

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IVEMEND 150 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει διμεγλουμίνη φοσαπρεπιτάντης ισοδύναμη με 150 mg φοσαπρεπιτάντης, η οποία αντιστοιχεί σε 130,5 mg απρεπιτάντης. Μετά την ανασύσταση και την αραίωση, 1 ml του διαλύματος περιέχει 1 mg φοσαπρεπιτάντη (1 mg/ml) (βλ. παράγραφο 6.6).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.
Λευκή ως υπόλευκη άμορφη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με ισχυρά και μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και μεγαλύτερης.

Το IVEMEND 150 mg χορηγείται ως μέρος μιας συνδυασμένης θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg χορηγούμενη με έγχυση **σε διάρκεια 20-30 λεπτών** κατά την Ημέρα 1, με έναρξη περίπου 30 λεπτά πριν από την χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 6.6). Το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με ένα κορτικοστεροειδές και έναν ανταγωνιστή 5-HT₃, όπως αναφέρεται στους παρακάτω πίνακες.

Τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα συνιστώνται, για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δοσολογία για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με δοσολογικό σχήμα ισχυράς εμετογόνου χημειοθεραπείας σε ενήλικες

	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4
IVEMEND	150 mg ενδοφλεβίως	κανένα	κανένα	κανένα
Δεξαμεθαζόνη	12 mg από του στόματος	8 mg από του στόματος	8 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως	8 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως
Ανταγωνιστές 5- HT ₃	Καθιερωμένες δοσολογίες των ανταγωνιστών 5- HT ₃ . Δείτε τα πληροφοριακά στοιχεία του	κανένα	κανένα	κανένα

	προϊόντος για τον επιλεγμένο ανταγωνιστή 5-HT ₃ για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία			
--	---	--	--	--

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγηθεί 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας κατά την ημέρα 1 και το πρωί κατά τις Ημέρες 2 έως 4. Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει επίσης να χορηγηθεί το βράδυ κατά τις Ημέρες 3 και 4. Η δοσολογία της δεξαμεθαζόνης ευθύνεται για τις αλληλεπιδράσεις της δραστικής ουσίας.

Πίνακας 2: Συνιστώμενη δοσολογία για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με δοσολογικό σχήμα μετρίως εμετογόνου χημειοθεραπείας σε ενήλικες

	Ημέρα 1
IVEMEND	150 mg ενδοφλεβίως
Δεξαμεθαζόνη	12 mg από του στόματος
Ανταγωνιστές 5-HT ₃	Καθιερωμένες δοσολογίες των ανταγωνιστών 5-HT ₃ . Δείτε τα πληροφοριακά στοιχεία του προϊόντος για τον επιλεγμένο ανταγωνιστή 5-HT ₃ για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγηθεί 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας κατά την Ημέρα 1. Η δοσολογία της δεξαμεθαζόνης ευθύνεται για τις αλληλεπιδράσεις της δραστικής ουσίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και μεγαλύτερης και βάρους όχι λιγότερο από 6 kg

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα του IVEMEND χορηγούμενου με έναν ανταγωνιστή 5-HT₃, με ή χωρίς κορτικοστεροειδές, για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με τη χορήγηση σχημάτων μίας ημέρας ή πολλαπλών ημερών Ισχυράς Εμετογόνου Χημειοθεραπείας (IEX) ή Μέτριας Εμετογόνου Χημειοθεραπείας (MEX), παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Τα σχήματα χημειοθεραπείας μίας ημέρας περιλαμβάνουν εκείνα τα σχήματα, στα οποία η IEX ή η MEX χορηγείται για μία ημέρα μόνο. Τα σχήματα χημειοθεραπείας πολλαπλών ημερών περιλαμβάνουν σχήματα χημειοθεραπείας στα οποία η IEX ή η MEX χορηγείται για 2 ή περισσότερες ημέρες.

Ένα εναλλακτικό δοσολογικό σχήμα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί με σχήματα χημειοθεραπείας μίας ημέρας, παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

Δοσολογία για Σχήματα Χημειοθεραπείας Μίας Ημέρας ή Πολλαπλών Ημερών

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν σχήματα IEX ή MEX μίας ημέρας ή πολλαπλών ημερών, το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα τις Ημέρες 1, 2 και 3. Τα καψάκια EMEND ή το πόσιμο εναιώρημα EMEND μπορεί να χρησιμοποιηθεί τις Ημέρες 2 και 3 αντί του IVEMEND, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3. Δείτε την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των καψακίων EMEND ή του πόσιμου εναιωρήματος EMEND για οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία.

Πίνακας 3: Συνιστώμενη δοσολογία για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με τα σχήματα IEX ή MEX μίας ημέρας ή πολλαπλών ημερών σε παιδιατρικούς ασθενείς

	Πληθυσμός	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3
IVEMEND*	Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 ετών και μεγαλύτερης	115 mg ενδοφλεβίως	80 mg ενδοφλεβίως Ή 80 mg από του στόματος (καψάκια EMEND)	80 mg ενδοφλεβίως Ή 80 mg από του στόματος (καψάκια EMEND)
	Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 12 ετών και βάρους όχι λιγότερο από 6 kg	3 mg/kg ενδοφλεβίως Μέγιστη δόση 115 mg	2 mg/kg ενδοφλεβίως Ή 2 mg/kg από του στόματος (πόσιμο εναιώρημα EMEND) Μέγιστη δόση 80 mg	2 mg/kg ενδοφλεβίως Ή 2 mg/kg από του στόματος (πόσιμο εναιώρημα EMEND) Μέγιστη δόση 80 mg
Δεξαμεθαζόνη**	Όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς	Εάν γίνεται συγχορήγηση κορτικοστεροειδούς, όπως η δεξαμεθαζόνη, τότε το 50 % της συνιστώμενης δόσης του κορτικοστεροειδούς θα πρέπει να χορηγηθεί τις ημέρες 1 έως 4		
Ανταγωνιστής 5-HT ₃	Όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς	Δείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης του επιλεγμένου ανταγωνιστή 5-HT ₃ σχετικά με τη συνιστώμενη δοσολογία		

* Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και μεγαλύτερης, το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών, ολοκληρώνοντας την έγχυση περίπου 30 λεπτά πριν από τη χημειοθεραπεία. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 12 ετών, το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών, ολοκληρώνοντας την έγχυση περίπου 30 λεπτά πριν από τη χημειοθεραπεία.

** Η **δεξαμεθαζόνη** θα πρέπει να χορηγείται 30 λεπτά πριν από τη χημειοθεραπεία την Ημέρα 1.

Εναλλακτική Δοσολογία σε Σχήματα Χημειοθεραπείας Μίας Ημέρας

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν IEX ή MEX μίας ημέρας, το IVEMEND μπορεί να χορηγηθεί ως ενδοφλέβια έγχυση μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα την Ημέρα 1.

