

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IVEMEND 150 mg pulver till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller fosaprepitantdimeglumin motsvarande 150 mg fosaprepitant, vilket motsvarar 130,5 mg aprepitant. Efter rekonstituering och spädning innehåller 1 ml lösning 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml) (se avsnitt 6.6).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.
Vitt till benvitt amorft pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot illamående och kräkningar i samband med högemetogen och måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna och pediatrika patienter i åldern 6 månader och äldre.

IVEMEND 150 mg ges som en del av en kombinationsbehandling (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen 150 mg administreras som infusion **under 20-30 minuter** på Dag 1 och inleds cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling (se avsnitt 6.6). IVEMEND ska administreras tillsammans med en kortikosteroid och en 5-HT₃-antagonist, enligt specifikationer i tabellerna nedan.

Följande behandlingsschema rekommenderas för profylax mot illamående och kräkningar orsakad av emetogen cytostatikabehandling vid cancer.

Tabell 1: Rekommenderad dosering för profylax mot illamående och kräkningar i samband med högemetogen cytotatikabehandling hos vuxna

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
IVEMEND	150 mg intravenöst	ingen	ingen	ingen
Dexametason	12 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt två ggr dagligen	8 mg oralt två ggr dagligen
5-HT ₃ -antagonister	Standarddos av 5-HT ₃ -antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT ₃ -antagonisten	ingen	ingen	ingen

Dexametason ska ges 30 minuter före cytotatikabehandling Dag 1 och på morgonen Dag 2 till 4. Dexametason ska även ges på kvällen Dag 3 och 4. Dosen dexametason är vald med hänsyn till interaktioner med aktiva substanser.

Tabell 2: Rekommenderad dosering för profylax mot illamående och kräkningar i samband med måttligt emetogen cytotatikabehandling hos vuxna

	Dag 1
IVEMEND	150 mg intravenöst
Dexametason	12 mg oralt
5-HT ₃ -antagonister	Standarddos av 5-HT ₃ -antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT ₃ -antagonisten

Dexametason ska ges 30 minuter före cytotatikabehandling Dag 1. Dosen dexametason är vald med hänsyn till interaktioner med aktiva substanser.

Pediatrik population

Pediatrika patienter i åldern 6 månader och äldre, kroppsvikt minst 6 kg

I tabell 3 visas det rekommenderade doseringsschemat för IVEMEND, som ska administreras med en 5-HT₃-antagonist, med eller utan kortikosteroid, för profylax mot illamående och kräkningar i samband med högemetogen (HEC) eller måttligt emetogen (MEC) cytotatika administrerad enligt ett endags- eller flerdagarsbehandlingsschema. Behandlingsscheman för endagsbehandling med cytotatika inkluderar scheman i vilka HEC eller MEC endast administreras en dag. Behandlingsscheman för flera dagar lång behandling med cytotatika inkluderar scheman i vilka HEC eller MEC administreras under två eller flera dagar.

Ett alternativt behandlingsschema som kan användas för endagsbehandlingar med cytotatika visas i tabell 4.

Dosering för cytotatikabehandling, en eller flera dagar lång

Till pediatrika patienter som får HEC eller MEC administrerat enligt behandlingsschema för endags- eller flerdagarsbehandling, administrera IVEMEND som en intravenös infusion via en central venkateter dag 1, 2 och 3. EMEND kapslar eller EMEND oral suspension kan användas på dag 2 och 3 istället för IVEMEND, vilket visas i tabell 3. Se produktresumé (SmPC) för EMEND kapslar eller EMEND oral suspension för lämpliga doseringsinstruktioner.

Tabell 3: Rekommenderad dosering för profylax mot illamående och kräkningar i samband med HEC eller MEC administrerat enligt behandlingsschema för endagsbehandling eller flera dagar lång behandling hos pediatrika patienter

	Population	Dag 1	Dag 2	Dag 3
IVEMEND*	Pediatrika patienter 12 år och äldre	115 mg intravenöst	80 mg intravenöst ELLER 80 mg oralt (EMEND kapslar)	80 mg intravenöst ELLER 80 mg oralt (EMEND kapslar)
	Pediatrika patienter 6 månader till yngre än 12 år, kroppsvikt minst 6 kg	3 mg/kg intravenöst Maxdos 115 mg	2 mg/kg intravenöst ELLER 2 mg/kg oralt (EMEND oral suspension) Maxdos 80 mg	2 mg/kg intravenöst ELLER 2 mg/kg oralt (EMEND oral suspension) Maxdos 80 mg
Dexametason**	Alla pediatrika patienter	Om en kortikosteroid såsom dexametason administreras samtidigt, administrera 50 % av den rekommenderade dosen för kortikosteroiden på dag 1 till och med dag 4		
5-HT ₃ -antagonist	Alla pediatrika patienter	Se produktresumén för den valda 5-HT ₃ -antagonisten för den rekommenderade doseringen		

* För pediatrika patienter 12 år eller äldre, administrera IVEMEND intravenöst under 30 minuter och avsluta infusionen cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling. För pediatrika patienter under 12 år, administrera IVEMEND intravenöst under 60 minuter och avsluta infusionen cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling.

** **Dexametason** ska administreras 30 minuter före cytostatikabehandling dag 1.

Alternativt behandlingsschema för endagsbehandlings med cytostatika

För pediatrika patienter som får daglig HEC eller MEC, kan IVEMEND administreras som en intravenös infusion via en central venkateter dag 1.

Tabell 4: Alternativ dosering för profylax mot illamående och kräkningar i samband med behandlingsscheman för endagsbehandling med HEC eller MEC hos pediatrika patienter

	Population	Dag 1
IVEMEND*	Pediatrika patienter 12 år och äldre	150 mg intravenöst
	Pediatrika patienter 2 till yngre än 12 år	4 mg/kg intravenöst
	Pediatrika patienter 6 månader till yngre än 2 år, kroppsvikt minst 6 kg	5 mg/kg intravenöst
		Maxdos 150 mg
Dexametason**	Alla pediatrika patienter	Om en kortikosteroid såsom dexametason administreras samtidigt, administrera 50 % av den rekommenderade dosen för kortikosteroiden på dag 1 och 2
5-HT ₃ -antagonist	Alla pediatrika patienter	Se produktresumé för den valda 5-HT ₃ -antagonisten för den rekommenderade doseringen

* För pediatrika patienter 12 år eller äldre, administrera IVEMEND intravenöst under 30 minuter och avsluta infusionen cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling. För pediatrika patienter under 12 år, administrera IVEMEND intravenöst under 60 minuter och avsluta infusionen cirka 30 minuter innan cytostatikabehandling.

** **Dexametason** ska administreras 30 minuter före cytostatikabehandling dag 1.

Säkerhet och effekt av IVEMEND hos spädbarn yngre än 6 månader har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Allmänt

Effektdata för kombination med andra kortikosteroider och 5-HT₃-antagonister är begränsade. För ytterligare information om samtidig administrering med kortikosteroider, se avsnitt 4.5.

För 5-HT₃-antagonister som administreras samtidigt hänvisas till produktresuméerna för dessa läkemedel.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥65 år)

Dosjustering är inte nödvändig för äldre (se avsnitt 5.2).

Kön

Dosjustering med avseende på kön är inte nödvändig (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter med njursjukdom i slutskedet och som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med mild leverfunktionsnedsättning. Kliniska data för patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning är begränsade och data för patienter med svår leverfunktionsnedsättning saknas. IVEMEND ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

IVEMEND 150 mg ska administreras intravenöst och ska inte ges intramuskulärt eller subkutant. Intravenös administrering hos vuxna sker genom intravenös infusion som helst pågår i 20-30 minuter. Intravenös administrering till pediatrika patienter i åldern 6 månader och äldre rekommenderas via central venkateter och ska administreras under 30 minuter hos patienter 12 år och äldre eller under 60 minuter hos patienter under 12 års ålder (se avsnitt 6.6). Administrera inte IVEMEND som en bolusinjektion eller som ospädd lösning.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot polysorbat 80 eller mot något annat hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med pimoqid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning

Data för patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning är begränsade och data för patienter med svår leverfunktionsnedsättning saknas. IVEMEND ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

CYP3A4-interaktioner

IVEMEND ska användas med försiktighet till patienter som samtidigt använder aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloidderivat, fentanyl och kinidin (se avsnitt 4.5). Dessutom bör samtidig administrering av irinotekan inledas med särskild försiktighet då kombinationen kan resultera i en ökad toxicitet.

