować szczególną ostrożność ze względu na to, iż takie skojarzenie może wiązać się ze zwiększoną toksycznością.

Jednoczesne stosowanie z warfaryną (substrat CYP2C9)

U pacjentów leczonych długotrwale warfaryną należy ściśle kontrolować wartość Międzynarodowego Współczynnika Znormalizowanego (ang. INR, *International Normalised Ratio*) przez 14 dni po zastosowaniu fosaprepitantu (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

Podczas leczenia fosaprepitantem oraz w okresie 28 dni po jego zakończeniu skuteczność działania hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona. W trakcie leczenia fosaprepitantem i przez 2 miesiące od podania ostatniej dawki fosaprepitantu należy stosować alternatywne niehormonalne dodatkowe metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano wystąpienia natychmiastowych reakcji nadwrażliwości z zaczerwienieniem twarzy, rumieniem, dusznością i anafilaksją/wstrząsem anafilaktycznym podczas podawania fosaprepitantu we wlewie dożylnym lub zaraz po podaniu wlewu dożylnego. Te reakcje nadwrażliwości na ogół ustępowały po przerwaniu podawania wlewu dożylnego i zastosowaniu właściwego leczenia. Nie zaleca się wznawiania wlewu dożylnego u pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości.

Reakcje w miejscu podania oraz reakcje na wlew

Zgłaszano występowanie reakcji na wlew w związku ze stosowaniem produktu IVEMEND (patrz punkt 4.8). Większość ciężkich reakcji na wlew, w tym zakrzepowe zapalenie żył i zapalenie naczyń

krwionośnych, zgłoszono w związku z jednoczesnym stosowaniem chemioterapii wywołującej reakcję pęcherzową (np. opartej na antracyklinach), zwłaszcza gdy doszło do wynaczynienia. U niektórych pacjentów otrzymujących jednocześnie chemioterapię wywołującą reakcję pęcherzową zgłaszano również przypadki martwicy. Obserwowano przypadki łagodnej zakrzepicy w miejscu wstrzyknięcia podczas podawania wyższych dawek bez jednoczesnej chemioterapii wywołującej reakcję pęcherzową.

Produktu IVEMEND nie należy podawać w dawce uderzeniowej, ale zawsze należy rozcieńczyć i podawać w długotrwałym wlewie dożylnym (patrz punkt 4.2). Produktu IVEMEND nie należy podawać domięśniowo ani podskórnie (patrz punkt 5.3). W przypadku wystąpienia podmiotowych lub przedmiotowych objawów miejscowego podrażnienia należy przerwać podawanie wlewu lub zastrzyku i wznowić procedurę, zakładając wkłucie do innej żyły.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Po podaniu dożylnym fosaprepitant szybko przekształcany jest w aprepitant.

Fosaprepitant podawany w dawce jednorazowej wynoszącej 150 mg jest słabym inhibitorem CYP3A4. Wydaje się, że fosaprepitant nie wchodzi w interakcje z białkiem transportującym P-glikoproteiną, co wykazano poprzez brak interakcji aprepitantu w postaci doustnej z digoksyną. Przypuszcza się, że fosaprepitant powodowałby indukcję aktywności CYP2C9, CYP3A4 oraz glukuronidację w stopniu nie większym lub nawet mniejszym niż w przypadku podawania aprepitantu w postaci doustnej. Brak danych dotyczących wpływu na CYP2C8 i CYP2C19.

Po dożylnym podaniu fosaprepitantu możliwe jest wystąpienie interakcji z innymi produktami leczniczymi, które wchodzi w interakcje z aprepitantem w postaci doustnej. Prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji podczas wielodniowych schematów z zastosowaniem fosaprepitantu nie powinno być wyższe niż ich prawdopodobieństwo podczas stosowania aprepitantu w postaci doustnej. W związku z tym zalecenia dotyczące stosowania produktu leczniczego IVEMEND z innymi produktami leczniczymi u dzieci i młodzieży oparte są na danych dotyczących osób dorosłych pochodzących z badań fosaprepitantu i aprepitantu. Podczas stosowania produktu leczniczego IVEMEND w skojarzeniu z produktem leczniczym EMEND należy zapoznać się z punktem 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) kapsułek EMEND lub proszku do sporządzania zawiesiny doustnej EMEND.

Poniższe informacje uzyskano podczas badań z zastosowaniem aprepitantu w postaci doustnej oraz badań prowadzonych z użyciem pojedynczej dożylnej dawki fosaprepitantu podawanej jednocześnie z deksametazonem, midazolamem lub diltiazemem.

Wpływ fosaprepitantu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Hamowanie aktywności CYP3A4

Jako słaby inhibitor CYP3A4 fosaprepitant w dawce jednorazowej wynoszącej 150 mg może spowodować przemijające podwyższenie stężeń osoczowych jednocześnie stosowanych substancji czynnych metabolizowanych przez CYP3A4. Całkowite stężenie podawanych substratów CYP3A4 może zwiększyć się nawet 2-krotnie w dniu 1. i 2. po jednoczesnym podaniu fosaprepitantu w jednorazowej dawce wynoszącej 150 mg. Nie wolno stosować fosaprepitantu jednocześnie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem czy cyzaprydem. Zahamowanie aktywności CYP3A4 przez fosaprepitant może spowodować zwiększenie stężeń osoczowych tych substancji czynnych, powodując potencjalnie ciężkie lub zagrażające życiu reakcje (patrz punkt 4.3). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania fosaprepitantu i substancji czynnych metabolizowanych głównie przez CYP3A4 oraz substancji czynnych o wąskim zakresie terapeutycznym, takich jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanyl, diergotamina, ergotamina, fentanyl oraz chinidyna (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy

Deksametazon: w przypadku stosowania jednocześnie z fosaprepitantem dawkę deksametazonu podawaną doustnie należy zmniejszyć o około 50% (patrz punkt 4.2). W przypadku jednoczesnego stosowania z deksametazonem w jednorazowej dawce doustnej wynoszącej 8 mg w dniu 1., 2. i 3. fosaprepitant podawany dożylnie w jednorazowej dawce wynoszącej 150 mg w dniu 1. powodował zwiększenie pola pod krzywą ($AUC_{0-24 \text{ godz.}}$) dla będącego substratem CYP3A4 deksametazonu o 100% w dniu 1., 86% w dniu 2. i o 18% w dniu 3.

Leki chemioterapeutyczne

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji fosaprepitantu w dawce 150 mg z lekami chemioterapeutycznymi; jednak w oparciu o wyniki badań dotyczących stosowania aprepitantu w postaci doustnej i docetakselu oraz winorelbiny nie należy spodziewać się znaczących klinicznie interakcji produktu IVEMEND 150 mg z docetakselem i winorelbina podawanymi dożylnie. Nie można wykluczyć interakcji z podawanymi doustnie lekami chemioterapeutycznymi metabolizowanymi głównie lub częściowo przez CYP3A4 (np. etopozyd, winorelbina). Należy zachować ostrożność i dodatkowo monitorować pacjentów otrzymujących produkty lecznicze metabolizowane głównie lub częściowo przez enzym CYP3A4 (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano występowanie objawów neurotoksyczności, mogących być działaniem niepożądanym ifosfamid, podczas jednoczesnego stosowania aprepitantu i ifosfamid.

Leki immunosupresyjne

Po podaniu fosaprepitantu w jednorazowej dawce wynoszącej 150 mg oczekuje się dwudniowego, przemijającego umiarkowanego zwiększenia, po którym może nastąpić łagodne zmniejszenie ekspozycji na immunosupresanty metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporynę, takrolimus, ewerolimus i syrolimus). Ze względu na jedynie krótkotrwałe zwiększenie ekspozycji ustrojowej nie zaleca się zmniejszania dawki leku immunosupresyjnego w oparciu o zasady monitorowania dawki terapeutycznej w dniu podania leku IVEMEND ani w dniu następnym.