Πίνακας 4: Εναλλακτική δοσολογία για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με σχήματα IEX ή MEX μίας ημέρας σε παιδιατρικούς ασθενείς

	Πληθυσμός	Ημέρα 1
IVEMEND*	Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 12 ετών και μεγαλύτερης	150 mg ενδοφλεβίως
	Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2 ετών έως λιγότερο από 12 ετών	4 mg/kg ενδοφλεβίως Μέγιστη δόση 150 mg
	Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 2 ετών και βάρους όχι λιγότερο από 6 kg	5 mg/kg ενδοφλεβίως Μέγιστη δόση 150 mg
Δεξαμεθαζόνη**	Όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς	Εάν γίνεται συγχορήγηση κορτικοστεροειδούς, όπως η δεξαμεθαζόνη, τότε το 50 % της συνιστώμενης δόσης του κορτικοστεροειδούς θα πρέπει να χορηγηθεί τις ημέρες 1 και 2.
Ανταγωνιστής 5-HT ₃	Όλοι οι παιδιατρικοί ασθενείς	Δείτε τις πληροφορίες συνταγογράφησης του επιλεγμένου ανταγωνιστή 5-HT ₃ σχετικά με τη συνιστώμενη δοσολογία

* Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 ετών και μεγαλύτερης, το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών, ολοκληρώνοντας την έγχυση περίπου 30 λεπτά πριν από τη χημειοθεραπεία. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 12 ετών, το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως σε διάστημα 60 λεπτών, ολοκληρώνοντας την έγχυση περίπου 30 λεπτά πριν από τη χημειοθεραπεία.

** Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται 30 λεπτά πριν από τη χημειοθεραπεία την Ημέρα 1.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του IVEMEND σε βρέφη ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Γενικά

Είναι περιορισμένα τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού με άλλα κορτικοστεροειδή και ανταγωνιστές 5-HT₃. Για επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή, βλέπε παράγραφο 4.5.

Ανατρέξτε στο Κείμενο Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των συγχορηγούμενων ανταγωνιστών 5-HT₃ φαρμακευτικών προϊόντων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για τους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε σχέση με το φύλο (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή για ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το IVEMEND 150 mg θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως και δεν θα πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκώς ή υποδοριώς. Η ενδοφλέβια χορήγηση σε ενήλικες γίνεται κατά προτίμηση μέσω μίας ήδης υπάρχουσας ενδοφλέβιας έγχυσης σε διάστημα 20-30 λεπτών. Η ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών και μεγαλύτερης, συνιστάται να γίνεται μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα και θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα μεγαλύτερο των 30 λεπτών σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και μεγαλύτερης ή σε διάστημα μεγαλύτερο των 60 λεπτών σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 12 ετών (βλ. παράγραφο 6.6). Μη χορηγείτε το IVEMEND ως ενέσιμη δόση εφόδου ή ως μη αραιωμένο διάλυμα.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή στο πολυσορβικό 80 ή σε κάποιο από τα άλλα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σισαπρίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Αλληλεπιδράσεις με το CYP3A4

Το IVEMEND θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται πρωταρχικά μέσω του CYP3A4 και με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους, αλφεντανίλη, παράγωγα αλκαλοειδών της ερυσιβόδους όλυρας, φαιντανύλη και κινιδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Επιπλέον, ταυτόχρονη χορήγηση με ιρινοτεκάνη πρέπει να εξετάζεται με ιδιαίτερη προσοχή επειδή ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα.

Ταυτόχρονη χορήγηση με βαρφαρίνη (υπόστρωμα του CYP2C9)

Σε ασθενείς σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για τις 14 επόμενες ημέρες μετά από την χρήση φοσαπρεπιτάντης (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με ορμονικά αντισυλληπτικά

Η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια και για 28 ημέρες μετά τη χορήγηση της φοσαπρεπιτάντης. Εναλλακτικές μη-ορμονικές συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φοσαπρεπιτάντη και για 2 μήνες μετά τη χρήση της φοσαπρεπιτάντης (βλ. παράγραφο 4.5).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της έξαψης, του ερυθήματος, της δύσπνοιας και της αναφυλαξίας/αναφυλακτικής καταπληξίας έχουν συμβεί κατά τη διάρκεια ή σύντομα μετά την έγχυση της φουσαπρεπιτάντης. Αυτές οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας αντιμετωπίστηκαν γενικά με τη διακοπή της έγχυσης και την χορήγηση κατάλληλης θεραπείας. Δεν συνιστάται η επανέναρξη της έγχυσης σε ασθενείς που εμφάνισαν αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την οδό χορήγησης και έγχυσης

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (ISRs) έχουν αναφερθεί με τη χρήση του IVEMEND (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειοψηφία των σοβαρών σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της θρομβοφλεβίτιδας και της αγγειίτιδας, αναφέρθηκαν με την ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας με φλυκταινογόνο δράση (π.χ. με βάση ανθρακυκλίνες), ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με εξαγγείωση. Νέκρωση αναφέρθηκε επίσης σε ορισμένους ασθενείς με την ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας με φλυκταινογόνο δράση. Έχει παρατηρηθεί ήπια θρόμβωση στο σημείο της ένεσης με μεγαλύτερες δόσεις, χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας με φλυκταινογόνο δράση.

Το IVEMEND δεν πρέπει να χορηγείται ως ενέσιμη δόση εφόδου, αλλά πρέπει πάντοτε να αραιώνεται και να χορηγείται ως αργή ενδοφλέβια έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2). Το IVEMEND δεν πρέπει να χορηγείται ενδομυϊκά ή υποδόρια (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν παρουσιασθούν σημεία ή συμπτώματα τοπικού ερεθισμού, η ένεση ή έγχυση θα πρέπει να διακοπεί και να γίνει σε άλλη φλέβα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όταν χορηγείται ενδοφλέβια η φουσαπρεπιτάντη μετατρέπεται ταχέως σε απρεπιτάντη.

Η φουσαπρεπιτάντη 150 mg, χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση, είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A4. Η φουσαπρεπιτάντη δεν φαίνεται να αλληλεπιδρά με το μεταφορέα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, όπως εδείχθη με την έλλειψη αλληλεπίδρασης της απρεπιτάντης χορηγούμενης από το στόμα με τη διγοξίνη. Αναμένεται ότι η φουσαπρεπιτάντη μπορεί να προκαλέσει μικρότερη ή όχι μεγαλύτερη επαγωγή των CYP2C9, CYP3A4 και της γλυκουρονιδίωσης όπως με αυτή που προκαλείται με την από του στόματος χορηγούμενη απρεπιτάντη. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις στο CYP2C8 και CYP2C19.