Samtidig administrering med warfarin (ett CYP2C9-substrat)

Hos patienter med kronisk warfarinbehandling bör International Normalised Ratio (INR) följas noggrant i 14 dagar efter behandling med fosaprepitant (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av hormonella antikonceptionsmedel

Effekten av hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och i 28 dagar efter administrering av fosaprepitant. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas under behandling med fosaprepitant och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av fosaprepitant (se avsnitt 4.5).

Överkänslighetsreaktioner

Omedelbara överkänslighetsreaktioner, inkluderande blodvallning, erytem, dyspné, och anafylaxi/anafylaktisk chock har förekommit vid eller strax efter infusion av fosaprepitant. Dessa överkänslighetsreaktioner har i allmänhet reagerat på avbrytande av infusionen och administrering av lämplig behandling. Infusion hos patienter som har fått överkänslighetsreaktioner rekommenderas inte.

Administrering och reaktioner vid infusionsstället

Reaktioner vid infusionsstället (infusion site reactions, ISR) har rapporterats vid användning av IVEMEND (se avsnitt 4.8). Majoriteten av allvarliga ISR, inklusive tromboflebit och vaskulit, rapporterades vid samtidig administrering av vesikanta (t.ex. antracyklinbaserad) cytostatika, särskilt när den var associerad med extravasering. Nekros rapporterades också hos vissa patienter vid samtidig administrering av vesikanta cytostatika. Lindrig trombos vid injektionsstället har observerats vid högre doser i frånvaro av samtidig administrering av vesikanta cytostatika.

IVEMEND bör inte ges som en bolusinjektion, utan bör alltid spädas och ges som en långsam intravenös infusion (se avsnitt 4.2). IVEMEND bör inte ges intramuskulärt eller subkutant (se

avsnitt 5.3). Om tecken eller symtom av lokal irritation uppträder bör injektion eller infusion avslutas och påbörjas i en annan ven.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid intravenös administrering omvandlas fosaprepitant snabbt till aprepitant.

Fosaprepitant 150 mg, givet som en enkeldos, är en svag hämmare av CYP3A4. Fosaprepitant verkar inte interagera med transportproteinet P-glykoprotein, vilket visats genom att oralt aprepitant inte interagerar med digoxin. Fosaprepitant förväntas ge lättare eller ingen starkare induktion av CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering än vad som ses med oralt administrerat aprepitant. Data avseende effekter på CYP2C8 och CYP2C19 saknas.

Interaktioner med andra läkemedel efter administrering av intravenöst fosaprepitant kommer sannolikt att uppstå för aktiva substanser som interagerar med oral aprepitant. Sannolikheten för interaktioner efter flera dagar långa behandlingsscheman med fosaprepitant förväntas inte vara större än för behandlingsscheman med oralt aprepitant. Därför baseras doseringsrekommendationerna för användning av IIVEMEND med andra läkemedel till pediatrika patienter på data från studier med fosaprepitant och aprepitant hos vuxna. När ett behandlingsschema används som innebär att IIVEMEND och EMEND kombineras, ta stöd av avsnitt 4.5 i produktresumén (SmPC) för EMEND kapslar eller EMEND oral suspension.

Följande information hämtades från studier utförda med oralt aprepitant och studier utförda med intravenös enkeldos av fosaprepitant administrerat samtidigt med dexametason, midazolam eller diltiazem.

Effekt av fosaprepitant på farmakokinetiken hos andra aktiva substanser

CYP3A4-hämning

Som en svag CYP3A4-hämmare kan fosaprepitant 150 mg, enkeldos, ge en övergående ökning i plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade aktiva substanser som metaboliseras via CYP3A4. Den totala exponeringen för CYP3A4-substrat kan öka upp till 2-faldigt Dag 1 och 2 efter samtidigt administrerad enkeldos 150 mg av fosaprepitant. Fosaprepitant ska inte användas samtidigt som pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid. Fosaprepitants hämning av CYP3A4 kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa aktiva substanser, vilket kan orsaka allvarliga eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.3). Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av fosaprepitant och aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl och kinidin (se avsnitt 4.4).

Kortikosteroider

Dexametason: Vid samtidig administrering med fosaprepitant bör den orala dosen dexametason minskas med cirka 50 % (se avsnitt 4.2). Fosaprepitant 150 mg givet som en intravenös enkeldos på Dag 1 ökade AUC_{0-24h} för dexametason, ett CYP3A4-substrat, med 100 % på Dag 1, 86 % på Dag 2 och 18 % på Dag 3 vid samtidig administrering av 8 mg oral enkeldos dexametason på Dag 1, 2 och 3.

Cytostatika

Interaktionsstudier av fosaprepitant 150 mg och cytostatika har inte utförts men baserat på studier med oralt aprepitant och docetaxel och vinorelbin förväntas inte några kliniskt relevanta interaktioner mellan IIVEMEND 150 mg och intravenöst administrerat docetaxel och vinorelbin förekomma. En interaktion med oralt administrerade cytostatika som huvudsakligen eller delvis metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. etoposid, vinorelbin) kan inte uteslutas. Försiktighet bör iaktas och ytterligare övervakning kan vara lämpligt för patienter som får läkemedel vilka huvudsakligen eller delvis

metaboliseras av CYP3A4 (se avsnitt 4.4). Efter marknadsföring har fall av neurotoxicitet, en möjlig biverkning av ifosfamid, rapporterats efter samtidig administrering av aprepitant och ifosfamid.

Immunosuppressiva läkemedel

Efter en enkeldos 150 mg fosaprepitant förväntas en övergående måttlig ökning under två dagar, möjligen följt av en mild minskning av exponering av immunosuppressiva läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. ciklosporin, takrolimus, everolimus och sirolimus). Med anledning av den ökade exponeringens korta varaktighet är dosreduktion av immunosuppressiva läkemedel baserat på monitorering av terapeutisk dos inte rekommenderad på dagen för eller dagen efter administrering av IVEMEND.

Midazolam

Fosaprepitant 150 mg givet som en intravenös enkeldos Dag 1 ökade $AUC_{0-\infty}$ för midazolam med 77 % Dag 1 och hade ingen verkan Dag 4 vid samtidig administrering av 2 mg oral enkeldos av midazolam Dag 1 och 4. Fosaprepitant 150 mg är en svag CYP3A4-hämmare givet som enkeldos Dag 1 och uppvisar ingen hämning eller induktion av CYP3A4 på Dag 4.

Den potentiella effekten av ökade plasmakoncentrationer av midazolam eller andra bensodiazepiner metaboliserade via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) bör övervägas vid samtidig administrering av dessa aktiva substanser och IVEMEND.

Diltiazem

Interaktionsstudier av fosaprepitant 150 mg och diltiazem har inte utförts. Följande studie med 100 mg fosaprepitant bör dock övervägas vid användning av IVEMEND 150 mg tillsammans med diltiazem. Patienter med mild till måttlig hypertension gavs en infusion av 100 mg fosaprepitant under 15 minuter tillsammans med 120 mg diltiazem 3 gånger dagligen. Detta resulterade i en ökning av AUC för diltiazem 1,4 gånger samt en liten men kliniskt betydelsefull sänkning av blodtrycket, men resulterade inte i en kliniskt betydelsefull ändring av puls eller PR-intervall.