Midazolam

Podczas jednoczesnego stosowania midazolamu doustnie w dawce jednorazowej wynoszącej 2 mg w dniu 1. i 4. fosaprepitant podawany dożylnie w dawce jednorazowej w wysokości 150 mg w dniu 1. powodował zwiększenie wartości pola pod krzywą ($AUC_{0-\infty}$) midazolamu o 77% w dniu 1., ale nie wpływał na tę wartość w dniu 4. Fosaprepitant podawany w dawce jednorazowej w wysokości 150 mg w dniu 1. jest słabym inhibitorem CYP3A4, a w dniu 4. nie wykazuje własności hamujących czy indukujących aktywność CYP3A4.

Należy wziąć pod uwagę możliwość podwyższenia stężeń osoczowych midazolamu lub innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 (alprazolam, triazolam) w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem IVEMEND.

Diltiazem

Nie przeprowadzono badań interakcji fosaprepitantu w dawce 150 mg z diltiazemem; jednak w przypadku stosowania produktu IVEMEND 150 mg jednocześnie z diltiazemem należy uwzględnić wyniki poniższego badania prowadzonego z użyciem fosaprepitantu w dawce wynoszącej 100 mg. U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym podanie fosaprepitantu w dawce wynoszącej 100 mg we wlewie dożylnym trwającym 15 minut jednocześnie z diltiazemem w dawce 120 mg 3 razy na dobę spowodowało 1,4-krotne zwiększenie AUC diltiazemu i niewielkie, choć znaczące klinicznie obniżenie ciśnienia tętniczego, ale nie wiązało się ze znaczącą klinicznie zmianą częstości akcji serca czy odstępu PR.

Indukcja

W badaniu interakcji z midazolamem fosaprepitant podany jednorazowo w dawce 150 mg nie indukował aktywności CYP3A4 w dniu 1. i 4. Przewiduje się, że podanie produktu IVEMEND mogłoby spowodować indukację aktywności CYP2C9, CYP3A4 i procesu glukuronidacji w stopniu nie większym lub nawet mniejszym niż podawanie aprepitantu w postaci doustnej w schemacie

3-dniowym, kiedy to obserwowano przemijającą indukcję enzymów, przy czym maksymalny efekt stwierdzono po upływie 6-8 dni od podania pierwszej dawki aprepitantu. Stosowanie aprepitantu w postaci doustnej w 3-dniowym schemacie leczenia wiązało się ze zmniejszeniem o około 30-35% wartości AUC substratów CYP2C9 i zmniejszeniem do 64% stężenia minimalnego etynyloestradolu w przedziale dawkowania. Nie ma danych dotyczących wpływu na CYP2C8 i CYP2C19. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania warfaryny, acenokumarolu, tolbutamidu, fenytoiny czy innych substancji czynnych metabolizowanych przez CYP2C9 jednocześnie z produktem IVEMEND.

Warfaryna

U pacjentów leczonych długotrwale warfaryną należy ściśle kontrolować wskaźnik czas protrombinowy (INR) podczas stosowania produktu IVEMEND i przez 14 dni po zastosowaniu produktu IVEMEND w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywołanym chemioterapią (patrz punkt 4.4).

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Podczas leczenia fosaprepitantem i w okresie 28 dni po jego zakończeniu skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona. W trakcie leczenia fosaprepitantem i przez 2 miesiące od podania ostatniej dawki fosaprepitantu należy stosować alternatywne niehormonalne dodatkowe metody antykoncepcji.

Antagoniści receptora 5-HT₃

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji fosaprepitantu 150 mg i antagonistów receptora 5-HT₃; jednak w badaniach dotyczących interakcji klinicznych aprepitant w postaci doustnej nie wpływał w sposób istotny klinicznie na farmakokinetykę ondansetronu, granisetronu czy hydrodolasetronu (aktywnego metabolitu dolasetronu). Brak zatem dowodów świadczących o występowaniu interakcji podczas stosowania produktu IVEMEND 150 mg i antagonistów receptora 5-HT₃.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę aprepitantu w przypadku podania fosaprepitantu w dawce 150 mg

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania fosaprepitantu z substancjami czynnymi hamującymi aktywność CYP3A4 (np. ketokonazolem, itraconazolem, worykonazolem, pozakonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem oraz inhibitorami proteazy), ponieważ oczekuje się, że takie skojarzenie może spowodować kilkukrotne podwyższenie stężenia osoczowego aprepitantu (patrz punkt 4.4). Ketokonazol powodował około 3-krotne wydłużenie końcowego okresu półtrwania aprepitantu w postaci doustnej.

Należy unikać jednoczesnego stosowania fosaprepitantu z substancjami czynnymi silnie indukującymi aktywność CYP3A4 (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem) ze względu na to, że takie skojarzenie może spowodować obniżenie stężenia osoczowego aprepitantu, co może wiązać się ze zmniejszeniem skuteczności leku. Nie zaleca się stosowania fosaprepitantu jednocześnie z produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*). Ryfampicyna powodowała skrócenie średniego końcowego okresu półtrwania aprepitantu w postaci doustnej o 68%.

Diltiazem

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji fosaprepitantu 150 mg i diltiazemu; jednak podczas stosowania produktu IVEMEND 150 mg z diltiazemem należy rozważyć następujące badanie z użyciem fosaprepitantu w dawce 100 mg. Podczas podawania fosaprepitantu w dawce wynoszącej 100 mg we wlewie dożylnym trwającym 15 minut jednocześnie z diltiazemem podawanym w dawce wynoszącej 120 mg 3 razy na dobę stwierdzono 1,5-krotne zwiększenie AUC aprepitantu. Wpływ ten nie został uznany za istotny klinicznie.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu fosaprepitantu może dojść do zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W okresie stosowania fosaprepitantu oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki fosaprepitantu należy stosować alternatywne niehormonalne dodatkowe metody antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania fosaprepitantu i aprepitantu w okresie ciąży. Nie scharakteryzowano w pełni toksyczności reprodukcyjnej fosaprepitantu i aprepitantu, ponieważ w badaniach na zwierzętach nie można było osiągnąć ekspozycji na poziomie przekraczającym ekspozycję terapeutyczną u ludzi. Wyniki tych badań nie wskazują na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu czy rozwój dziecka po urodzeniu (patrz punkt 5.3). Nie jest znany potencjalny wpływ zmian w układzie regulującym neurokinin na rozrodczość. Nie należy stosować produktu IVEMEND w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Aprepitant przenika do mleka karmiących samic szczurów zarówno po podaniu fosaprepitantu dożylnie, jak i po podaniu aprepitantu doustnie. Nie wiadomo, czy aprepitant przenika do mleka kobiecego. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu IVEMEND.

Płodność

Nie scharakteryzowano w pełni potencjalnego wpływu stosowania fosaprepitantu i aprepitantu na płodność, ponieważ w badaniach na zwierzętach nie można było osiągnąć ekspozycji ustrojowej na poziomie przekraczającym ekspozycję terapeutyczną u ludzi. Wyniki tych badań nie wskazywały na istnienie bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu leku na zdolność krycia, płodność, rozwój zarodka i płodu czy liczebność i ruchliwość plemników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

IVEMEND może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po podaniu produktu IVEMEND mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych różne produkty zawierające fosaprepitant podawano ogółem 2687 dorosłym, w tym 371 zdrowym ochotnikom i 2084 pacjentom oraz 299 dzieciom i młodzieży z nudnościami i wymiotami wywołanymi chemioterapią (ang. CINV, *chemotherapy induced nausea and vomiting*). Ponieważ fosaprepitant przekształcany jest w aprepitant, należy się spodziewać, że podczas przyjmowania fosaprepitantu mogą wystąpić działania niepożądane związane ze stosowaniem aprepitantu. Profil bezpieczeństwa aprepitantu określono u około 6500 osób dorosłych i 184 dzieci i młodzieży.