Είναι πιθανόν να εμφανισθούν αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση φουσαπρεπιτάντης με δραστικές ουσίες που αλληλεπιδρούν με την από του στόματος χορηγούμενη απρεπιτάντη. Το ενδεχόμενο αλληλεπιδράσεων με σχήματα φουσαπρεπιτάντης πολλαπλών ημερών δεν αναμένεται να είναι μεγαλύτερο από εκείνο με σχήματα από στόματος χορηγούμενης απρεπιτάντης. Επομένως, οι συστάσεις για τη χρήση του IVEMEND με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίζονται σε δεδομένα ενηλίκων από μελέτες της φουσαπρεπιτάντης και της απρεπιτάντης. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.5 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) των καψακίων EMEND ή του πόσιμου εναιωρήματος EMEND κατά τη χρήση σχημάτων συνδυασμού IVEMEND και EMEND.

Οι ακόλουθες πληροφορίες προέκυψαν από μελέτες που διεξάχθηκαν με χορηγούμενη από στόματος απρεπιτάντη, καθώς και από μελέτες που διεξάχθηκαν με ενδοφλέβια χορήγηση εφάπαξ δόσης φουσαπρεπιτάντης συγχρηγούμενης με δεξαμεθαζόνη, μιδαζολάμη ή διλτιαζέμη.

Επίδραση της φουσαπρεπιτάντης στη φαρμακοκινητική άλλων δραστικών ουσιών

Αναστολή του CYP3A4

Ως ασθενής αναστολέας του CYP3A4, η φουσαπρεπιτάντη 150 mg, χορηγούμενη ως εφάπαξ δόση μπορεί να προκαλέσει παροδική αύξηση στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγχωρηγούμενων δραστικών ουσιών, που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4. Η συνολική έκθεση των υποστρωμάτων του CYP3A4 μπορεί να αυξηθεί μέχρι το 2- πλάσιο κατά τις Ημέρες 1 και 2 μετά την συγχωρήγηση με μία εφάπαξ δόση 150 mg φουσαπρεπιτάντης. Η φουσαπρεπιτάντη δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σισαπρίδη. Η αναστολή του CYP3A4 από την φουσαπρεπιτάντη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των δραστικών ουσιών στο πλάσμα, που πιθανόν να προκαλέσουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις. (Βλ. παράγραφο 4.3). Συνιστάται προσοχή κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης της φουσαπρεπιτάντης και δραστικών ουσιών που μεταβολίζονται πρωταρχικά μέσω του CYP3A4 και με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος, όπως κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους, αλφεντανίλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, και κινιδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κορτικοστεροειδή

Δεξαμεθαζόνη: Η δόση δεξαμεθαζόνης που χορηγείται από το στόμα θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 50 % όταν συγχωρηγείται με φουσαπρεπιτάντη (βλ. παράγραφο 4.2). Η φουσαπρεπιτάντη 150 mg χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση κατά την Ημέρα 1 αύξησε την AUC_{0-24hr} της δεξαμεθαζόνης, ένα υπόστρωμα του CYP3A4, κατά 100 % κατά την Ημέρα 1, 86 % κατά την Ημέρα 2 και 18 % κατά την Ημέρα 3, όταν η δεξαμεθαζόνη συγχωρηγήθηκε ως εφάπαξ δόση των 8 mg χορηγούμενη από το στόμα κατά τις Ημέρες 1, 2 και 3.

Χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με φουσαπρεπιτάντη 150 mg και χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, βάσει μελετών με απρεπιτάντη χορηγούμενη από το στόμα και ντοσεταξέλη και βινορελβίνη το IVEMEND 150 mg δεν αναμένεται να έχει μία κλινικά σχετική αλληλεπίδραση με ενδοφλεβίως χορηγούμενη ντοσεταξέλη και βινορελβίνη. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί μία αλληλεπίδραση με από του στόματος χορηγούμενα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κατά κύριο λόγο ή εν μέρει από το CYP3A4 (π.χ. ετοποσίδη, βινορελβίνη). Συνιστάται προσοχή και μπορεί να είναι απαραίτητη επιπρόσθετη παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κατά κύριο λόγο ή εν μέρει από το σύστημα CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4). Συμβάματα νευροτοξικότητας μετά την κυκλοφορία, μια πιθανή ανεπιθύμητη αντίδραση της ιφωσφαμίδης, έχουν αναφερθεί μετά την συγχωρήγηση της απρεπιτάντης και της ιφωσφαμίδης.

Ανοσοκατασταλτικά

Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης φουσαπρεπιτάντης 150 mg, αναμένεται παροδική μέτριου βαθμού αύξηση για δύο ημέρες πιθανόν ακολουθούμενη από ήπιου βαθμού μείωση στην έκθεση ανοσοκατασταλτικών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, εβερόλιμους και σιρόλιμους). Λόγω της μικρής διάρκειας της αυξημένης έκθεσης, δεν συνιστάται μείωση της δοσολογίας των ανοσοκατασταλτικών βάσει της Παρακολούθησης της Θεραπευτικής Δόσης κατά την προηγούμενη και την επομένη ημέρα της χορήγησης του IVEMEND.

Μιδαζολάμη

Η φουσαπρεπιτάντη 150 mg, χορηγούμενη ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση κατά την Ημέρα 1 αύξησε την AUC_{0-∞} της μιδαζολάμης κατά 77 % κατά την Ημέρα 1 και δεν είχε επίδραση στην Ημέρα 4 όταν συγχωρηγήθηκε μιδαζολάμη ως εφάπαξ δόση χορηγούμενη από το στόμα των 2 mg κατά τις Ημέρες 1 και 4. Η φουσαπρεπιτάντη 150 mg είναι ασθενής αναστολέας του CYP3A4 ως εφάπαξ δόση κατά την Ημέρα 1 χωρίς να παρατηρήθηκε παρουσία αναστολής ή επαγωγής του CYP3A4 κατά την Ημέρα 4.

Οι πιθανές επιδράσεις στις αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα της μιδαζολάμης ή άλλων βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (αλπραζολάμη, τριαζολάμη) πρέπει να ληφθούν υπόψιν όταν συγχωρηγηθούν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα με το IVEMEND.

Διλτιαζέμη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με φουοαπρεπιτάντη 150 mg και διλτιαζέμη. Ωστόσο, πρέπει να ληφθεί υπόψιν η ακόλουθη μελέτη με 100 mg φουοαπρεπιτάντη όταν χρησιμοποιείται το IVEMEND 150 mg με διλτιαζέμη. Σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια υπέρταση, η έγχυση 100 mg φουοαπρεπιτάντης εντός 15 λεπτών με διλτιαζέμη 120 mg 3 φορές την ημέρα, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,4-φορές στην AUC της διλτιαζέμης και σε μικρή αλλά κλινικά σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, αλλά δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντική αλλαγή του καρδιακού ρυθμού, ή του διαστήματος PR.