Induktion

I interaktionsstudien med midazolam inducerade fosaprepitant 150 mg enkeldos inte CYP3A4 Dag 1 och 4. IVEMEND förväntas ge lättare eller ingen starkare induktion av CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering än vad som ses i 3-dagarsbehandling med oralt aprepitant, för vilket en övergående induktion med maximal effekt 6-8 dagar efter den första aprepitantdosen har observerats. 3 dagarsbehandlingen gav en cirka 30-35 % minskning i AUC för CYP2C9-substrat och upp till 64 % minskning i dalvärdeskoncentrationerna av etinylestradiol. Data saknas avseende effekt på CYP2C8 och CYP2C19. Försiktighet bör iaktas när warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin och andra aktiva substanser som man vet metaboliseras av CYP2C9 vid samtidig administrering med IVEMEND.

Warfarin

För patienter som står på kronisk warfarinbehandling bör protrombintiden (INR) övervakas noggrant under behandling med och i 14 dagar efter behandling med IVEMEND för profylax mot cytostatika-inducerat illamående och kräkning (se avsnitt 4.4).

Hormonella antikonceptionsmedel

Effekten hos hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och i 28 dagar efter administrering av fosaprepitant. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med fosaprepitant och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av fosaprepitant.

5 HT₃-antagonister

Interaktionsstudier med fosaprepitant 150 mg och 5 HT₃-antagonister har inte genomförts. I kliniska interaktionsstudier hade oral behandling med aprepitant dock ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för ondansetron, granisetron eller hydrodolasteron (den aktiva metaboliten av dolasetron). Därför saknas belägg för interaktion mellan IVEMEND 150 mg och 5 HT₃-antagonister.

Andra läkemedels effekt på farmakokinetiken för aprepitant efter administrering av fosaprepitant 150 mg

Samtidig administrering av fosaprepitant och aktiva substanser som hämmar CYP3A4-aktivitet (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och proteashämmare) bör inledas försiktigt då kombinationen förväntas resultera i flerfaldigt ökade plasmakoncentrationer av aprepitant (se avsnitt 4.4). Ketokonazol ökade den terminala halveringstiden för aprepitant cirka 3-faldigt.

Samtidig administrering av fosaprepitant med aktiva substanser som kraftigt inducerar CYP3A4-aktivitet (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital), bör undvikas då kombinationen resulterar i minskade plasmakoncentrationer av aprepitant, vilket kan resultera i en minskad effekt. Samtidig administrering av fosaprepitant och naturmedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) rekommenderas inte. Rifampicin minskade den genomsnittliga terminala halveringstiden för oralt aprepitant med 68 %.

Diltiazem

Interaktionsstudier med fosaprepitant 150 mg och diltiazem har inte genomförts. Följande studie med 100 mg fosaprepitant bör dock beaktas vid användning av IVEMEND 150 mg tillsammans med diltiazem. Infusion av 100 mg fosaprepitant under 15 minuter tillsammans med diltiazem 120 mg 3 gånger dagligen resulterade i ökning av AUC för aprepitant 1,5 gånger. Denna effekt bedömdes inte vara kliniskt betydelsefull.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetoder för män och kvinnor

Effekten hos hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av fosaprepitant. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med fosaprepitant och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av fosaprepitant (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

Inga data från exponering under graviditet finns tillgängliga för fosaprepitant och aprepitant. Risken för reproduktionstoxikologiska effekter av fosaprepitant och aprepitant har inte fullt karaktäriserats då exponeringsnivåer över de terapeutiska nivåerna hos människa inte kunde uppnås i djurstudier. Dessa studier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlösning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okända. IVEMEND ska inte användas under graviditet annat än då det är absolut nödvändigt.

Amning

Aprepitant utsöndras i mjölken hos diande råttor efter intravenös administrering av fosaprepitant liksom efter oral administrering av aprepitant. Det är inte känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med IVEMEND.

Fertilitet

Risken för effekter av fosaprepitant och aprepitant på fertilitet har inte fullt karaktäriserats då exponeringsnivåer över de terapeutiska nivåerna hos människa inte kunde uppnås i djurstudier. Dessa studier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller parningsförmåga, fertilitet, embryonal-/fosterutveckling, eller spermieantal och spermierörlighet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

IVEMEND kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och trötthet kan förekomma efter administrering av IVEMEND (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Olika formuleringar av fosaprepitant har i kliniska studier administrerats till totalt 2 687 vuxna, inklusive 371 friska frivilliga och 2 084 patienter samt till 299 barn och ungdomar med illamående och kräkningar inducerade av cytostatika (CINV). Eftersom fosaprepitant omvandlas till aprepitant förväntas de biverkningar som associeras med aprepitant även uppträda med fosaprepitant. Säkerhetsprofilen för aprepitant utvärderades hos cirka 6 500 vuxna och 184 barn och ungdomar.

Oralt aprepitant

De vanligaste biverkningarna som rapporterades med en högre frekvens hos vuxna behandlade med aprepitant jämfört med standardterapi, hos patienter som fick HEC var: hicka (4,6% mot 2,9%), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (2,8% mot 1,1 %), dyspepsi (2,6% mot 2,0%), förstoppning (2,4% mot 2,0%), huvudvärk (2,0% mot 1,8%) och nedsatt aptit (2,0% mot 0,5 %). Den vanligaste biverkningen som rapporterades med en högre frekvens hos patienter som behandlades med aprepitant jämfört med standardterapi, hos patienter som fick MEC var trötthet (1,4% mot 0,9%).

De vanligaste biverkningarna som rapporterades vid en högre incidens hos pediatrika patienter som behandlats med aprepitant jämfört med kontrollbehandling var hicka (3,3 % mot 0,0 %) och rodnad (1,1 % mot 0,0 %) under behandling med cytostatika.

Biverkningstabell - aprepitant

Följande biverkningar observerades i en poolad analys av HEC- och MEC-studier och med en högre incidens vid användning av oralt aprepitant än med standardbehandling hos vuxna eller pediatrika patienter eller vid användning efter godkännandet av läkemedlet.

Frekvenskategorierna som anges i tabellen är baserade på studier hos vuxna; de observerade frekvenserna i de pediatrika studierna var likvärdiga eller lägre, om de inte visas i tabellen. Vissa mindre vanliga biverkningar som observerades i den vuxna populationen observerades inte i de pediatrika studierna.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 5: Tabell över biverkningar – aprepitant

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	candidiasis, stafylokockinfektion	sällsynta
Blodet och lymfsystemet	febril neutropeni, anemi	mindre vanliga
Immunsystemet	överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaktiska reaktioner	ingen känd
Metabolism och nutrition	nedsatt aptit	vanliga
	Polydipsi	sällsynta
Psykiska störningar	Ångest	mindre vanliga
	desorientering, euforisk känsla	sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	vanliga
	yrsel, sömnighet	mindre vanliga
	kognitiv störning, letargi, dysguesi	sällsynta
Ögon	Konjunktivit	sällsynta

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
Öron och balansorgan	Tinnitus	sällsynta
Hjärtat	Palpitationer	mindre vanliga
	bradykardi, hjärt-kärlsjukdom	sällsynta
Blodkärl	Vallningar/rodnad	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hicka	vanliga
	orofaryngeal smärta, nysning, hosta, baksnuva, svalgirritation	sällsynta
Mag-tarmkanalen	förstoppning, dyspepsi	vanliga
	rapning, illamående*, kräkning*, gastroesofagal refluxsjukdom, buksmärta, muntorrhet, flatulens	mindre vanliga
	perforerande sår i tolvfingertarmen, stomatit, bukspänning, hård avföring, neutropen kolit	sällsynta
Hud och subkutan vävnad	utslag, acne	mindre vanliga
	fotosensitivitet, hyperhidros, seborré, hudförändring, kliande utslag, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys	sällsynta
	klåda, urtikaria	ingen känd
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelsvaghet, muskelspasmer	sällsynta
Njurar och urinvägar	Dysuri	mindre vanliga
	Pollakisuri	sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	vanliga
	asteni, sjukdomskänsla	mindre vanliga
	ödem, obehagskänsla i bröstet, gångstörning	sällsynta
Undersökningar	förhöjt ALAT	vanliga
	förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet	mindre vanliga
	positivt test för röda blodkroppar i urin, minskat natrium i blodet, viktminskning, minskat neutrofilantal, glukos i urinen, ökad urinproduktion	sällsynta

*Illamående och kräkning var effektparametrar under de 5 första dagarna efter cytostatikabehandling och rapporterades bara som biverkningar därefter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningsprofilen under upprepade behandlingscykler i HEC- och MEC-studier på vuxna i upp till 6 ytterligare behandlingsomgångar med cytostatikabehandling motsvarade i allmänhet de som observerades i första behandlingscykeln.