Aprepitant w postaci doustnej

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występujących z większą częstością wśród dorosłych pacjentów otrzymujących HEC z grupy leczonej aprepitantem niż z grupy leczonej standardowo należały: czkawka (4,6% w stosunku do 2,9%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (2,8% w stosunku do 1,1%), niestrawność (2,6% w stosunku do 2,0%), zaparcia (2,4% w stosunku do 2,0%), bóle głowy (2,0% w stosunku do 1,8%) i zmniejszenie łaknienia (2,0% w stosunku do 0,5%). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym występującym z większą częstością wśród pacjentów otrzymujących MEC z grupy leczonej aprepitantem niż z grupy leczonej standardowo było zmęczenie (1,4% w stosunku do 0,9%).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych występujących z większą częstością wśród dzieci i młodzieży otrzymujących emetogenną chemioterapię z grupy leczonej aprepitantem niż z grupy leczonej standardowo były: czkawka (3,3% w porównaniu z 0,0%) i zaczerwienienie twarzy (1,1% w porównaniu z 0,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych – aprepitant

Wymienione niżej działania niepożądane obserwowano w łącznej analizie danych z badań prowadzonych z udziałem pacjentów dorosłych lub dzieci i młodzieży z zastosowaniem HEC i MEC z częstością większą w grupach leczonych aprepitantem w postaci doustnej niż w grupach leczonych standardowo, lub w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Podane w tabeli kategorie częstości występowania są oparte na badaniach z udziałem osób dorosłych; u dzieci i młodzieży działania niepożądane występowały porównywalnie często lub rzadziej, chyba że w tabeli wskazano inaczej. Niektórych działań niepożądanych rzadko występujących u osób dorosłych nie zaobserwowano w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży.

Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 5: Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych – aprepitant

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	kandydoza, zakażenia gronkowcowe	rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, gorączka neutropeniczna	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	często
	nadmierne pragnienie	rzadko
Zaburzenia psychiczne	lęk	niezbyt często
	dezorientacja, nastrój euforyczny	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	często
	zawroty głowy, senność	niezbyt często
	zaburzenia funkcji poznawczych, letarg, zaburzenia smaku	rzadko
Zaburzenia oka	zapalenie spojówek	rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	szumy uszne	rzadko
Zaburzenia serca	kołatanie serca	niezbyt często
	bradykardia, zaburzenia sercowo-naczyniowe	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca/zaczerwienienie twarzy	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	czkawka	często
	bóle jamy ustnej i gardła, kichanie, kaszel, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, podrażnienie gardła	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, niestrawność	często
	odbijanie się treścią żołądkową, nudności*, wymioty*, choroba refluksowa przełyku, bóle brzucha, suchość jamy ustnej, wzdęcia	niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
	perforacja wrzodu dwunastnicy, zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, twarde stolce, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, trądzik	niezbyt często
	nadwrażliwość na światło, nadmierna potliwość, łojotok, zmiany skórne, swędząca wysypka, zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczo-rozpływna naskórka	rzadko
	świąd, pokrzywka	częstość nieznaną
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	słabość mięśni, kurcze mięśni	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	zaburzenia w oddawaniu moczu	niezbyt często
	częstomocz	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	często
	osłabienie, złe samopoczucie	niezbyt często
	obrzęki, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, zaburzenia chodu	rzadko
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AlAT	często
	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	niezbyt często
	obecność czerwonych krwinek w moczu, obniżenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, obecność glukozy w moczu, zwiększenie wydalania moczu	rzadko

*Nudności i wymioty stanowiły parametry skuteczności w okresie pierwszych 5 dni leczenia po chemioterapii i zgłaszane były jako zdarzenia niepożądane, jeśli występowały wkrótce potem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Profil działań niepożądanych w badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z zastosowaniem HEC oraz MEC w fazie przedłużenia badania z podaniem wielu cykli leczenia po nie więcej niż 6 dodatkowych cyklach chemioterapii był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego w cyklu 1.

W dodatkowym badaniu klinicznym, z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek, przeprowadzonym z udziałem 1169 dorosłych pacjentów przyjmujących aprepitant i otrzymujących HEC, profil działań niepożądanych był na ogół zbliżony do profilu obserwowanego w innych badaniach z zastosowaniem aprepitantu i chemioterapii o wysokim ryzyku wymiotów.

Badania dotyczące nudności i wymiotów niewywołanych chemioterapią

U dorosłych pacjentów leczonych aprepitantem z powodu nudności i wymiotów występujących po zabiegu chirurgicznym (ang. PONV, *postoperative nausea and vomiting*) obserwowano występowanie dodatkowych działań niepożądanych z częstością większą niż w grupie leczonej ondansetronem: bóle w nadbrzuszu, nieprawidłowe szmery jelitowe, zaparcia*, zaburzenia mowy, duszność, niedoczulica, bezsenność, zwężenie źrenic, nudności, zaburzenia czucia, dolegliwości żołądkowe, niedrożność przepuszczająca*, osłabienie ostrości wzroku, świszczący oddech.

*Zgłaszano u pacjentów przyjmujących aprepitant w wyższej dawce.

Fosaprepitant

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci otrzymujący HEC, bezpieczeństwo stosowania oceniano u 1143 pacjentów otrzymujących IVEMEND 150 mg w 1-dniowym schemacie leczenia w porównaniu z grupą 1169 pacjentów otrzymujących aprepitant w 3-dniowym schemacie leczenia. Ponadto, w badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci otrzymujący MEC,

bezpieczeństwo stosowania oceniano u 504 pacjentów otrzymujących pojedynczą dawkę produktu leczniczego IVEMEND 150 mg w porównaniu do 497 pacjentów otrzymujących leczenie kontrolne.

Bezpieczeństwo podawania dożylnego w 1-dniowym schemacie potwierdzono w łącznej analizie 3 badań klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek z udziałem 139 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat), otrzymujących HEC lub MEC i jedną dawkę produktu leczniczego IVEMEND w zalecanym 1-dniowym schemacie dawkowania lub dłuższym.

Bezpieczeństwo podawania dożylnego w 3-dniowym schemacie potwierdzono w jednoramiennym badaniu klinicznym z udziałem 100 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat), otrzymujących HEC lub MEC oraz produkt leczniczy IVEMEND w 3-dniowym schemacie w zalecanej dawce (patrz punkt 4.2). Profil bezpieczeństwa fosaprepitantu podawanego dzieciom i młodzieży dożylnie w schemacie 3-dniowym jest podobny do fosaprepitantu podawanego w schemacie 1-dniowym.

Profil bezpieczeństwa fosaprepitantu u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży był podobny do profilu obserwowanego w przypadku aprepitantu.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych - fosaprepitant

Poniżej wymieniono działania niepożądane obserwowane u dorosłych pacjentów przyjmujących fosaprepitant w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu, których zgodnie z tym, co opisano powyżej, nie odnotowywano u osób stosujących aprepitant. Podane w tabeli kategorie częstości występowania są oparte na badaniach z udziałem osób dorosłych; u dzieci i młodzieży działania niepożądane występowały porównywalnie często lub rzadziej. Niektórych działań niepożądanych notowanych często u osób dorosłych nie obserwowano w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży. Zgłaszano występowanie reakcji w miejscu wlewu w związku ze stosowaniem produktu IVEMEND (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 6: Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych - fosaprepitant

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość
Zaburzenia naczyniowe	zaczerwienienie twarzy, zakrzepowe zapalenie żył (przeważająco, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu wlewu)	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	rumień w miejscu wlewu, ból w miejscu wlewu, świąd w miejscu wlewu	niezbyt często
	stwardnienie w miejscu podania wlewu	rzadko
	natychmiastowe reakcje nadwrażliwości, w tym zaczerwienienie twarzy, rumień, duszność, reakcje anafilaktyczne/wstrząs anafilaktyczny	częstość nieznana
Badania diagnostyczne	zwiększone ciśnienie krwi	niezbyt często

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie fosaprepitantu i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz monitorować stan pacjenta. Postępowanie polegające na farmakologicznym wywołaniu wymiotów może okazać się nieskuteczne ze względu na działanie przeciwwymiotne aprepitantu.

Aprepitant nie może zostać usunięty z organizmu hemodializą.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, kod ATC: A04A D12.

Fosaprepitant jest prekursorem leku aprepitant i po podaniu dożylnym ulega szybkiemu przekształceniu w aprepitant (patrz punkt 5.2). Nie opisano w pełni mechanizmu, w jaki fosaprepitant przyczynia się do działania przeciwwymiotnego, ale nie można wykluczyć przejściowego udziału tego związku w fazie początkowej. Aprepitant jest selektywnym antagonistą receptorów neurokininowych (NK₁) ludzkiej substancji P cechującym się wysokim powinowactwem do tych receptorów. Efekt działania farmakologicznego fosaprepitantu przypisuje się aprepitantowi.