Επαγωγή

Η φουοαπρεπιτάντη 150 mg εφάπαξ δόση δεν προκάλεσε επαγωγή του CYP3A4 κατά τις ημέρες 1 και 4 στην μελέτη αλληλεπίδρασης με μιδαζολάμη. Αναμένεται ότι το IVEMEND θα προκαλέσει μικρότερη ή όχι μεγαλύτερη επαγωγή του CYP2C9 και CYP3A4 και της γλυκουρονιδίωσης από ότι προκαλείται με την χορήγηση απρεπιτάντης από το στόμα του δοσολογικού σχήματος 3-ημερών, για το οποίο παρατηρήθηκε παροδική επαγωγή με την μέγιστη επίδραση των 6-8 ημερών μετά την πρώτη δόση της απρεπιτάντης. Το δοσολογικό σχήμα των 3-ημερών της από του στόματος χορηγούμενης απρεπιτάντης οδήγησε περίπου σε 30-35 % μείωση της AUC των υποστρωμάτων CYP2C9 και έως 64 % μείωση των ελάχιστων συγκεντρώσεων της αιθινυλο οιστραδιόλης. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις στο CYP2C8 και CYP2C19. Συνιστάται προσοχή όταν χορηγούνται βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, τολβουταμίδα, φαινυτοΐνη ή άλλες δραστικές ουσίες, που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται μέσω του συστήματος CYP2C9 με το IVEMEND.

Βαρφαρίνη

Σε ασθενείς σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 14 ημέρες μετά την χορήγηση του IVEMEND για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που προκαλείται από χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια και για 28 ημέρες μετά τη χορήγηση της φουοαπρεπιτάντης. Εναλλακτικές μη ορμονικές συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φουοαπρεπιτάντη και για 2 μήνες μετά τη χορήγηση της φουοαπρεπιτάντης.

Ανταγωνιστές 5-HT₃

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με φουοαπρεπιτάντη 150 mg και ανταγωνιστές 5-HT₃. Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης το δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάντης που χορηγείται από το στόμα δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της ονδανσετρόνης, της γρανισετρόνης, ή της υδροντολασετρόνης (ενεργός μεταβολίτης της ντολασετρόνης). Γι' αυτό, δεν υπάρχει απόδειξη για αλληλεπίδραση με τη χρήση του IVEMEND 150 mg και ανταγωνιστών 5-HT₃.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης που προκαλείται από τη χορήγηση της φουοαπρεπιτάντης 150 mg

Η ταυτόχρονη χορήγηση της φουοαπρεπιτάντης με δραστικές ουσίες που αναστέλλουν την δραστηριότητα του CYP3A4 (π.χ. κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, ποσακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη και αναστολείς πρωτεασών) πρέπει να γίνεται προσεκτικά, επειδή ο συνδυασμός αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένες κατά αρκετές φορές συγκεντρώσεις απρεπιτάντης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4). Η κετοκοναζόλη αύξησε την τελική ημίσεια διάρκεια ζωής της από το στόμα χορηγούμενης απρεπιτάντης περίπου κατά το 3-πλάσιο.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της φουοαπρεπιτάντης με δραστικές ουσίες που είναι ισχυροί επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 (π.χ. ριφαμικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται επειδή ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε μειώσεις των συγκεντρώσεων της απρεπιτάντης στο πλάσμα, που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα. Η ταυτόχρονη χορήγηση της φουοαπρεπιτάντης με φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St. John's wort (*Hypericum perforatum*) δεν συνιστάται. Η ριφαμικίνη μείωσε την μέση τελική ημίσεια διάρκεια ζωής της από του στόματος χορηγούμενης απρεπιτάντης κατά 68 %.

Διλτιαζέμη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με φοσαπρεπιτάντη 150 mg και διλτιαζέμη. Ωστόσο, η ακόλουθη μελέτη με φοσαπρεπιτάντη 100 mg πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν χορηγείται το IVEMEND 150 mg με διλτιαζέμη. Έγχυση φοσαπρεπιτάντης 100 mg εντός 15 λεπτών με διλτιαζέμη 120 mg 3 φορές την ημέρα, οδήγησε σε αύξηση κατά 1,5-φορές στην AUC της απρεπιτάντης. Αυτή η επίδραση δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια και για 28 ημέρες μετά τη χορήγηση φοσαπρεπιτάντης. Εναλλακτικές μη-ορμονικές συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την διάρκεια της θεραπείας με φοσαπρεπιτάντη και για 2 μήνες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης φοσαπρεπιτάντης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5).

Κύηση

Για την φοσαπρεπιτάντη και την απρεπιτάντη δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Η πιθανότητα για τοξικότητες στην αναπαραγωγική ικανότητα της φοσαπρεπιτάντης και της απρεπιτάντης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως, επειδή τα επίπεδα έκθεσης πάνω από την θεραπευτική έκθεση στους ανθρώπους δεν επετεύχθησαν από μελέτες σε ζώα. Αυτές οι μελέτες δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις σχετικά με την κύηση, την εμβρυονική/εμβυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Οι πιθανές επιδράσεις στην αναπαραγωγή των μεταβολών της ρύθμισης της νευροκινίνης δεν είναι γνωστές. Το IVEMEND δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Η απρεπιτάντη εκκρίνεται στο γάλα των αρουραίων που θηλάζουν μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση φοσαπρεπιτάντης καθώς και μετά την από του στόματος χορήγηση της απρεπιτάντης. Δεν είναι γνωστό εάν η απρεπιτάντη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Γι αυτό, η γαλουχία κατά τη διάρκεια θεραπείας με IVEMEND, δεν συνιστάται.

Γονιμότητα

Η πιθανότητα επιδράσεων της φοσαπρεπιτάντης και της απρεπιτάντης στην γονιμότητα δεν έχει αποσαφηνισθεί πλήρως λόγω του ότι τα επίπεδα έκθεσης πάνω από την θεραπευτική έκθεση στους ανθρώπους δεν μπορούν να επιτευχθούν σε μελέτες με ζώα. Αυτές οι μελέτες γονιμότητας δεν έδειξαν άμεσα ή έμμεσα επιβλαβείς επιδράσεις σχετικά με την επίτευξη του ζευγαρώματος, την γονιμότητα, την εμβρυονική/εμβυϊκή ανάπτυξη, ή την ποσότητα του σπέρματος και την κινητικότητά του (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το IVEMEND μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ζάλη και κόπωση μπορεί να παρουσιαστούν μετά τη χορήγηση του IVEMEND (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές μελέτες, έχουν χορηγηθεί διάφορες μορφές της φουσαπρεπιτάντης σε συνολικά 2.687 ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων 371 υγιών ατόμων και 2.084 ασθενών, και σε 199 παιδιά και εφήβους με επαγόμενη από χημειοθεραπεία ναυτία και έμετο (CINV). Επειδή η φουσαπρεπιτάντη μετατρέπεται σε απρεπιτάντη, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την απρεπιτάντη αναμένεται να εμφανισθούν με φουσαπρεπιτάντη. Το προφίλ ασφάλειας της απρεπιτάντης αξιολογήθηκε σε περίπου 6.500 ενήλικες και 184 παιδιά και εφήβους.