I ytterligare en aktivt kontrollerad klinisk studie innefattande 1 169 vuxna patienter som fick aprepitant och HEC, var biverkningsprofilen generellt liknande den som setts i andra HEC-studier med aprepitant.

Icke-CINV studier

Ytterligare biverkningar har observerats hos vuxna patienter som behandlats med aprepitant mot postoperativt illamående och kräkningar (PONV) och med incidenser högre än för ondansetron: övre buksmärta, onormala tarmljud, förstoppning*, dysartri, dyspné, hypoestesi, insomni, mios, illamående, sensorisk störning, magbesvär, subileus*, minskad synskärpa, väsande andning.

*Rapporterat hos patienter som tagit en högre dos aprepitant.

Fosaprepitant

I en aktivt kontrollerad klinisk studie innefattande vuxna patienter som fick HEC utvärderades säkerheten hos 1 143 patienter som fick endagsbehandling med IVEMEND 150 mg jämfört med 1 169 patienter som fick 3-dagarsbehandling med aprepitant. Säkerheten för vuxna patienter som fått MEC utvärderades dessutom i en placebokontrollerad klinisk studie, i vilken 504 patienter fick en enkeldos av IVEMEND 150 mg jämfört med 497 patienter som fick kontrollbehandlingen.

Säkerheten för intravenös endagsbehandling fick stöd av en poolad analys av 3 aktivt kontrollerade kliniska studier hos 139 pediatrika patienter (i åldern 6 månader till 17 år) som antingen fått HEC eller MEC samt en enkeldos av IVEMEND vid eller över den rekommenderade dosen för en endagsbehandling.

Säkerheten för intravenös 3-dagarsbehandling stöds av en enarmad klinisk studie av 100 pediatrika patienter (i åldern 6 månader till 17 år) som antingen fått HEC eller MEC samt en 3-dagarsbehandling med rekommenderad dos av IVEMEND (se avsnitt 4.2). Säkerhetsprofilen för 3-dagarsbehandling med intravenöst fosaprepitant hos pediatrika patienter är likvärdig med den för endagsbehandling med fosaprepitant.

Säkerhetsprofilen för fosaprepitant hos vuxna och pediatrika patienter var generellt sett likvärdiga med de som observerades med aprepitant.

Biverkningstabell - fosaprepitant

Följande biverkningar rapporterades hos vuxna patienter som fick fosaprepitant i kliniska studier eller efter godkännande, och har inte tidigare rapporterats med aprepitant såsom beskrivits ovan. Frekvenskategorierna som anges i tabellen är baserade på studier hos vuxna; de observerade frekvenserna i de pediatrika studierna var likvärdiga eller lägre, om de inte visas i tabellen. Vissa mindre vanliga biverkningar som observerades i den vuxna populationen observerades inte i de pediatrika studierna. Reaktionen vid infusionsstället (infusion site reactions, ISR) har rapporterats vid användning av IVEMEND (se avsnitt 4.4).

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 6: Tabell över biverkningar – fosaprepitant

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
Blodkärl	blodvallningar, tromboflebit (övervägande tromboflebit vid infusionsstället)	mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	erytem	mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	erytem vid infusionsstället, smärta vid infusionsstället, klåda vid infusionsstället	mindre vanliga
	induration vid infusionsstället	sällsynta
	omedelbar överkänslighetsreaktion inkluderande blodvallningar, erytem, dyspné, anafylaktiska reaktioner/anafylaktisk chock	ingen känd
Undersökningar	förhöjt blodtryck	mindre vanliga

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering ska fosaprepitant sättas ut och symptomatisk terapi ges samt övervakning ske. Framkallning av kräkning med hjälp av läkemedel kan vara verkningslöst pga aprepitants antiemetiska effekt.

Aprepitant är inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, ATC-kod: A04A D12.

Fosaprepitant är en prodrug av aprepitant, som vid intravenös administrering snabbt omvandlas till aprepitant (se avsnitt 5.2). Fosaprepitants bidragande effekt på den totala antiemetiska effekten har inte fullt ut karaktäriserats, men en kortvarig effekt under den initiala fasen kan inte uteslutas.

Aprepitant är en selektiv antagonist med hög affinitet till humana substans P neurokinin-1-(NK₁)-receptorer. Den farmakologiska effekten hos fosaprepitant hänförs till aprepitant.

Behandlingsschema för endagsbehandling med fosaprepitant hos vuxna

Högemetogen cytostatikabehandling (HEC)

I en randomiserad, parallell, dubbelblind, aktivt kontrollerad studie jämfördes IVEMEND 150 mg (N=1147) med en 3-dagarsbehandling med aprepitant (N=1175) hos vuxna patienter som fick HEC inkluderande cisplatin (≥ 70 mg/m²). Fosaprepitantbehandling bestod av fosaprepitant 150 mg Dag 1 i kombination med ondansetron 32 mg i.v. Dag 1 och dexametason 12 mg Dag 1, 8 mg Dag 2, och 8 mg två gånger dagligen Dag 3 och 4. Aprepitantregimen bestod av aprepitant 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3 i kombination med ondansetron 32 mg i.v. Dag 1 och dexametason 12 mg Dag 1 och 8 mg dagligen Dag 2 t.o.m. 4. Fosaprepitantplacebo, aprepitantplacebo, och dexametasonplacebo (på kvällen Dag 3 och 4) användes för att upprätthålla blindning (se avsnitt 4.2). Trots att dosen ondansetron 32 mg intravenöst användes i kliniska studier, är detta inte längre den rekommenderade dosen. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för vald 5-HT₃-antagonist.

Effekten baserades på utvärderingen av följande sammansatta mått: fullständigt svar i både totala och fördröjda faser och ingen emesis i den totala fasen. IVEMEND 150 mg visades vara icke överlägsen 3-dagarsbehandlingen med aprepitant. En sammanfattning av de primära och sekundära effektmåtten visas i tabell 7.

Tabell 7: Procent av vuxna patienter som fick högemetogen cytostatikabehandling, med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas – Behandlingscykel 1

EFFEKTMÅTT*	Fosaprepitant-behandling (N =1106)** %	Aprepitant-behandling (N =1134)** %	Skillnad† (95 % KI)
Fullständigt svar‡			
Totalt§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Fördröjd fas§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Ingen emesis			
Totalt§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Primärt effektmått anges i fet stil.

**N: Antal vuxna patienter som ingick i den primära analysen av fullständigt svar.

†Skillnad och konfidensintervall (KI) beräknades med metod föreslagen av Miettinen and Nurminen och med justering för kön.

‡Fullständigt svar = ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling.

§Totalt = 0 till 120 timmar efter insättande av cytostatikabehandling med cisplatin.

§§Fördröjd fas = 25 till 120 timmar efter insättning av cytostatikabehandling med cisplatin.

Måttligt emetogen cytostatikabehandling (MEC)

I en randomiserad, parallell, dubbelblind placebokontrollerad studie jämfördes IVEMEND 150 mg (N=502) i kombination med ondansetron och dexametason med enbart ondansetron och dexametason (kontrollbehandling) (N=498) hos vuxna patienter som fick en måttligt emetogen cytostatikabehandling. Fosaprepitantbehandlingen bestod av fosaprepitant 150 mg Dag 1 i kombination med oralt ondansetron 8 mg i 2 doser och oralt dexametason 12 mg. Dag 2 och 3 fick patienter i fosaprepitantgruppen placebo för ondansetron var 12:e timme. Kontrollbehandlingen bestod av fosaprepitantplacebo 150 mg i.v. Dag 1 i kombination med oralt ondansetron 8 mg i 2 doser och oralt dexametason 20 mg. Dag 2 och 3 fick patienter i kontrollgruppen 8 mg oralt ondansetron var 12:e timme. Fosaprepitantplacebo och dexametasonplacebo (Dag 1) användes för att upprätthålla blindning.