1-dniowy schemat leczenia fosaprepitantem u dorosłych

Chemioterapia o wysokim ryzyku wymiotów (ang. HEC, *Highly Emetogenic Chemotherapy*)

W badaniu z randomizacją, podwójnie ślepą próbą, grupą kontrolną przyjmującą lek aktywny, prowadzonym na grupach równoległych porównano schemat leczenia produktem IVEMEND 150 mg (N=1147) z 3-dniowym schematem leczenia aprepitantem (N=1175) u dorosłych pacjentów stosujących HEC uwzględniającą cisplatinę (≥ 70 mg/m²). Na schemat leczenia fosaprepitantem składało się stosowanie fosaprepitantu w dawce 150 mg w dniu 1. w skojarzeniu z ondansetronem podawanym dożylnie w dawce 32 mg w dniu 1. i deksametazonem w dawce 12 mg w dniu 1., 8 mg w dniu 2. i 8 mg dwa razy na dobę w dniu 3. i 4. Na schemat leczenia aprepitantem składało się stosowanie aprepitantu w dawce 125 mg w dniu 1. i 80 mg/dobę w dniu 2. i 3. w skojarzeniu z ondansetronem podawanym dożylnie w dawce 32 mg w dniu 1. i deksametazonem w dawce 12 mg w dniu 1. i 8 mg na dobę w okresie od dnia 2. do 4. W celu zachowania maskowania próby zastosowano placebo odpowiadające fosaprepitantowi, placebo odpowiadające aprepitantowi i placebo odpowiadające deksametazonowi (wieczorem w dniu 3. i 4.) (patrz punkt 4.2). Mimo że w badaniach klinicznych stosowano 32 mg ondansetronu dożylnie, dawka ta nie jest już zalecana. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi odpowiedniego dawkowania podanymi w materiałach informacyjnych wybranego antagonisty receptora 5-HT₃.

Skuteczność oceniano w oparciu o następujące parametry złożone: odpowiedź całkowita, zarówno w całym okresie, jak i w fazie opóźnionej, oraz brak wymiotów w całym okresie. Wykazano równoważność leczenia produktem IVEMEND 150 mg z 3-dniowym schematem leczenia aprepitantem. Pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe podsumowano w Tabeli 7.

Tabela 7: Odsetek dorosłych pacjentów stosujących chemioterapię o wysokim ryzyku wymiotów, odpowiadających na leczenie według grupy leczonej i fazy leczenia – cykl 1

PUNKTY KOŃCOWE*	Fosaprepitant (N = 1106)** %	Aprepitant (N = 1134)** %	Różnice [†] (95% CI)
Odpowiedź całkowita[‡]			
Ogółem [§]	71,9	72,3	-0,4 (-4,1, 3,3)
Faza opóźniona ^{§§}	74,3	74,2	0,1 (-3,5, 3,7)
Brak wymiotów			

PUNKTY KOŃCOWE*	Fosaprepitant (N = 1106)** %	Aprepitant (N = 1134)** %	Różnice† (95% CI)
Ogółem§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3, 2,0)

*Pierwszorzędowy punkt końcowy zaznaczono pogrubieniem.

**N: liczba pacjentów dorosłych włączonych do pierwszoplanowej analizy odpowiedzi całkowitej.

†Różnicę oraz przedział ufności (CI) wyliczono metodą zaproponowaną przez Miettinen i Nurminen oraz skorygowano względem płci.

‡Odpowiedź całkowita = brak wymiotów bez stosowania leków ratunkowych.

§Ogółem = od 0 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii cisplatiną.

§§Faza opóźniona = od 25 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii cisplatiną.

Chemioterapia o umiarkowanym ryzyku wymiotów (ang. MEC, *Moderately Emetogenic Chemotherapy*)

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przeprowadzonym na grupach równoległych produkt leczniczy IVEMEND w dawce 150 mg (n=502) w skojarzeniu z ondansetronem i deksametazonem porównano z ondansetronem i deksametazonem w monoterapii (grupa kontrolna) (n=498) u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów. Na schemat leczenia fosaprepitantem składało się stosowanie fosaprepitantu w dawce 150 mg w 1. dniu w skojarzeniu z ondansetronem podawanym doustnie w dawce 8 mg przez 2 dawki oraz deksametazonem podawanym doustnie w dawce 12 mg. W 2. i 3. dniu pacjenci z grupy otrzymującej fosaprepitant otrzymywali placebo odpowiadające ondansetronowi co 12 godzin. Schemat kontrolny składał się z placebo odpowiadającego fosaprepitantowi w dawce 150 mg iv. w 1. dniu w skojarzeniu z doustnie podawanym ondansetronem w dawce 8 mg przez 2 dawki oraz deksametazonu podawanego doustnie w dawce 20 mg. W 2. i 3. dniu pacjenci z grupy kontrolnej otrzymywali doustnie ondansetron w dawce 8 mg co 12 godzin. Placebo odpowiadające fosaprepitantowi oraz placebo odpowiadające deksametazonowi (w 1. dniu) stosowano w celu zachowania maskowania próby.

Skuteczność fosaprepitantu oceniano na podstawie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych, wymienionych w Tabeli 8. Wykazano, że skuteczność ta była większa w porównaniu do grupy kontrolnej pod względem całkowitej odpowiedzi w fazie opóźnionej i całym okresie.

Tabela 8: Odsetek dorosłych pacjentów stosujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów, odpowiadających na leczenie według grupy leczonej i fazy leczenia

PUNKTY KOŃCOWE*	Fosaprepitant (N = 502)** %	Grupa kontrolna (N = 498)** %	Wartość p
Odpowiedź całkowita†			
Faza opóźniona‡	78,9	68,5	< 0,001
Odpowiedź całkowita†			
Ogółem§	77,1	66,9	< 0,001
Faza ostra§§	93,2	91	0,184

*Pierwszorzędowy punkt końcowy zaznaczono pogrubieniem.

**N: liczba dorosłych pacjentów włączonych do grupy zakwalifikowanej do badania.

†Odpowiedź całkowita = brak wymiotów i konieczności zastosowania leków ratunkowych.

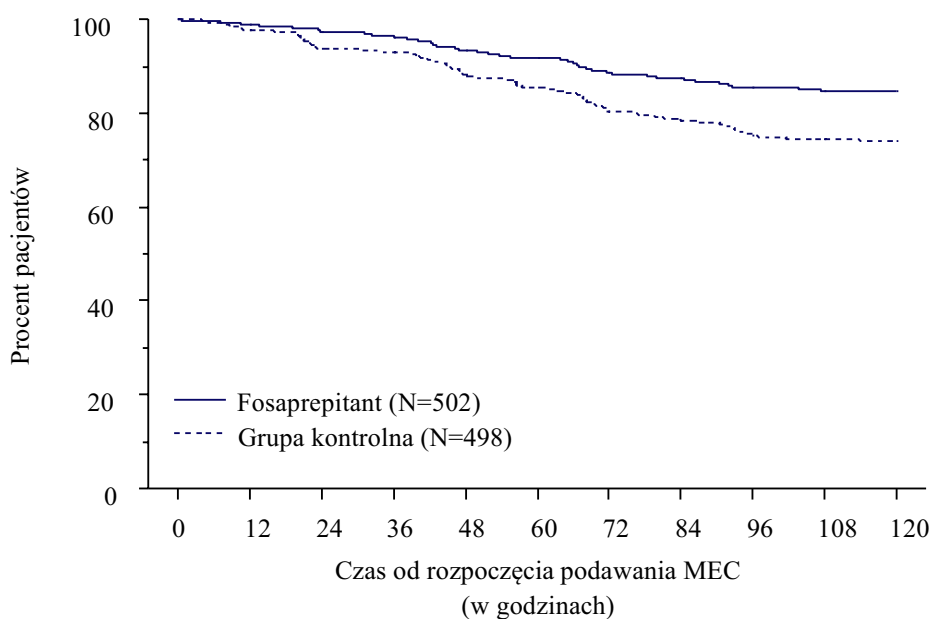
‡Faza opóźniona = 25 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii.