Απρεπιτάντη χορηγούμενη από το στόμα

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ενήλικες που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάντης από ότι σ' αυτούς που έλαβαν την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν IEX ήταν: λόξυγκας (4,6 % έναντι 2,9 %), αυξημένη αμινοτρανσφεράση αλανίνης (ALT) (2,8 % έναντι 1,1 %), δυσπεψία (2,6 % έναντι 2,0 %), δυσκοιλιότητα (2,4 % έναντι 2,0 %), κεφαλαλγία (2,0 % έναντι 1,8 %), και μειωμένη όρεξη (2,0 % έναντι 0,5 %). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν δοσολογικό σχήμα απρεπιτάντης από ό,τι με την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν MEX ήταν κόπωση (1,4 % έναντι 0,9 %).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν σχήμα απρεπιτάντης συγκριτικά με το σχήμα ελέγχου, κατά τη λήψη εμετογόνου χημειοθεραπείας για τον καρκίνο, ήταν λόξυγκας (3,3 % έναντι 0,0 %) και αιφνίδιο ερύθημα (1,1 % έναντι 0,0 %).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα - απρεπιτάντη

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είχαν παρατηρηθεί σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών IEX και MEX σε μεγαλύτερη συχνότητα με από του στόματος χορηγούμενη απρεπιτάντη από ό,τι με καθιερωμένη θεραπεία σε ενήλικες ή σε παιδιατρικούς ασθενείς ή κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία.

Οι κατηγορίες συχνότητας που δίνονται στον πίνακα βασίζονται στις μελέτες σε ενήλικες. Οι παρατηρούμενες συχνότητες στις παιδιατρικές μελέτες ήταν παρόμοιες ή χαμηλότερες, εκτός εάν παρουσιάζονται στον πίνακα. Ορισμένες λιγότερο συχνές ΑΕ στον πληθυσμό των ενηλίκων, δεν παρατηρήθηκαν στις παιδιατρικές μελέτες.

Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 5: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα - απρεπιτάντη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	καντιντίαση, σταφυλοκοκκική λοίμωξη	σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	εμπύρετος ουδετεροπενία, αναιμία	όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων	μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μειωμένη όρεξη	συχνές
	πολυδιψία	σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	άγχος	όχι συχνές
	αποπροσανατολισμός, διάθεση ευφορίας	σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	συχνές
	ζάλη, υπνηλία	όχι συχνές
	νοητική διαταραχή, λήθαργος, δυσγευσία	σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές	επιπεφυκίτιδα	σπάνιες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	εμβοές	σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	αίσθημα παλμών	όχι συχνές
	βραδυκαρδία, καρδιαγγειακή διαταραχή	σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	Εξάνψεις/αιφνίδιο ερύθημα	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	λόξυγκας	συχνές
	στοματοφαρυγγικός πόνος, πταρμός, βήχας, οπισθορρινική καταρροή, ερεθισμός του λαιμού	σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	δυσκοιλιότητα, δυσπεψία	συχνές
	ερυγή, ναυτία*, έμετος*, νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, μετεωρισμός	όχι συχνές
	διάτρηση δωδεκαδακτυλικού έλκους, στοματίτιδα, κοιλιακή διάταση, σκληρά κόπρανα, ουδετεροπενική κολίτιδα	σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα, ακμή	όχι συχνές
	αντίδραση φωτοευαισθησίας, υπερίδρωση, σημηματόρροια, δερματική βλάβη, κνιδωτικό εξάνθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση	σπάνιες
	κνησμός, κνίδωση	μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί	σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	δυσουρία	όχι συχνές
	πολλακισουρία	σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση	συχνές
	εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας	όχι συχνές
	οίδημα, θωρακική δυσφορία, διαταραχή στο βάδισμα	σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη ALT	συχνές
	αυξημένη AST, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος	όχι συχνές
	θετική ένδειξη ερυθρών αιμοσφαιρίων στα ούρα, μειωμένο νάτριο στο αίμα, μειωμένο βάρος, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, παρουσία γλυκόζης στα ούρα, αυξημένη ποσότητα ούρων	σπάνιες

*Ναυτία και έμετος ήταν παράμετροι αποτελεσματικότητας κατά τις 5 πρώτες ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία και είχαν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες μόνον στο χρονικό διάστημα που ακολούθησε.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών στην επέκταση Πολλαπλών-Κύκλων των μελετών IEX και MEX σε ενήλικες έως και για 6 επιπλέον κύκλους χημειοθεραπείας ήταν γενικά παρόμοια με αυτό που παρατηρήθηκε στον Κύκλο 1.

Σε μία επιπρόσθετη κλινική μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σε 1.169 ενήλικες ασθενείς που έλαβαν απρεπιτάνη και IEX, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρουσιάστηκε στις άλλες μελέτες για IEX με απρεπιτάνη.

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με απρεπιτάντη για μετεγχειρητική ναυτία και έμετο (MENE) και με μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι με ονδανσετρόνη: άλγος της άνω κοιλίας, μη φυσιολογικοί εντερικοί ήχοι, δυσκοιλιότητα*, δυσαρθρία, δύσπνοια, υπαισθησία, αϋπνία, μύση, ναυτία, διαταραχή αισθητικότητας, δυσφορία του στομάχου, ατελής ειλεός*, μειωμένη οπτική οξύτητα, συριγμός.

*Αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν μεγαλύτερη δόση απρεπιτάντης.

Φοσαπρεπιτάντη

Σε μία κλινική μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν IEX, αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε 1.143 ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα 1-ημέρας του IVEMEND 150 mg σε σύγκριση με 1.169 ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα 3-ημερών της απρεπιτάντης. Επιπρόσθετα, σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή σε ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν Μετρίως Εμετογόνο Χημειοθεραπεία (MEX), αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε 504 ασθενείς που έλαβαν μία εφάπαξ δόση του IVEMEND 150 mg σε σύγκριση με 497 ασθενείς που έλαβαν το σχήμα ελέγχου.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση 3 ελεγχόμενων με ενεργό παράγοντα κλινικών μελετών σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών) που λάμβαναν είτε IEX είτε MEX και μία εφάπαξ δόση του IVEMEND στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα 1-ημέρας ή περισσότερο, αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε 139 ασθενείς που λάμβαναν το σχήμα 1-ημέρας του IVEMEND. Στην ίδια ανάλυση, η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε 199 ασθενείς που λάμβαναν είτε IEX είτε MEX και μία εφάπαξ δόση του IVEMEND στο συνιστώμενο σχήμα 3-ημερών του IVEMEND ή περισσότερο. Συμπεριλήφθηκαν επίσης τα δεδομένα ασφαλείας μετά τη χορήγηση του σχήματος 3-ημερών ενδοφλέβιως (IV)/από στόματος/από στόματος.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα μετά από χορήγηση σχήματος 3-ημερών IV φοσαπρεπιτάντης σε παιδιατρικούς ασθενείς. Το προφίλ ασφαλείας του σχήματος 3-ημερών IV φοσαπρεπιτάντης σε παιδιατρικούς ασθενείς αναμένεται να είναι παρόμοιο με εκείνο του σχήματος 1-ημέρας φοσαπρεπιτάντης, καθώς τα χαμηλά ημερήσια κατώτερα επίπεδα δεν αυξάνουν σημαντικά τις εκθέσεις τις επόμενες ημέρες.