Effekten av fosaprepitant utvärderades på basis av de primära och sekundära effektmåtten som anges i tabell 8 och visades vara överlägsen kontrollbehandlingen vad avser fullständigt svar i de fördröjda och totala faserna.

Tabell 8: Procent av vuxna patienter som fick måttligt emetogen cytostatikabehandling, med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas

EFFEKTMÅTT*	Fosaprepitant-behandling (N =502)** %	Kontroll-behandling (N =498)** %	P-värde
Fullständigt svar†			
Fördröjd fas ‡	78,9	68,5	< 0,001
Fullständigt svar†			
Totalt§	77,1	66,9	< 0,001
Akut fas§§	93,2	91	0,184

*Primärt effektmått anges i fet stil.

**N: Antal vuxna patienter inkluderade i intention-to-treat-populationen.

†Fullständigt svar = ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling.

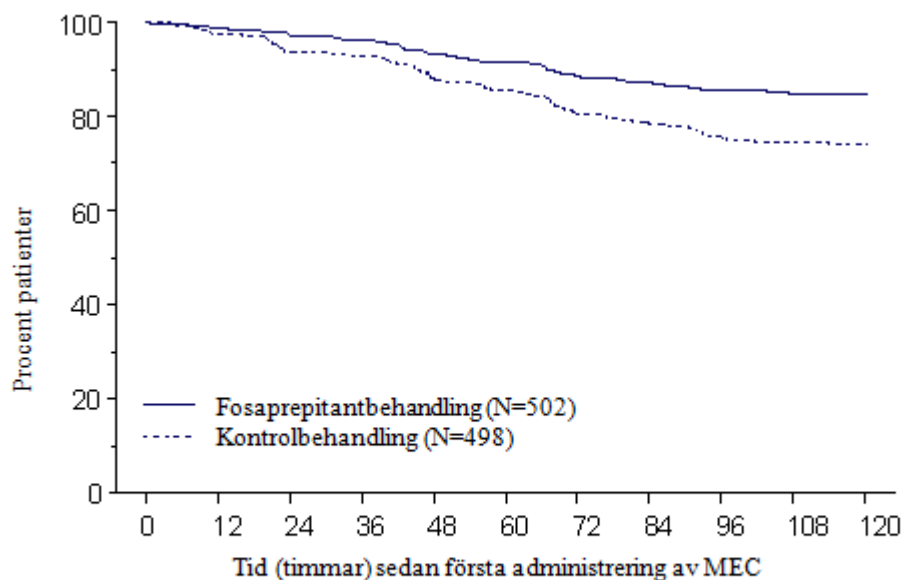
‡Fördröjd fas = 25 till 120 timmar efter insättning av cytostatikabehandling.

§Totalt = 0 till 120 timmar efter insättning av cytostatikabehandling.

§§ Akut= 0 till 24 timmar efter insättning av cytostatikabehandling.

Den uppskattade tiden till första emesis skildras av Kaplan-Meier-plotten i Figur 1.

Figur 1: Procent av vuxna patienter som fick måttligt emetogen cytostatikabehandling som var fria från emesis över tid



Pediatrik population

I 3 aktivt kontrollerade öppna kliniska studier fick pediatrika patienter i åldern 6 månader till 17 år antingen högemetogen eller måttligt emetogen cytostatikabehandling samt en enkeldos av fosaprepitant vid eller över den rekommenderade dosen för ett endagbehandlingsschema (139 patienter) eller för ett 3 dagar långt behandlingsschema (199 patienter), i kombination med ondansetron med eller utan dexametason.

Pediatrika patienter som fått endagsbehandling med fosaprepitant

Effekten av fosaprepitant hos pediatrika patienter som följt behandlingsschemat för endagsbehandling, extrapolerades från det som visats hos vuxna som följt behandlingsschemat för endagsbehandling med fosaprepitant (detta beskrivs i underavsnittet gällande behandlingsscheman för endagsbehandling med fosaprepitant hos vuxna).

Effekten av endagsbehandlingen med fosaprepitant hos pediatrika patienter förväntas vara likvärdig med den för endagsbehandlingen med fosaprepitant hos vuxna.

Pediatrika patienter som fått 3 dagar lång behandling med fosaprepitant

Effekten av fosaprepitant hos pediatrika patienter som följt det 3 dagar långa behandlingsschemat baserades på det som visats för pediatrika patienter som följt det 3 dagar långa behandlingsschemat med oralt aprepitant.

Effekten av 3-dagarsbehandlingen med fosaprepitant hos pediatrika patienter förväntas vara likvärdig med den för 3-dagarsbehandlingen med oralt aprepitant. Se produktresumé för EMEND kapslar och EMEND pulver till oral suspension för fullständig klinisk information om studier utförda med oral aprepitant.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fosaprepitant, en prodrug av aprepitant, omvandlas vid intravenös administrering snabbt till aprepitant. Plasmakoncentrationerna av fosaprepitant är under kvantifierbara nivåer inom 30 minuter efter avslutad infusion.

Aprepitant efter administrering av fosaprepitant

Efter en 150 mg intravenös engångsdos av fosaprepitant administrerad som en 20-minuters infusion till friska frivilliga vuxna var genomsnittligt $AUC_{0-\infty}$ för aprepitant 35,0 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ och den genomsnittliga maximala aprepitantkoncentrationen var 4,01 $\mu\text{g/ml}$.

Distribution

Aprepitant binds i hög grad till plasmaproteiner, i genomsnitt 97 %. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state ($V_{d_{ss}}$) beräknad utifrån en 150 mg intravenös dos är cirka 82 l hos människa.

Metabolism

Fosaprepitant omvandlades snabbt till aprepitant i *in vitro*-inkubationer med levervävnad från människa. Vidare genomgick fosaprepitant snabb och nästan fullständig omvandling till aprepitant i S9-substrat från andra vävnader från människa, inklusive njurar, lunga och ileum. Det verkar således som om omvandlingen av fosaprepitant till aprepitant kan uppstå i ett flertal vävnader. Hos människa omvandlades intravenöst administrerat fosaprepitant snabbt till aprepitant inom 30 minuter efter avslutad infusion.

Aprepitant genomgår omfattande metabolism. Hos friska unga vuxna står aprepitant för cirka 19 % av radioaktiviteten i plasma under 72 timmar efter intravenös administrering av en 100 mg enkeldos av [^{14}C]-fosaprepitant, en prodrug till aprepitant. Detta indikerar en påtaglig närvaro av metaboliter i plasman. Tolv metaboliter av aprepitant har identifierats i plasma hos människa. Metabolismen av aprepitant sker till stor del via oxidation av morfolinringen och dess sidokedjor, och de resulterande metaboliterna är enbart svagt aktiva. *In vitro*-studier på levermikrosomer från människa indikerar att aprepitant metaboliseras primärt av CYP3A4 och potentiellt i liten utsträckning även av CYP1A2 och CYP2C19.

Alla de metaboliter som observerades i urinen, faeces och plasma efter en intravenös 100 mg enkeldos av [^{14}C]-fosaprepitant observerades även efter en oralt administrerad dos av [^{14}C]-aprepitant. Vid omvandling av 245,3 mg fosaprepitantdimeglumin (motsvarande 150 mg fosaprepitant) till aprepitant, frigörs 23,9 mg fosforsyra och 95,3 mg meglumin.

Eliminering

Aprepitant utsöndras inte oförändrad i urinen. Metaboliterna utsöndras i urinen och via gallvägarna i faeces. Efter en intravenöst administrerad 100 mg enkeldos av [^{14}C]-fosaprepitant till friska personer återfanns 57 % av radioaktiviteten i urinen och 45 % i faeces.