§Ogółem = 0 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii.

§§Faza ostra = 0 do 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii.

Na Rycinie 1 przedstawiono na wykresie Kaplana-Meiera szacunkowy czas, jaki upłynął do wystąpienia wymiotów po raz pierwszy.

Rycina 1: Odsetek dorosłych pacjentów stosujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów, u których w danym czasie nie wystąpiły wymioty



Dzieci i młodzież

W 3 badaniach klinicznych z grupą kontrolną przyjmującą aktywny lek, prowadzonych metodą otwartej próby, dzieciom i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do 17 lat podawano chemioterapię umiarkowanie lub silnie emetogenną i jedną dawkę fosaprepitantu w zalecanym 1-dniowym (139 pacjentów) lub 3-dniowym (199 pacjentów) schemacie dawkowania lub dłuższym, w skojarzeniu z ondansetronem i z deksametazonem lub bez niego.

Dzieci i młodzież otrzymujące fosaprepitant w schemacie 1-dniowym

Skuteczność fosaprepitantu podawanego w schemacie 1-dniowym u dzieci i młodzieży ekstrapolowano ze skuteczności wykazanej u dorosłych pacjentów otrzymujących fosaprepitant w schemacie 1-dniowym, którą opisano w części „1-dniowy schemat leczenia fosaprepitantem u pacjentów dorosłych”.

Przewiduje się, że skuteczność fosaprepitantu podawanego w schemacie 1-dniowym u dzieci i młodzieży jest porównywalna do skuteczności fosaprepitantu podawanego w tym samym schemacie u pacjentów dorosłych.

Dzieci i młodzież otrzymujące fosaprepitant w schemacie 3-dniowym

Skuteczność fosaprepitantu podawanego w schemacie 3-dniowym u dzieci i młodzieży oparto na skuteczności wykazanej w tej populacji pacjentów otrzymujących doustnie aprepitant w schemacie 3-dniowym.

Przewiduje się, że skuteczność fosaprepitantu podawanego w schemacie 3-dniowym u dzieci i młodzieży jest porównywalna do skuteczności aprepitantu podawanego doustnie w tym samym schemacie. Aby uzyskać pełne dane kliniczne dotyczące badań przeprowadzonych z zastosowaniem aprepitantu w postaci doustnej, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego kapsułek EMEND lub proszku do sporządzania zawiesiny doustnej EMEND.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Fosaprepitant, prekursor leku aprepitant, po podaniu dożylnym szybko ulega przekształceniu w aprepitant. Stężenie osoczowe fosaprepitantu jest nieoznaczalne po 30 minutach od zakończenia wlewu.

Aprepitant po podaniu fosaprepitantu

Po podaniu zdrowym, dorosłym ochotnikom fosaprepitantu w dawce jednorazowej wynoszącej 150 mg we wlewie dożylnym trwającym 20 minut średnia wartość $AUC_{0-\infty}$ aprepitantu wynosiła 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a średnia wartość maksymalnego stężenia aprepitantu wynosiła 4,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Dystrybucja

Aprepitant w wysokim stopniu, średnio w 97%, wiąże się z białkami. Średnia geometryczna objętości dystrybucji aprepitantu w stanie stacjonarnym ($V_{d_{ss}}$) u ludzi oszacowana po podaniu dożylnym fosaprepitantu w dawce jednorazowej wynoszącej 150 mg wyniosła około 82 l.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* w hodowli komórek wątroby ludzkiej fosaprepitant był szybko przekształcany w aprepitant. Ponadto fosaprepitant był szybko i prawie całkowicie przekształcany w aprepitant w produktach S9 innych tkanek ludzkich, w tym także pobranych z nerki, płuc i jelita cienkiego. Wydaje się zatem, że fosaprepitant może być przekształcany w aprepitant w wielu tkankach. U ludzi fosaprepitant po podaniu dożylnym był szybko przekształcany w aprepitant w ciągu 30 minut od zakończenia wlewu.

Aprepitant jest w znacznym stopniu metabolizowany. U zdrowych, młodych osób dorosłych aprepitant stanowi około 19% aktywności promieniotwórczej w osoczu w okresie 72 godzin po podaniu dożylnie 100 mg [^{14}C] fosaprepitantu, prekursora leku dla aprepitantu, w dawce jednorazowej, co wskazuje na znaczną ilość metabolitów w osoczu. W osoczu krwi ludzkiej zidentyfikowano 12 metabolitów aprepitantu. Aprepitant metabolizowany jest w znacznej części w mechanizmie oksydacji pierścienia morfolinowego i jego łańcuchów bocznych. Powstałe metabolity wykazują słabą aktywność. W badaniach *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazano, że aprepitant metabolizowany jest głównie przez CYP3A4 i przypuszczalnie w mniejszym stopniu przez CYP1A2 i CYP2C19.

Po podaniu dożylnie 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu w moczu, kale i osoczu stwierdzono obecność wszystkich metabolitów obserwowanych także po podaniu doustnym [^{14}C]-aprepitantu. W wyniku przekształcenia 245,3 mg fosaprepitantu dimegluminy (co stanowi równoważność 150 mg fosaprepitantu) w aprepitant uwalnia się 23,9 mg kwasu fosforowego i 95,3 mg megluminy.

Eliminacja

Aprepitant nie jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Metabolity związku wydzielane są z żółcią, a następnie wydalane z kałem i z moczem. Po podaniu zdrowym osobom [^{14}C]-fosaprepitantu dożylnie w dawce jednorazowej wynoszącej 100 mg, 57% aktywności promieniotwórczej stwierdza się w moczu, a 45% w kale.

Farmakokinetyka aprepitantu nie jest liniowa w całym zakresie dawek klinicznych. Końcowy okres półtrwania aprepitantu po podaniu fosaprepitantu dożylnie w dawce 150 mg wynosi około 11 godzin. Średnia geometryczna klirensu osoczowego aprepitantu po podaniu dożylnie fosaprepitantu w dawce 150 mg wyniosła około 73 ml/min.

Farmakokinetyka leku w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby: fosaprepitant metabolizowany jest w różnych tkankach poza wątrobą; z tego względu można się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby nie spowodują zmian w procesie przekształcania fosaprepitantu w aprepitant. Łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A w klasyfikacji Child-Pugh) nie wpływają na farmakokinetykę aprepitantu w stopniu znaczącym klinicznie. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie dostępnych danych nie można wyciągnąć wniosków w kwestii wpływu umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (klasa B w klasyfikacji Child-Pugh) na farmakokinetykę aprepitantu. Brak danych klinicznych i farmakokinetycznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w klasyfikacji Child-Pugh).

Zaburzenia czynności nerek: aprepitant w dawce jednorazowej wynoszącej 240 mg podawano doustnie pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 30$ ml/min.) i pacjentom z krańcową niewydolnością nerek (ang. ESRD, *end stage renal disease*) wymagającym zastosowania hemodializy.

W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, wartość $AUC_{0-\infty}$ dla całej puli aprepitantu (w postaci niezwiązanej i związanej z białkami) uległa zmniejszeniu o 21%, a wartość C_{max} zmniejszyła się o 32% w porównaniu z osobami zdrowymi. U hemodializowanych pacjentów z krańcową niewydolnością nerek wartość $AUC_{0-\infty}$ dla całej puli aprepitantu zmniejszyła się o 42%, a C_{max} o 32%. Ze względu na umiarkowane osłabienie zdolności aprepitantu do wiązania się z białkami u pacjentów z chorobami nerek, wartość AUC dla aktywnej pod względem farmakologicznym postaci niezwiązanej aprepitantu nie uległa istotnej zmianie w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z osobami zdrowymi. Hemodializa przeprowadzona w okresie 4 lub 48 godzin po podaniu leku nie wpływała w sposób istotny na farmakokinetykę aprepitantu; w dializacie stwierdzano mniej niż 0,2% podanej dawki.

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u hemodializowanych pacjentów z krańcową niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież: w tabeli 9 przedstawiono symulowaną medianę $AUC_{0-24 h}$ wraz z medianą maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) w dniu 1. oraz medianami stężeń pod koniec dnia 1., 2. i 3. u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) otrzymujących aprepitant w schemacie 3-dniowym iv./iv./iv.