Το προφίλ ασφαλείας της φοσαπρεπιτάντης σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ήταν γενικά παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε με την απρεπιτάντη.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα - φοσαπρεπιτάντη

Οι ακόλουθες είναι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν φοσαπρεπιτάντη σε κλινικές μελέτες ή μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, οι οποίες δεν έχουν αναφερθεί με απρεπιτάντη όπως έχει περιγραφεί παραπάνω. Οι κατηγορίες συχνότητας στον πίνακα βασίζονται στις μελέτες σε ενήλικες. Οι παρατηρούμενες συχνότητες στις παιδιατρικές μελέτες ήταν παρόμοιες ή χαμηλότερες. Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται συχνά στον πληθυσμό των ενηλίκων, δεν παρατηρήθηκαν στις παιδιατρικές μελέτες. Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (ISRs) έχουν αναφερθεί με τη χρήση του IVEMEND (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συχνότητα ορίστηκε ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 6: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα – φουσαπρεπιτάντη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη, θρομβοφλεβίτιδα (κυρίως θρομβοφλεβίτιδα στη θέση της έγχυσης)	όχι συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	ερύθημα	όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	ερύθημα στη θέση της έγχυσης, πόνος στη θέση της έγχυσης, κνησμός στη θέση της έγχυσης	όχι συχνές
	σκλήρυνση στη θέση της έγχυσης	σπάνιες
	άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας που περιλαμβάνουν έξαψη, ερύθημα, δύσπνοια, αναφυλακτικές αντιδράσεις/αναφυλακτική καταπληξία	μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη αρτηριακή πίεση	όχι συχνές

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η φουσαπρεπιτάντη θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να παρασχεθεί γενική υποστηρικτική αγωγή και παρακολούθηση. Λόγω της αντιεμετικής δράσης της απρεπιτάντης, η έμεση που προκαλείται από ένα φαρμακευτικό προϊόν, μπορεί να μην είναι αποτελεσματική.

Η απρεπιτάντη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά φάρμακα και φάρμακα κατά της ναυτίας, κωδικός ATC: A04AD12.

Η φουσαπρεπιτάντη είναι η πρόδρομος ουσία της απρεπιτάντης και όταν χορηγηθεί ενδοφλεβίως μετατρέπεται ταχέως σε απρεπιτάντη (βλ. παράγραφο 5.2). Η συμβολή της φουσαπρεπιτάντης στη συνολική αντιεμετική δράση δεν έχει πλήρως χαρακτηριστεί, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί μία παροδική συμβολή κατά την φάση έναρξης. Η απρεπιτάντη είναι ένας εκλεκτικός υψηλής συγγένειας ανταγωνιστής των υποδοχέων της ουσίας P νευροκινίνης 1 (NK₁) στον άνθρωπο. Η φαρμακολογική δράση της φουσαπρεπιτάντης οφείλεται στην απρεπιτάντη.

Σχήμα Φοσαπρεπιτάντης 1-Ημέρας σε Ενήλικες

Ισχυρώς Εμετογόνος Χημειοθεραπεία (ΙΕΧ)

Σε μία τυχαίοποιημένη, παράλληλη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα μελέτη, το IVEMEND 150 mg (N=1.147) συγκρίθηκε με το δοσολογικό σχήμα απρεπιτάντης 3-ημερών (N=1.175) σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν σχήμα ΙΕΧ που συμπεριλάμβανε σισπλατίνη ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$). Το δοσολογικό σχήμα της φοσαπρεπιτάντης αποτελούνταν από φοσαπρεπιτάντη 150 mg κατά την Ημέρα 1 σε συνδυασμό με ονδανσετρόνη 32 mg IV κατά την Ημέρα 1 και δεξαμεθαζόνη 12 mg κατά την Ημέρα 1, 8 mg κατά την Ημέρα 2 και 8 mg δύο φορές ημερησίως κατά τις Ημέρες 3 και 4. Το δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάντης αποτελούνταν από απρεπιτάντη 125 mg κατά την Ημέρα 1 και 80 mg/ημερησίως κατά τις Ημέρες 2 και 3 σε συνδυασμό με ονδανσετρόνη 32 mg IV κατά την Ημέρα 1 και δεξαμεθαζόνη 12 mg κατά την Ημέρα 1 και 8 mg ημερησίως κατά τις Ημέρες 2 έως 4. Τα εικονικά φάρμακα της φοσαπρεπιτάντης, της απρεπιτάντης και της δεξαμεθαζόνης (κατά τα βραδυνά των ημερών 3 και 4) χρησιμοποιήθηκαν για τη διατήρηση της τυφλοποίησης (βλ. παράγραφο 4.2). Αν και στις κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκε ενδοφλέβια δόση 32 mg ονδανσετρόνης, δεν είναι πλέον αυτή η συνιστώμενη δόση. Δείτε τα πληροφοριακά στοιχεία του προϊόντος για τον επιλεγμένο ανταγωνιστή 5-HT₃ για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία.

Η αποτελεσματικότητα βασίσθηκε στην αξιολόγηση των παρακάτω συνδυασμένων μετρήσεων: πλήρης ανταπόκριση και στις δύο φάσεις την συνολική και όψιμη και απουσία εμέτου στη συνολική φάση. Το IVEMEND 150 mg έδειξε ότι δεν είναι κατώτερο από το δοσολογικό σχήμα απρεπιτάντης 3-ημερών. Μία σύνοψη του πρωτεύοντος και του δευτερεύοντος καταληκτικού σημείου παρατίθεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Ποσοστό ενηλίκων ασθενών που έλαβαν Ισχυρά Εμετογόνο Χημειοθεραπεία που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση – Κύκλος 1

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ*	Θεραπευτικό σχήμα με Φοσαπρεπιτάντη (N=1.106)** %	Θεραπευτικό σχήμα με Απρεπιτάντη (N=1.134)** %	Διαφορά † (95 % CI)
Πλήρης ανταπόκριση‡			
Συνολική §	71,9	72,3	-0,4 (-4,1, 3,3)
Όψιμη φάση §§	74,3	74,2	0,1 (-3,5, 3,7)
Απουσία εμέτου			
Συνολική §	72,9	74,6	-1,7 (-5,3, 2,0)

*Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο είναι έντονα τυπωμένο.

**N: Ο αριθμός των ενηλίκων ασθενών που συμπεριελήφθησαν στην πρωταρχική ανάλυση της πλήρους ανταπόκρισης.

†Η διαφορά και το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) υπολογίσθηκε με την χρήση της μεθόδου που προτάθηκε από τους Miettinen και Nurminen και προσαρμόστηκε για το φύλο.