Farmakokinetiken hos aprepitant är icke-linjär i det terapeutiska doseringsintervallet. Den terminala halveringstiden för aprepitant efter en 150 mg intravenös dos fosaprepitant var cirka 11 timmar. Genomsnittlig plasmaclearance för aprepitant efter en 150 mg intravenös dos fosaprepitant var 73 ml/min.

Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

Leverfunktionsnedsättning: Då fosaprepitant metaboliseras i en mängd olika vävnader förutom levern, förväntas inte leverfunktionsnedsättning förändra omvandlingen av fosaprepitant till aprepitant. Mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass A) påverkar inte farmakokinetiken för aprepitant i kliniskt relevant utsträckning. Dosjustering är inte nödvändigt för patienter med mild leverfunktionsnedsättning. Baserat på tillgängliga data kan slutsatser inte dras rörande påverkan av måttlig leverfunktionsnedsättning på farmakokinetiken för aprepitant (Child-Pugh-klass B). Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data från patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh-klass C).

Njurfunktionsnedsättning: En 240 mg enkeldos av oralt aprepitant administrerades till patienter med svår njurfunktionsnedsättning (CrCl<30 ml/min) och till patienter med njursjukdom i slutskedet (ESRD) som behöver hemodialys.

Hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning minskade $AUC_{0-\infty}$ för totalt aprepitant (obundet och proteinbundet) med 21 % och C_{max} minskade med 32 % jämfört med friska personer. Hos patienter med ESRD som genomgick hemodialys minskade $AUC_{0-\infty}$ för totalt aprepitant med 42 % och C_{max} minskade med 32 %. På grund av små minskningar i proteinbindningsgraden av aprepitant hos patienter med njursjukdom, påverkades AUC av farmakologiskt aktivt obundet aprepitant inte signifikant jämfört med hos friska personer. Hemodialys utförd 4 eller 48 timmar efter dosering hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för aprepitant; mindre än 0,2 % av dosen återfanns i dialysatet.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med njurfunktionsnedsättning eller för patienter med ESRD som genomgår hemodialys.

Pediatrik population: Som del av ett behandlingsschema med 3 dagar lång behandling (iv/iv/iv), visas i tabell 9 följande farmakokinetiska parametrar för aprepitant: simulerade medianvärden för AUC_{0-24h} , medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) vid Dag 1 samt mediankoncentrationerna i slutet av Dag 1, Dag 2 och Dag 3 hos pediatrika patienter (i åldern 6 månader till 17 år).

Tabell 9: Farmakokinetiska parametrar för aprepitant efter 3-dagarsbehandling med intravenöst fosaprepitant hos pediatrika patienter

Population	3 dagar med doseringen iv/iv/iv	$AUC_{0-24 h}$ (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 – 17 års ålder	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2 475	454	424	417
6 – < 12 års ålder	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25 901	2 719	518	438	418
2 – < 6 års ålder		20 568	2 335	336	248	232
6 månader – < 2 års ålder		16 979	1 916	256	179	167

I tabell 10 visas följande farmakokinetiska parametrar för aprepitant efter behandlingsschema med endagsbehandling av intravenöst fosaprepitant: simulerat medianvärde för AUC_{0-24h} , medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) vid Dag 1 och mediankoncentrationerna i slutet av Dag 1, Dag 2 och Dag 3 hos pediatrika patienter (i åldern 6 månader till < 12 år) samt observerad genomsnittlig AUC_{0-24h} med medianvärdet för maximal plasmakoncentration (C_{max}) vid Dag 1 och genomsnittliga koncentrationer i slutet av Dag 1, Dag 2 och Dag 3 hos pediatrika patienter (i åldern 12 till 17 år).

Tabell 10: Farmakokinetiska parametrar för aprepitant efter endagsbehandling med intravenöst fosaprepitant hos pediatrika patienter

Population	1 dag med iv dosering	AUC _{0-24h} (ng*h/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	C ₄₈ (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)
12 – 17 års ålder	150 mg	30 400	3 500	735	NR	NR
6 – < 12 års ålder	4 mg/kg	35 766	3 637	746	227	69,2
2 – < 6 års ålder		28 655	3 150	494	108	23,5
6 månader – < 2 års ålder	5 mg/kg	30 484	3 191	522	112	24,4

NR = Ej rapporterad (Not Reported)

En populationsfarmakokinetisk analys av aprepitant hos pediatrika patienter (i åldern 6 månader till 17 år) tyder på att kön och ras inte har någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för aprepitant.

Förhållande mellan koncentration och effekt

Med hjälp av användning av en högspecifik NK₁-receptormarkör, har bilddiagnostikstudier med positronemissionstomografi (PET) på friska unga män som givits en intravenös engångsdos av 150 mg fosaprepitant (N=8) visat en inbindning till hjärnans NK₁ receptorer på $\geq 100\%$ vid T_{max} och 24 timmar, $\geq 97\%$ vid 48 timmar och mellan 41% och 75% vid 120 timmar efter dosering. Inbindning till hjärnans NK₁ receptorer, i denna studie, korrelerar väl med plasmakoncentrationer av aprepitant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data från intravenöst fosaprepitant och oralt aprepitant visar inte på några särskilda risker för människa baserat på gängse studier, med enkeldos och upprepad dosering, avseende toxicitet, genotoxicitet (inkluderande *in vitro*-tester) och reproduktionseffekter och effekter på utveckling.

Carcinogen potential hos gnagare har endast studerats för oralt administrerat aprepitant. Det bör dock noteras att värdet av toxikologiska studier utförda på gnagare, kaniner och apor, inklusive reproduktionstoxikologiska studier, är begränsat eftersom systemexponeringar av fosaprepitant och aprepitant var enbart densamma eller till och med lägre än terapeutisk exponering hos vuxna människor. I säkerhetsfarmakologiska studier och toxicitetsstudier med upprepad dos på hundar, var C_{max} för fosaprepitant och AUC för aprepitant upp till 3 gånger respektive 40 gånger högre än kliniska värden.

I en toxicitetsstudie på juvenila hundar som behandlats med fosaprepitant från postnatal dag 14 till dag 42, kunde en minskad testikelvikt och storlek på Leydigceller ses hos hanar vid 6 mg/kg kroppsvikt/dag. En ökad livmodervikt, hypertrofi av livmoder och livmoderhals samt ödem i vaginala vävnader kunde ses hos honor från 4 mg/kg kroppsvikt/dag. I en toxicitetsstudie på juvenila råttor som behandlats med aprepitant från postnatal dag 10 till dag 63, noterades en för tidig vaginal öppning hos honor från 250 mg/kg kroppsvikt administrerat 2 gånger dagligen och försenad förhudsseparation ses hos hanar från 10 mg/kg kroppsvikt administrerat 2 gånger dagligen. Det fanns inga behandlingsrelaterade effekter på parning, fertilitet, embryonal överlevnad eller fosteröverlevnad och inga patologiska förändringar i reproduktionsorganen. De fanns inga marginaler till kliniskt relevant exponering av aprepitant. För korttidsbehandling kan dessa fynd sannolikt inte anses vara kliniskt relevanta.

Hos försöksdjur orsakade icke-kommersiella formuleringar av fosaprepitant käriltoxicitet och hemolys vid koncentrationer under 1 mg/ml och högre, beroende på formuleringen. Tecken på hemolys sågs även hos tvättade blodceller från människa med icke-kommersiella formuleringar vid fosaprepitantkoncentrationer på 2,3 mg/ml och högre. Tester på helblod från människa var dock

negativa. Ingen hemolys sågs med den kommersiella formuleringen vid fosaprepitantkoncentrationer upp till 1 mg/ml i helblod och i tvättade erythrocyter från människa.