Tabela 9: Parametry farmakokinetyczne aprepitantu po dożylnym podaniu w schemacie 3-dniowym u dzieci i młodzieży

Populacja	dawka podawana dożylnie przez 3 dni	$AUC_{0-24 h}$ (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
wiek od 12 do 17 lat	115 mg, 80 mg, 80 mg	21172	2475	454	424	417
wiek od 6 do <12 lat	3 mg/kg mc., 2 mg/kg mc., 2 mg/kg mc.	25901	2719	518	438	418
wiek od 2 do <6 lat		20568	2335	336	248	232
wiek od 6 miesięcy do <2 lat		16979	1916	256	179	167

W tabeli 10 przedstawiono symulowaną medianę $AUC_{0-24\text{ h}}$ aprepitantu wraz z medianą maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) w dniu 1. i medianami stężeń pod koniec dnia 1., 2. i 3. u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do < 12 lat) oraz obserwowane średnie $AUC_{0-24\text{ h}}$ z medianą maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}) w dniu 1. i medianami stężeń pod koniec dnia 1., 2. i 3. u dzieci i młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), którym dożylnie podawano fosaprepitant w schemacie 1-dniowym.

Tabela 10: Parametry farmakokinetyczne aprepitantu po dożylnym podaniu w schemacie 1-dniowym u dzieci i młodzieży

Populacja	dawka podawana dożylnie przez 1 dzień	$AUC_{0-24\text{ h}}$ (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
wiek od 12 do 17 lat	150 mg	30400	3500	735	NP	NP
wiek od 6 do < 12 lat	4 mg/kg mc.	35766	3637	746	227	69,2
wiek od 2 do < 6 lat		28655	3150	494	108	23,5
wiek od 6 miesięcy do < 2 lat	5 mg/kg mc.	30484	3191	522	112	24,4

NP = Nie podano

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej aprepitantu u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) stwierdzono, że płeć i rasa pacjenta nie mają istotnego klinicznie wpływu na właściwości farmakokinetyczne aprepitantu.

Związek między stężeniem produktu leczniczego a jego działaniem

W badaniu obrazowym metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z użyciem znacznika wysoce swoistego dla receptora NK_1 wykazano, że po podaniu zdrowym młodym mężczyznom dożylnie fosaprepitantu (N=8) w dawce pojedynczej wynoszącej 150 mg w czasie T_{max} oraz po 24 godzinach wysycenie receptorów NK_1 w mózgu wynosiło $\geq 100\%$. Po 48 godzinach wysycenie było $\geq 97\%$, a po 120 godzinach od 41% do 75% receptorów NK_1 w mózgu. W tym badaniu, wysycenie receptorów NK_1 w mózgu korelowało dobrze w stosunku do stężeń aprepitantu w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności (w tym badań *in vitro*) oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka po podaniu fosaprepitantu dożylnie i aprepitantu doustnie.

Oceniano jedynie potencjał rakotwórczy aprepitantu podawanego doustnie u gryzoni. Należy jednak zauważyć, że wartość badań nad toksycznością, przeprowadzonych u gryzoni, królików i małp, w tym badań nad toksycznością reprodukcyjną, jest ograniczona ze względu na to, że poziom ekspozycji ustrojowej na fosaprepitant i aprepitant był tylko zbliżony lub nawet niższy niż poziom ekspozycji terapeutycznej u osób dorosłych. W przeprowadzonych badaniach nad bezpieczeństwem farmakologicznym i toksycznością po wielokrotnym podaniu dawki u psów, wartość C_{max} fosaprepitantu i wartość AUC aprepitantu były wyższe niż wartości kliniczne, odpowiednio do 3 razy i 40 razy.

W badaniu toksyczności przeprowadzonym na młodych psach, którym podawano fosaprepitant od 14. do 42. dnia po urodzeniu, u samców otrzymujących dawkę 6 mg/kg/dobę obserwowano zmniejszenie masy jąder i komórek Leydiga, natomiast u samic otrzymujących dawkę 4 mg/kg/dobę

obserwowano zwiększenie masy macicy, przerost macicy i szyjki macicy oraz obrzęk tkanek pochwy. W badaniu toksyczności przeprowadzonym na młodych szczurach, którym podawano apremitant od 10. do 63. dnia po urodzeniu, u samic otrzymujących dawki od 250 mg/kg mc. dwa razy na dobę obserwowano przedwczesne otwarcie pochwy, a u samców otrzymujących dawki od 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę obserwowano opóźnienie w separacji napletka. Nie stwierdzono zależnego od leczenia wpływu na krycie, płodność i przeżywalność zarodków/płodów, ani patologicznych zmian w narządach rozrodczych. Nie stwierdzono marginesów narażenia na apremitant o znaczeniu klinicznym. W krótkotrwałym leczeniu istnieje nisko prawdopodobieństwo, że te obserwacje mają znaczenie kliniczne.

U zwierząt laboratoryjnych fosapremitant w postaciach nieprzeznaczonych do obrotu powodował toksyczność naczyniową oraz hemolizę przy stężeniach poniżej 1 mg/ml i wyższych, w zależności od postaci. Również w przypadku wyodrębnionych ludzkich krwinek zaobserwowano dowody hemolizy po zastosowaniu nieprzeznaczonych do obrotu postaci, przy stężeniach fosapremitantu 2,3 mg/ml i wyższych, chociaż wyniki badań przeprowadzonych na ludzkiej krwi były negatywne. Nie zaobserwowano hemolizy w przypadku postaci przeznaczonej do obrotu przy stężeniu fosapremitantu do 1 mg/ml w ludzkiej krwi oraz wyodrębnionych ludzkich erytrocytach.

Po podaniu fosapremitantu poza żyłę, podskórnie lub domięśniowo u królików dochodziło do rozwoju przemijającego, zlokalizowanego ostrego stanu zapalnego. Pod koniec okresu obserwacji kontrolnej (w ósmym dniu po podaniu dawki) po podaniu leku poza żyłę lub domięśniowo obserwowano co najwyżej nieznaczny podostry stan zapalny, a dodatkowo po podaniu domięśniowym co najwyżej umiarkowane ogniskowe zmiany zwyrodnieniowe/martwicze mięśni z następczą regeneracją tkanki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian (E386)

Polisorbat 80 (E433)

Laktoza bezwodna

Sodu wodorotlenek (E524) (do ustalenia pH) i (lub)

Kwas solny rozcieńczony (E507) (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu IVMEND nie wolno mieszać z jakimikolwiek roztworami zawierającymi kationy dwuwartościowe (np. Ca^{2+} , Mg^{2+}), w tym także z roztworem Hartmana i płynem Ringera z mleczanami. Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Wykazano, że po rekonstytucji i rozcieńczeniu produkt zachowuje trwałość pod względem chemicznym i fizycznym przez okres 24 godzin w temperaturze 25°C.

Z punktu widzenia mikrobiologii produkt leczniczy należy zużyć niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie niezwłocznie wykorzystany, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik; zwykle lek nie powinien być przechowywany przez czas dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ml fiolka z przezroczystego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej i aluminiowym kapsłem, z szarą plastikową osłonką.

Dostępne wielkości opakowań: 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

IVEMEND przed podaniem należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć.

Przygotowanie produktu IVEMEND 150 mg do podania drogą dożylną:

1. Do fiolki należy wstrzyknąć 5 ml chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), roztworu do wstrzykiwań. Chlorek sodu 9 mg/ml (0,9%), roztwór do wstrzykiwań należy wstrzykiwać po ścianie naczynia, aby uniknąć powstania piany. Następnie należy delikatnie obracać w palcach fiolkę. Należy unikać gwałtownego wstrzykiwania chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%), roztworu do wstrzykiwań i wstrząsania fiolką.
2. Należy przygotować worek do wlewów zawierający **145 ml** chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) (na przykład usuwając 105 ml chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) z worka zawierającego 250 ml chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%).
3. Następnie należy pobrać całą zawartość fiolki i wstrzyknąć do worka zawierającego 145 ml chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) tak, aby **całkowita objętość płynu wynosiła 150 ml, a końcowe stężenie – 1 mg/ml**. Worek należy 2-3 razy delikatnie odwrócić.
4. Na podstawie zalecanej dawki (patrz punkt 4.2) należy określić objętość płynu, która zostanie podana z tego worka.