‡ Πλήρης ανταπόκριση = απουσία εμέτου και μη χρήση θεραπείας διάσωσης.

§ Συνολική = 0 έως 120 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας με σισπλατίνη.

§§ Όψιμη φάση = 25 έως 120 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας με σισπλατίνη.

Μετρίως Εμετογόνος Χημειοθεραπεία (MEX)

Σε μία τυχαιοποιημένη, παράλληλη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, το IVEMEND 150 mg (N=502) σε συνδυασμό με ονδανσετρόνη και δεξαμεθαζόνη συγκρίθηκε με ονδανσετρόνη και δεξαμεθαζόνη μόνο (σχήμα ελέγχου) (N=498), σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν σχήμα μετρίως εμετογόνου χημειοθεραπείας. Το σχήμα της φουσαπρεπιτάντης αποτελούνταν από φουσαπρεπιτάντη 150 mg την Ημέρα 1 σε συνδυασμό με από του στόματος λαμβανόμενη ονδανσετρόνη 8 mg για 2 δόσεις και από του στόματος λαμβανόμενη δεξαμεθαζόνη 12 mg. Κατά τις Ημέρες 2 και 3, οι ασθενείς στην ομάδα της φουσαπρεπιτάντης έλαβαν εικονικό φάρμακο για ονδανσετρόνη κάθε 12 ώρες. Το σχήμα ελέγχου αποτελούνταν από εικονικό φάρμακο φουσαπρεπιτάντης 150 mg ενδοφλεβίως (IV) την Ημέρα 1 σε συνδυασμό με από του στόματος λαμβανόμενη ονδανσετρόνη 8 mg για 2 δόσεις και από του στόματος λαμβανόμενη δεξαμεθαζόνη 20 mg. Κατά τις Ημέρες 2 και 3, οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου έλαβαν 8 mg ονδανσετρόνης από του στόματος κάθε 12 ώρες. Το εικονικό φάρμακο της φουσαπρεπιτάντης και το εικονικό φάρμακο της δεξαμεθαζόνης (την Ημέρα 1) χρησιμοποιήθηκαν για τη διατήρηση της τυφλοποίησης.

Η αποτελεσματικότητα της φουσαπρεπιτάντης αξιολογήθηκε με βάση τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που παρατίθενται στον Πίνακα 8 και αποδείχθηκε ότι είναι ανώτερη σε σχέση με το σχήμα ελέγχου όσον αφορά την πλήρη ανταπόκριση στην όψιμη και στη συνολική φάση.

Πίνακας 8: Ποσοστό ενηλίκων ασθενών που λαμβάνουν Μετρίως Εμετογόνο Χημειοθεραπεία που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση

ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ*	Σχήμα φουσαπρεπιτάντης (N =502) ** %	Σχήμα ελέγχου (N =498) ** %	Τιμή-p
Πλήρης ανταπόκριση†			
Όψιμη φάση‡	78,9	68,5	<0,001
Πλήρης ανταπόκριση†			
Συνολική§	77,1	66,9	<0,001
Οξεία φάση§§	93,2	91	0,184

*Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο είναι έντονα τυπωμένο.

**N: Αριθμός ενηλίκων ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία.

† Πλήρης ανταπόκριση = απουσία εμέτου και μη χρήση θεραπείας διάσωσης.

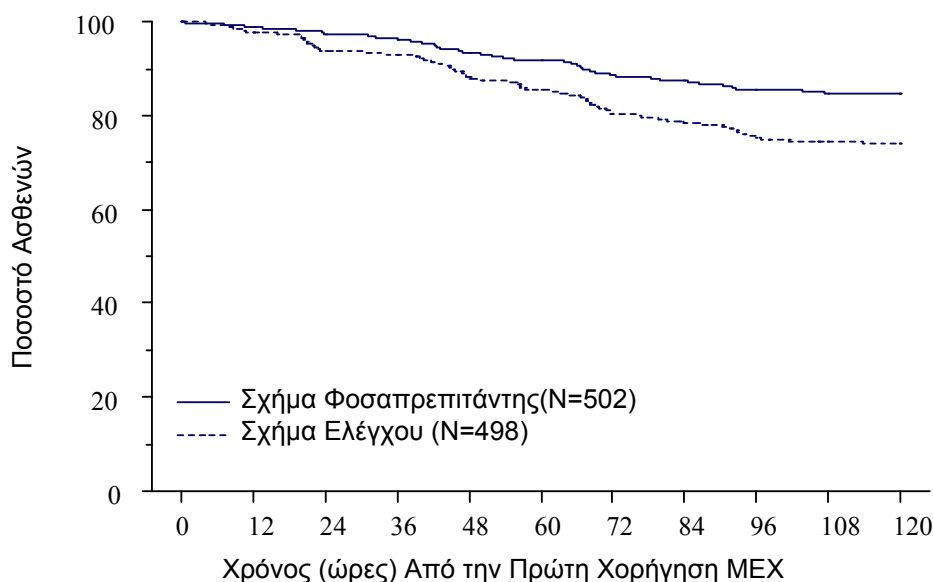
‡ Όψιμη φάση = 25 έως 120 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας.

§Συνολική = 0 έως 120 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας.

§§Οξεία= 0 έως 24 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Ο εκτιμώμενος χρόνος έως το πρώτο επεισόδιο εμέτου απεικονίζεται μέσω γραφικής παράστασης Kaplan-Meier στο Σχήμα 1.

Σχήμα 1: Ποσοστό ενηλίκων ασθενών που λαμβάνουν Μετρίως Εμετογόνο Χημειοθεραπεία που παραμένουν χωρίς επεισόδιο εμέτου σε όλη τη διάρκεια



Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε 3 ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα, ανοιχτού σχεδιασμού, κλινικές μελέτες, οι παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών έλαβαν είτε ισχυρά είτε μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία και μία εφάπαξ δόση φοσαπρεπιτάντης στο συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα 1-ημέρας ή περισσότερο (139 ασθενείς) ή στο σχήμα 3-ημερών (199 ασθενείς), σε συνδυασμό με ονδανσετρόνη με ή χωρίς δεξαμεθαζόνη.

Παιδιατρικοί Ασθενείς που Λάμβαναν Σχήμα Φοσαπρεπιτάντης 1-Ημέρας

Η αποτελεσματικότητα του σχήματος φοσαπρεπιτάντης 1-ημέρας σε παιδιατρικούς ασθενείς υπολογίστηκε μέσω προβολής από την αποτελεσματικότητα που επιδείχθηκε σε ενήλικες που λάμβαναν το σχήμα φοσαπρεπιτάντης 1-ημέρας, όπως περιγράφεται στην υποπαράγραφο του Σχήματος Φοσαπρεπιτάντης 1-Ημέρας σε Ενήλικες.

Η αποτελεσματικότητα του σχήματος φοσαπρεπιτάντης 1-ημέρας σε παιδιατρικούς ασθενείς αναμένεται να είναι παρόμοια με εκείνη του σχήματος φοσαπρεπιτάντης 1-ημέρας σε ενήλικες.