Efter paravenös, subkutan eller intramuskulär administrering hos kanin orsakade fosaprepitant initial akut inflammation. Vid slutet av uppföljningsperioden (8 dagar efter dosering) sågs i vissa fall lokalt en lätt subakut inflammation efter paravenös och intramuskulär administrering och dessutom i vissa fall en måttlig fokala muskeldegeneration/-nekros med regenerering av muskler efter intramuskulär administrering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat (E386)
Polysorbat 80 (E433)
Laktos, vattenfri
Natriumhydroxid (E524) (för justering av pH) och/eller
Saltsyra, utspädd (E507) (för justering av pH)

6.2 Inkompatibiliteter

IVEMEND är inkompatibelt med alla lösningar som innehåller divalenta katjoner (t.ex. Ca^{2+} , Mg^{2+}), inklusive Hartmanns lösning och Ringer-laktat lösning. Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter lösning och spädning, har kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning visats för 24 timmar vid 25°C.

Utifrån ett mikrobiologiskt perspektiv, bör läkemedlet användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstiderna och förhållandena före användning användarens ansvar och bör normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 C till 8 C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Förvaringsanvisningar efter upplösning och spädning av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml injektionsflaska av ofärgat genomskinligt glas (typ 1) med en klorbutyl- eller brombutylpropp och aluminiumförslutning med grått plastsnäpplock.

Förpackningsstorlekar: 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

IVEMEND måste rekonstitueras och sedan spädas före administrering.

Beredning av IVEMEND 150 mg inför intravenös administrering:

1. Injicera 5 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, i injektionsflaskan. För att förhindra skumbildning, säkerställ att natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, injiceras längs injektionsflaskans sidvägg. Snurra försiktigt injektionsflaskan. Undvik skakning och forcerad injicering av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion.
2. Förbered en infusionspåse fylld med **145 ml** natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, (exempelvis genom att avlägsna 105 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion från en infusionspåse med 250 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion).
3. Drag upp hela volymen från injektionsflaskan och överför denna till infusionspåsen med 145 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, **vilket ger en totalvolym på 150 ml och en slutkoncentration av 1 mg/ml**. Vänd varsamt på infusionspåsen 2-3 gånger.
4. Bestäm volymen som ska administreras från den förberedda infusionspåsen baserat på den rekommenderade dosen (se avsnitt 4.2).

Vuxna

Hela volymen i den förberedda infusionspåsen (150 ml) ska administreras.

Pediatrika patienter

Till patienter som är 12 år och äldre beräknas volymen som ska administreras enligt följande:

- Volymen som ska administreras (ml) motsvarar den rekommenderade dosen (mg)

Till patienter som är 6 månader till yngre än 12 år beräknas volymen som ska administreras enligt följande:

- Volym som ska administreras (ml) = rekommenderad dos (mg/kg) x vikt (kg)
 - **Observera: Överskrid inte maxdoser (se avsnitt 4.2).**

5. För volymer mindre än 150 ml, kan om nödvändigt den beräknade volymen överföras till en infusionspåse av lämplig storlek eller spruta innan administrering via infusion.

Utseendet på den upplösta och utspädda lösningen är detsamma som för spädningsvätskan.

Det upplösta och utspädda läkemedlet ska kontrolleras visuellt med avseende på förekomst av partiklar eller missfärgning före administrering.

Kasta all överbliven lösning och avfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Detta läkemedel får inte rekonstitueras eller blandas med lösningar för vilka fysikalisk och kemisk stabilitet inte har fastställts (se avsnitt 6.2).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/437/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 januari 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 12 november 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG 150 mg

1. LÄKEMEDELTS NAMN

IVEMEND 150 mg pulver till infusionsvätska, lösning
fosaprepitant

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller fosaprepitandimeglumin motsvarande 150 mg fosaprepitant, vilket motsvarar 130,5 mg aprepitant. Efter upplösning och spädning innehåller 1 ml lösning 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Dinatriumedetat, polysorbat 80, vattenfritt laktos, NaOH och/eller HCl (för justering av pH).
Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

pulver till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
10 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Endast för engångsbruk.
Oralt aprepitant behövs inte
Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Efter upplösning och spädning: 24 timmar vid 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/437/003 1 x 1 injektionsflaska
EU/1/07/437/004 1 x 10 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

IVEMEND 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

ETIKETT 150 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

IVEMEND 150 mg pulver till infusionsvätska, lösning
fosaprepitant
Intravenös användning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

IVEMEND 150 mg pulver till infusionsvätska, lösning fosaprepitant

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad IVEMEND är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder IVEMEND
3. Hur du använder IVEMEND
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IVEMEND ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad IVEMEND är och vad det används för

IVEMEND innehåller den aktiva substansen fosaprepitant som omvandlas till aprepitant i din kropp och tillhör en grupp läkemedel som kallas "neurokinin 1 (NK1)-receptorantagonister". I hjärnan finns ett särskilt område som styr illamående och kräkningar. IVEMEND fungerar genom att blockera signaler till det området och minskar på detta sätt illamående och kräkningar. IVEMEND används hos vuxna, ungdomar och barn 6 månader och äldre **i kombination med andra läkemedel** för att förhindra illamående och kräkningar som orsakas av cytostatika (behandling mot cancer) vilket kan utlösa kraftigt eller måttligt illamående och kräkningar.

2. Vad du behöver veta innan du använder IVEMEND

Använd inte IVEMEND

- om du är allergisk mot fosaprepitant, aprepitant eller mot polysorbat 80 eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- tillsammans med läkemedel som innehåller pimoqid (används för behandling av psykiatriska sjukdomar), terfenadin och astemizol (används vid hösnuva eller andra allergiska tillstånd), cisaprid (används för att behandla matsmältningsbesvär). Tala om för din läkare om du använder dessa läkemedel, eftersom behandlingen måste anpassas innan du börjar använda IVEMEND.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder IVEMEND.

Om du har någon leversjukdom tala med läkare innan behandling med detta läkemedel. Levern har en viktig funktion vid nedbrytning av läkemedlet i kroppen. Din läkare kan därför behöva övervaka din leverfunktion.

Barn och ungdomar

Ge inte IVEMEND till barn under 6 månader eller som väger mindre än 6 kg eftersom det inte har studerats i denna population.

Andra läkemedel och IVEMEND

IVEMEND kan påverka andra läkemedel, både under och efter behandling med IVEMEND. En del läkemedel ska inte användas tillsammans med IVEMEND (t.ex. pimozid, terfenadin, astemizol och cisaprid), eller kräver dosjustering av det läkemedlet (se även Använd inte IVEMEND).

Effekterna av IVEMEND eller andra läkemedel kan påverkas om du tar IVEMEND tillsammans med andra läkemedel, inklusive de som nämns nedan. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- preventivmedel som t.ex. p-piller, p-plåster, implantat, och vissa livmoderlinnlagg (spiraler) som frisätter hormoner (kan få sämre effekt om de används tillsammans med IVEMEND. Alternativ eller kompletterande icke-hormonell preventivmetod bör användas vid pågående behandling med IVEMEND och i upp till 2 månader efter användning av IVEMEND)
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus (immunosuppressiva läkemedel)
- alfentanil, fentanyl (läkemedel mot smärta)
- kinidin (för behandling av oregelbunden hjärtrytm)
- irinotekan, etoposid, vinorelbin, ifosfamid (cancerläkemedel)
- läkemedel som innehåller ergotalkalooidderivat som ergotamin och diergotamin (används för behandling av migrän)
- warfarin och acenokumarol (blodförtunnande läkemedel, blodprover kan krävas)
- rifampicin, klaritromycin, telitromycin (antibiotika som används för behandling av infektioner)
- fenytoin (ett kramplösande läkemedel)
- karbamazepin (används för behandling av depression och epilepsi)
- midazolam, triazolam, fenobarbital (läkemedel som är lugnande och hjälper dig att sova)
- johannesört (ett naturläkemedel för behandling av depression)
- proteashämmare (för behandling av HIV-infektioner)
- ketokonazol undantag shampo (används för behandling av Cushings syndrom – när kroppen producerar för mycket kortisol)
- itraconazol, vorikonazol, posakonazol (mot svampinfektioner)
- nefazodon (för behandling av depression)
- diltiazem (ett läkemedel för behandling av högt blodtryck)
- kortikosteroider (som dexametason)
- ångstdämpande läkemedel (som alprazolam)
- tolbutamid (ett läkemedel som används vid diabetes).