Dorośli

Należy podać cały płyn z przygotowanego worka (150 ml).

Dzieci i młodzież

W przypadku pacjentów w wieku 12 lat i starszych objętość płynu, który ma zostać podany, należy obliczyć w następujący sposób:

- Objętość, którą należy podać (ml), jest równa zalecanej dawce (mg)

W przypadku pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat objętość płynu, który ma zostać podany, należy obliczyć w następujący sposób:

- Objętość, którą należy podać (ml) = zalecana dawka (mg/kg mc.) x masa ciała (kg)
 - **Uwaga: Nie należy przekraczać maksymalnych dawek (patrz punkt 4.2).**

5. W razie konieczności, w przypadku płynu o objętości mniejszej niż 150 ml, obliczona objętość płynu może być przeniesiona do worka lub strzykawki o odpowiedniej wielkości przed jego podaniem we wlewie.

Przygotowany roztwór ma wygląd taki sam jak rozpuszczalnik.

Przed podaniem odtworzonego i rozcieńczonego produktu leczniczego należy wzrokowo sprawdzić, czy roztwór nie zmienił barwy i czy nie znajdują się w nim cząstki stałe (nierozpuszczone).

Wszelką pozostałą zawiesinę i odpady należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie wolno rozpuszczać ani mieszać produktu leczniczego z żadnymi roztworami, jeśli nie ustalono ich zgodności pod względem fizycznym i chemicznym (patrz punkt 6.2).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 stycznia 2008 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 listopada 2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO, dawka 150 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IVEMEND 150 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
fosaprepitant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera fosaprepitant dimegluminy, co odpowiada 150 mg fosaprepitantu, co odpowiada 130,5 mg aprepitantu. Po rekonstytucji i rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 1 mg fosaprepitantu (1 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Disodu edetynian, polisorbat 80, laktoza bezwodna, NaOH (w celu ustalenia pH) i (lub) HCl rozcieńczony (w celu ustalenia pH).

W celu uzyskania dalszych informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka

10 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Wyłącznie do jednorazowego podania.

Nie jest konieczne podanie aprepitantu w postaci doustnej

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu: 24 godziny w temperaturze 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/437/003 1 x 1 fiolka
EU/1/07/437/004 1 x 10 fiolek

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

IVEMEND 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

EYKIETA FIOŁKI, dawka 150 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

IVEMEND 150 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji
fosaprepitant
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

IVEMEND 150 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji fosaprepitant

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest IVEMEND i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IVEMEND
3. Jak stosować IVEMEND
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać IVEMEND
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest IVEMEND i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku IVEMEND jest fosaprepitant, który w organizmie przekształcany jest w aprepitant. Substancja ta należy do grupy leków zwanych „antagonistami receptora neurokininy 1 (NK₁)”. W mózgu znajduje się specjalny obszar, który kontroluje występowanie nudności i wymiotów. Działanie leku IVEMEND polega na hamowaniu sygnałów przekazywanych do tego obszaru, w wyniku czego zmniejsza się występowanie nudności i wymiotów. U dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 miesięcy i starszych IVEMEND stosuje się **w skojarzeniu z innymi lekami** w celu zapobiegania wystąpieniu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (leczeniem przeciwnowotworowym), która w silny lub umiarkowany sposób wywołuje nudności i wymioty.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IVEMEND

Kiedy nie stosować leku IVEMEND

- jeśli pacjent ma uczulenie na fosaprepitant, aprepitant lub na polisorbat 80, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jednocześnie z lekami zawierającymi pimozyd (stosowany w leczeniu chorób psychicznych), terfenadynę i astemizol (stosowane w gorączce siennej i innych schorzeniach alergicznych), cyzapryd (stosowany w leczeniu zaburzeń trawienia). Należy powiadomić lekarza o stosowaniu wymienionych leków, ponieważ przed rozpoczęciem przyjmowania leku IVEMEND należy zmodyfikować terapię.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku IVEMEND należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby, przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ wątroba pełni ważną funkcję w procesie rozkładania leku w organizmie. W takim przypadku może być konieczne kontrolowanie przez lekarza stanu wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku IIVEMEND dzieciom w wieku poniżej 6 miesięcy oraz dzieciom o masie ciała mniejszej niż 6 kg, ponieważ lek ten nie był badany w tej grupie pacjentów.

IIVEMEND a inne leki

IIVEMEND może wpływać na działanie innych leków, zarówno w trakcie, jak i po zakończeniu przyjmowania leku IIVEMEND. Niektóre leki nie powinny być stosowane jednocześnie z lekiem IIVEMEND (takie jak pimozyd, terfenadyna, astemizol oraz cyzapryd) lub wymaga to dostosowania ich dawek (patrz także punkt „Kiedy nie stosować leku IIVEMEND”).

Działanie leku IIVEMEND lub innych leków może być zakłócone w przypadku stosowania leku IIVEMEND jednocześnie z innymi, poniżej wymienionymi lekami. Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w przypadku stosowania któregośkolwiek z następujących leków:

- środki antykoncepcyjne, obejmujące doustne środki antykoncepcyjne, plastry antykoncepcyjne, implanty i niektóre wkładki wewnątrzmaciczne (ang. IUD, *Intrauterine devices*), które uwalniają hormony, podczas jednoczesnego leczenia lekiem IIVEMEND mogą nie działać właściwie. Podczas leczenia lekiem IIVEMEND i w okresie do 2 miesięcy po jego zakończeniu należy stosować inne lub dodatkowe niehormonalne metody zapobiegania ciąży,
- cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus (leki immunosupresyjne),
- alfentanył, fentanył (stosowane w leczeniu bólu),
- chinidyna (stosowana w leczeniu nieregularnej czynności serca),
- irynotekan, etopozyd, winorelbina, ifosfamid (leki stosowane w leczeniu raka),
- leki zawierające pochodne alkaloidów sporyszu, takie jak ergotamina i diergotamina (stosowane w leczeniu migreny),
- warfaryna, acenokumarol (leki przeciwzakrzepowe; konieczne może być wykonywanie badań krwi),
- ryfampicyna, klarytromycyna, telitromycyna (antybiotyki stosowane w leczeniu infekcji),
- fenytoina (stosowana w leczeniu napadów drgawkowych),
- karbamazepina (stosowana w leczeniu depresji oraz padaczki),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (leki uspokajające lub nasenne),
- preparaty zawierające ziele dziurawca (preparaty ziołowe stosowane w leczeniu depresji),
- inhibitory proteazy (stosowane w leczeniu zakażeń HIV),
- ketokonazol, z wyjątkiem szamponów (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga – gdy organizm wytwarza nadmiar kortyzolu),
- itrakonazol, worykonazol, pozakonazol (leki przeciwgrzybicze),
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji),
- diltiazem (stosowany w leczeniu podwyższonego ciśnienia tętniczego),
- kortykosteroidy (takie jak deksametazon),
- leki przeciwlękowe (takie jak alprazolam),
- tolbutamid (stosowany w leczeniu cukrzycy).

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach lub lekach ziołowych przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy stosować tego leku w okresie ciąży chyba, że jest to konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Informacje dotyczące zapobiegania ciąży podano w części zatytułowanej „IIVEMEND a inne leki”.

Nie wiadomo, czy IIVEMEND przenika do mleka ludzkiego; dlatego nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania tego leku. Pacjentki karmiące piersią lub zamierzające karmić piersią powinny poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy mieć na uwadze, że u niektórych osób po przyjęciu leku IVEMEND mogą wystąpić zawroty głowy i senność. W przypadku występowania zawrotów głowy lub senności należy unikać prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn po przyjęciu tego leku (patrz „Możliwe działania niepożądane”).

IVEMEND zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować IVEMEND

U dorosłych (w wieku 18 lat i starszych), zalecana dawka leku IVEMEND to 150 mg fosaprepitantu w dniu 1. (dzień chemioterapii).

U dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) zalecana dawka leku IVEMEND zależy od wieku i masy ciała pacjenta. W zależności od rodzaju chemioterapii lek IVEMEND może być podawany na dwa różne sposoby:

Lek IVEMEND jest podawany tylko w dniu 1. (pojedynczy dzień chemioterapii)

Lek IVEMEND jest podawany w dniu 1., 2. i 3. (pojedynczy dzień lub wiele dni chemioterapii)

- o Zamiast leku IVEMEND w dniach 2. i 3. może zostać zalecony aprepitant do podawania doustnego.

Proszek jest rozpuszczany i rozcieńczany przed zastosowaniem. Roztwór do infuzji podawany jest przez pracownika służby zdrowia, np. lekarza lub pielęgniarkę we wlewie dożylnym (kroplówka) przez około 30 minut u dorosłych lub 60 - 90 minut u dzieci i młodzieży przed rozpoczęciem chemioterapii. Lekarz może zalecić przyjmowanie innych leków włączając kortykosteroidy (takie jak deksametazon) i antagonistę receptora 5-HT₃ (taki jak ondansetron) zapobiegających występowaniu nudności i wymiotów. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku zauważenia któregokolwiek z wymienionych poniżej objawów niepożądanych, które mogą być poważne i wymagać szybkiego zastosowania leczenia, należy przerwać przyjmowanie leku IVEMEND i niezwłocznie zgłosić się do lekarza:

- Pokrzywka, wysypka, świąd, trudności z oddychaniem lub przełykaniem lub znaczne obniżenie ciśnienia krwi (częstość występowania nieznana i nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych); są to objawy ciężkiej reakcji uczuleniowej.
- Reakcje na wlew w miejscu infuzji lub w pobliżu miejsca infuzji. Najcięższe reakcje na wlew wystąpiły po jednoczesnym podaniu pewnego rodzaju leku stosowanego w chemioterapii, który może powodować oparzenie lub powstanie pęcherzy skórnych (środek wywołujący reakcję pęcherzową) z towarzyszącymi działaniami niepożądanymi, jak ból, obrzęk i zaczerwienienie skóry. U niektórych osób otrzymujących ten rodzaj leku stosowany w chemioterapii doszło do martwicy tkanek skóry.

Inne zgłaszane objawy niepożądane wymieniono poniżej.

Często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10):

- zaparcia, niestrawność,
- bóle głowy,
- zmęczenie,
- utrata apetytu,
- czkawka,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100):

- zawroty głowy, senność,
- trądzik, wysypka,
- niepokój,
- odbijanie się, mdłości, wymioty, zgaga, ból żołądka, suchość w jamie ustnej, oddawanie wiatrów,
- zwiększone bolesne oddawanie moczu lub pieczenie podczas oddawania moczu,
- osłabienie, ogólne złe samopoczucie,
- zaczerwienienie twarzy lub skóry, uderzenia gorąca,
- szybkie lub nieregularne bicie serca, zwiększone ciśnienie krwi,
- gorączka ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakażenia, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych,
- ból w miejscu wlewu, zaczerwienienie w miejscu wlewu, swędzenie w miejscu wlewu, zapalenie żył w miejscu wlewu.

Rzadko występujące działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000):

- trudności w myśleniu, brak energii, zaburzenia smaku,
- wrażliwość skóry na słońce, nadmierne pocenie się, tłusta skóra, owrzodzenia na skórze, swędząca wysypka, zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka (rzadko występująca ciężka reakcja skórna),
- euforia (uczucie ogromnego szczęścia), dezorientacja,
- infekcje bakteryjne, infekcje grzybicze,
- ciężkie zaparcie, owrzodzenie żołądka, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, nadżerki w jamie ustnej, wzdęcia,
- częste oddawanie moczu, oddawanie większej niż zwykle ilości moczu, obecność glukozy (cukru) lub krwi w moczu,
- uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, obrzęki, zmiana sposobu chodzenia,
- kaszel, obecność śluzowej wydzieliny na tylnej ścianie gardła, podrażnienie gardła, kichanie, ból gardła,
- patologiczna wydzielina i świąd oczu,
- dzwonienie w uszach,
- kurcze mięśni, osłabienie siły mięśni,
- nadmierne pragnienie,
- zwolnienie akcji serca, choroba serca i naczyń krwionośnych,
- zmniejszenie liczby krwinek białych, niski poziom sodu we krwi, zmniejszenie masy ciała,
- stwardnienie w miejscu podania wlewu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek IVEMEND

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub fiolce po: EXP. Pierwsze dwie cyfry oznaczają miesiąc, a następne cztery – rok.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu roztwór leku zachowuje trwałość przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek IVEMEND

- Substancją czynną leku jest fosaprepitant. Każda fiolka zawiera fosaprepitant dimegluminy w dawce równoważnej 150 mg fosaprepitantu. Po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu 1 ml roztworu zawiera 1 mg fosaprepitantu (1 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: disodu edetynian (E386), polisorbit 80 (E433), laktoza bezwodna, sodu wodorotlenek (E524) (do ustalenia pH) i (lub) kwas solny rozcieńczony (E507) (do ustalenia pH).

Jak wygląda lek IVEMEND i co zawiera opakowanie

IVEMEND jest białym lub prawie białym bezpostaciowym proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek znajduje się w fiolce z przezroczystego szkła z gumowym korkiem i aluminiowym uszczelnieniem, z szarą plastikową osłonką.

Każda fiolka zawiera 150 mg fosaprepitantu. Dostępne wielkości opakowań: 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja rekonstytucji i rozcieńczenia leku IVEMEND 150 mg

1. Do fiolki należy wstrzyknąć 5 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%). Roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) należy wstrzykiwać po ściance naczynia, aby uniknąć powstania piany. Następnie należy delikatnie obracać w palcach fiolkę. Należy unikać szybkiego wstrzykiwania roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) i wstrząsania fiolką.
2. Należy przygotować worek do wlewów zawierający **145 ml** roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) (na przykład usuwając 105 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) z worka zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%)).
3. Następnie należy pobrać całą zawartość fiolki i wstrzyknąć do worka zawierającego 145 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań 9 mg/ml (0,9%) tak, aby **całkowita objętość płynu wynosiła 150 ml, a końcowe stężenie – 1 mg/ml**. Worek należy 2-3 razy delikatnie obrócić (patrz „Jak stosować IVEMEND”).
4. Na podstawie zalecanej dawki (patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)) należy określić objętość płynu, która zostanie podana z tego worka.

Dorośli

Należy podać cały płyn z przygotowanego worka (150 ml).

Dzieci i młodzież

W przypadku pacjentów w wieku 12 lat i starszych objętość płynu, który ma zostać podany, należy obliczyć w następujący sposób:

- Objętość, którą należy podać (ml), jest równa zalecanej dawce (mg)

W przypadku pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat objętość płynu, który ma zostać podany, należy obliczyć w następujący sposób:

- Objętość, którą należy podać (ml) = zalecana dawka (mg/kg mc.) x masa ciała (kg)
 - **Uwaga: Nie należy przekraczać maksymalnych dawek (patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)).**

5. W razie konieczności, w przypadku płynu o objętości mniejszej niż 150 ml, obliczona objętość płynu może być przeniesiona do worka lub strzykawki o odpowiedniej wielkości przed jego podaniem we wlewie.

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu gotowy roztwór zachowuje trwałość przez 24 godziny w temperaturze 25°C.

Jeśli pozwala na to pojemnik i wygląd produktu, produkty lecznicze podawane drogą pozajelitową przed podaniem należy sprawdzić wzrokowo, czy nie znajdują się w nich cząstki stałe i czy nie nastąpiła zmiana zabarwienia roztworu.

Roztwór po rekonstytucji wygląda tak samo jak rozpuszczalnik.

Wszelką pozostałą zawiesinę i odpady należy usunąć. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie wolno rozpuszczać ani mieszać produktu leczniczego z żadnymi roztworami, jeśli nie ustalono ich zgodności pod względem fizycznym i chemicznym (patrz punkt 6.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)).