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel eller naturläkemedel.

Graviditet och amning

Detta läkemedel ska inte användas om du är gravid om det inte är absolut nödvändigt. Om du är gravid eller ammar, kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

För information om preventivmedel, se Andra läkemedel och IVEMEND.

Det är inte känt om IVEMEND passerar över i modersmjölk och amning rekommenderas därför inte vid behandling med detta läkemedel. Det är viktigt att tala om för din läkare om du ammar eller planerar att amma innan du tar detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Man bör beakta att vissa personer blir yra och sömniga efter användning av IVEMEND. Om du blir yr eller sömnig, undvik att köra bil eller använda maskiner efter att du använt detta läkemedel (se Eventuella biverkningar).

IVEMEND innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du använder IVEMEND

Hos vuxna (18 år och äldre) är den rekommenderade dosen av IVEMEND 150 mg fosaprepitant på Dag 1 (dagen för cytostatikabehandling).

Hos barn och ungdomar (6 månader upp till 17 år) är den rekommenderade dosen av IVEMEND baserad på patientens ålder och vikt. Beroende på cytostatikabehandlingen kan IVEMEND ges på två sätt:

- IVEMEND ges enbart dag 1 (vid cytostatikabehandling under endast en dag)
- IVEMEND ges på Dag 1, 2 och 3 (vid cytostatikabehandling under en eller flera dagar)
 - Oral beredning av aprepitant kan förskrivas på Dag 2 och 3 istället för IVEMEND.

Pulvret måste upplösas och sedan spädas före användning. Lösningen ges till dig av hälso- och sjukvårdspersonal, en läkare eller sjuksköterska, via intravenös infusion (dropp) cirka 30 minuter innan du påbörjar cytostatikabehandlingen hos vuxna eller 60 - 90 minuter innan du påbörjar cytostatikabehandlingen hos barn och ungdomar. Din läkare kan be dig att ta andra läkemedel inklusive en kortikosteroid (såsom dexametason) och en "5HT₃-antagonist" (såsom ondansetron) för att förhindra illamående och kräkningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att ta IVEMEND och kontakta en läkare omedelbart om du märker någon av följande biverkningar som kan vara allvarlig och för vilken du kan behöva akutvård:

- nässelfeber, utslag, klåda, svårighet att andas eller svälja, eller en allvarlig sänkning av blodtrycket (ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data) – dessa är tecken på en allvarlig allergisk reaktion.
- reaktioner vid infusionsstället eller nära infusionsstället. De mest allvarliga av dessa reaktioner har inträffat med en viss typ av cytostatika som kan bränna din hud eller orsaka blåsor (vesikant) med biverkningar, inklusive smärta, svullnad och rodnad. Vävnadsdöd (nekros) har inträffat hos vissa patienter som får denna typ av cytostatika.

Andra biverkningar som har rapporterats finns uppräknade nedan.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare) är:

- förstoppning, matsmältningsbesvär
- huvudvärk
- trötthet
- minskad aptit
- hicka
- förhöjd nivå av leverenzymerna i blodet

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare) är:

- yrsel, sömnlighet
- akne, hudutslag
- ångest
- rapning, illamående, kräkningar, halsbränna, magont, muntorrhet, gaser i magen
- ökad smärtsam eller brännande urinering
- svaghet, allmän sjukdomskänsla
- ansikts- eller hudrodnad, vallningar
- snabba eller oregelbundna hjärtslag, förhöjt blodtryck
- feber med ökad risk för infektion, sänkt antal röda blodkroppar

- smärta vid infusionsstället, rodnad och klåda vid infusionsstället, inflammation i vener vid infusionsstället

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 1 000 användare) är:

- svårighet att tänka, avsaknad av energi, smakförändring
- hudkänslighet mot solljus, ökad svettning, fet hy, hudsår, kliande utslag, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (sällsynt svår hudreaktion)
- eufori (extrem lyckokänsla), desorientering
- bakterieinfektion, svampinfektion
- svår förstoppning, magsår, inflammation i tunntarm och tjocktarm, sår i munnen, uppsvälldhet i magen
- täta urinträngningar, ökad urinmängd, förekomst av socker eller blod i urinen
- obehagskänsla i bröstet, svullnad, förändrad gång
- hosta, slem i bakre delen av svalget, irritation i svalget, nysning, halsont
- rinnande och kliande ögon
- öronsusningar
- muskelspasmer, muskelsvaghet
- ökad törst
- långsamma hjärtslag, hjärt-kärlsjukdom
- sänkt antal vita blodkroppar, låga natriumnivåer i blodet, viktförlust
- förhårdnad vid infusionsstället

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur IVEMEND ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. De 2 första siffrorna anger månaden, de följande 4 siffrorna anger året.

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Upplöst och utspädd läkemedelslösning är stabil i 24 timmar vid 25°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är fosaprepitant. Varje injektionsflaska innehåller fosaprepitantdimeglumin motsvarande 150 mg fosaprepitant. Efter upplösning och utspädning innehåller 1 ml lösning 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är: dinatriumedetat (E386), polysorbat 80 (E433), vattenfri laktos, natriumhydroxid (E524) (för justering av pH) och/eller utspädd saltsyra (E507) (för justering av pH).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IVEMEND är ett vitt till benvitt pulver till infusionsvätska, lösning.

Pulvret är förpackat i en genomskinlig glasflaska med gummipropp och aluminiumförslutning med grått plastsnäpplock.

En injektionsflaska innehåller 150 mg fosaprepitant. Förpackningsstorlek: 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@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.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktioner om hur man ska lösa upp och späda IVEMEND 150 mg

1. Injicera 5 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, i injektionsflaskan.
För att förhindra skumbildning säkerställ att natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för

injektion, injiceras längs injektionsflaskans sidvägg. Snurra försiktigt injektionsflaskan. Undvik skakning och forcerad injicering av natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion.

2. Förbered en infusionspåse fylld med **145 ml** natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, (exempelvis genom att avlägsna 105 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion från en infusionspåse med 250 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion).
3. Drag upp hela volymen från injektionsflaskan och överför denna till infusionspåsen med 145 ml natriumkloridlösning, 9 mg/ml (0,9 %) avsedd för injektion, **vilket ger en totalvolym på 150 ml och en slutkoncentration av 1 mg/ml**. Vänd varsamt på infusionspåsen 2-3 gånger (se avsnitt 3 Hur du använder IVEMEND).
4. Bestäm volymen som ska administreras från den förberedda infusionspåsen baserat på den rekommenderade dosen (se Produktresumén (SmPC), avsnitt 4.2).

Vuxna

Hela volymen i den förberedda infusionspåsen (150 ml) ska administreras.

Pediatriska patienter

Till patienter som är 12 år och äldre beräknas volymen som ska administreras enligt följande:

- Volymen som ska administreras (ml) motsvarar den rekommenderade dosen (mg)

Till patienter som är 6 månader till yngre än 12 år beräknas volymen som ska administreras enligt följande:

- Volym som ska administreras (ml) = rekommenderad dos (mg/kg) x vikt (kg)
 - **Observera: Överskrid inte maxdoser (se Produktresumén (SmPC), avsnitt 4.2).**

5. För volymer mindre än 150 ml, kan om nödvändigt den beräknade volymen överföras till en infusionspåse av lämplig storlek eller spruta innan administrering via infusion.

Den upplösta och utspädda lösningen är stabil i 24 timmar vid 25°C.

Parenterala läkemedel ska kontrolleras visuellt med avseende på partiklar eller missfärgningar före administrering, när lösning och behållare så tillåter.

Utseendet på den upplösta och utspädda lösningen är detsamma som för spådningsvätskan.

Kasta all överbliven lösning och avfall. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Detta läkemedel får inte rekonstitueras eller blandas med lösningar för vilka fysikalisk och kemisk stabilitet inte har fastställts (se Produktresumén avsnitt 6.2).