Παιδιατρικοί Ασθενείς που Λάμβαναν Σχήμα Φοσαπρεπιτάντης 3-Ημερών

Η αποτελεσματικότητα του σχήματος φοσαπρεπιτάντης 3-ημερών σε παιδιατρικούς ασθενείς βασίστηκε στην αποτελεσματικότητα που επιδείχθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν το σχήμα 3-ημερών της χορηγούμενης από στόματος απρεπιτάντης.

Η αποτελεσματικότητα του σχήματος φοσαπρεπιτάντης 3-ημερών σε παιδιατρικούς ασθενείς αναμένεται να είναι παρόμοια με εκείνη του σχήματος 3-ημερών της χορηγούμενης από στόματος απρεπιτάντης. Δείτε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος των καψακίων EMEND και της κόλλης για πόσιμο εναιώρημα EMEND για πλήρεις κλινικές πληροφορίες σχετικά με τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με τη χορηγούμενη από στόματος απρεπιτάντη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φουσαπρεπιτάντη, πρόδρομος ουσία της απρεπιτάντης, όταν χορηγείται ενδοφλέβια μετατρέπεται ταχέως σε απρεπιτάντη. Οι συγκεντρώσεις της φουσαπρεπιτάντης στο πλάσμα είναι κάτω από τα επίπεδα ποσοτικοποίησης εντός 30 λεπτών από την ολοκλήρωση της έγχυσης.

Η απρεπιτάντη μετά τη χορήγηση της φουσαπρεπιτάντης

Μετά τη χορήγηση ενδοφλεβίως μίας εφάπαξ δόσης φουσαπρεπιτάντης 150 mg, που χορηγήθηκε ως έγχυση που διήρκεσε 20 λεπτά σε υγιείς ενήλικες εθελοντές, η μέση AUC_{0-∞} της απρεπιτάντης ήταν 35,0 μg·hr/ml και η μέση μέγιστη συγκέντρωση της απρεπιτάντης ήταν 4,01 μg/ml.

Κατανομή

Η απρεπιτάντη δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, κατά μέσο όρο 97 %. Ο γεωμετρικός μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση (V_{d_{ss}}) της απρεπιτάντης που υπολογίσθηκε από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 150 mg φουσαπρεπιτάντης είναι περίπου 82 l στους ανθρώπους.

Βιομετασχηματισμός

Η φουσαπρεπιτάντη μετατράπηκε ταχέως σε απρεπιτάντη σε επώασεις *in vitro* με ηπατικά παρασκευάσματα από άνθρωπο. Επιπλέον, η φουσαπρεπιτάντη μετατρέπεται ταχέως και σχεδόν εξ ολοκλήρου σε απρεπιτάντη σε S9 παρασκευάσματα από άλλους ανθρώπινους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του νεφρού, του πνεύμονα και του εντέρου. Γι' αυτό φαίνεται ότι η μετατροπή της φουσαπρεπιτάντης σε απρεπιτάντη μπορεί να γίνει σε πολλαπλούς ιστούς. Στους ανθρώπους, η φουσαπρεπιτάντη χορηγούμενη ενδοφλεβίως μετατράπηκε ταχέως σε απρεπιτάντη εντός 30 λεπτών μετά το τέλος της έγχυσης.

Η απρεπιτάντη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό. Σε υγιείς νέους ενήλικες, η απρεπιτάντη ευθύνεται για την ραδιενέργεια στο πλάσμα περίπου κατά 19 % κατά τη διάρκεια 72 ωρών κατόπιν μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 100 mg [¹⁴C]-φουσαπρεπιτάντης, μιας πρόδρομης ουσίας της απρεπιτάντης, υποδεικνύοντας μία ουσιαστική παρουσία μεταβολιτών στο πλάσμα. Δώδεκα μεταβολίτες της απρεπιτάντης έχουν ταυτοποιηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα. Ο μεταβολισμός της απρεπιτάντης συμβαίνει κατά κύριο λόγο μέσω οξειδωσης στον μορφολινο-δακτύλιο και τις πλευρικές του αλυσίδες και οι τελικοί μεταβολίτες ήταν ασθενώς μόνο ενεργοί. Μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια υποδεικνύουν ότι η απρεπιτάντη μεταβολίζεται πρωταρχικά από το σύστημα CYP3A4 και δυνητικά με ελάχιστη συμμετοχή από το CYP1A2 και το CYP2C19.

Όλοι οι μεταβολίτες που παρατηρήθηκαν στα ούρα, στα κόπρανα και στο πλάσμα μετά από τη χορήγηση μίας ενδοφλέβιας δόσης των 100 mg [¹⁴C]-φουσαπρεπιτάντης παρατηρήθηκαν επίσης μετά από μία από του στόματος χορηγούμενη δόση [¹⁴C]-απρεπιτάντης. Με την μετατροπή των 245,3 mg της διμεγλουμίνης φουσαπρεπιτάντης (ισοδύναμη με 150 mg φουσαπρεπιτάντης) σε απρεπιτάντη, απελευθερώνονται 23,9 mg φωσφορικού οξέος και 95,3 mg μεγλουμίνη.

Αποβολή

Η απρεπιτάντη δεν απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα και μέσω της απέκκρισης από τα χοληφόρα στα κόπρανα. Κατόπιν χορήγησης μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 100 mg [¹⁴C]-φουσαπρεπιτάντης σε υγιή άτομα, το 57 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 45 % στα κόπρανα.

Η φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης είναι μη-γραμμική στο κλινικό δοσολογικό εύρος. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της απρεπιτάντης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 150 mg φουσαπρεπιτάντης ήταν περίπου 11 ώρες. Η γεωμετρική μέση τιμή κάθαρσης της απρεπιτάντης στο πλάσμα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση 150 mg φουσαπρεπιτάντης ήταν περίπου 73 ml/min.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική δυσλειτουργία: Η φουσαπρεπιτάντη μεταβολίζεται σε διαφόρους εξωηπατικούς ιστούς. Επομένως, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την μετατροπή της φουσαπρεπιτάντης σε απρεπιτάντη. Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh class A) δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας (Child-Pugh class B) στη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης δεν μπορούν να συναχθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία. Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία ή στοιχεία φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh class C).

Νεφρική δυσλειτουργία: Μία εφάπαξ από του στόματος δόση 240 mg απρεπιτάντης είχε χορηγηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($CrCl < 30$ ml/min) και σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) όπου απαιτείται αιμοδιύλιση.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η $AUC_{0-\infty}$ της ολικής απρεπιτάντης (μη δεσμευμένης και δεσμευμένης με πρωτεΐνη) μειώθηκε κατά 21 % και η C_{max} μειώθηκε κατά 32 %, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε ασθενείς με ESRD που κάνουν αιμοδιύλιση, η $AUC_{0-\infty}$ της ολικής απρεπιτάντης μειώθηκε κατά 42 % και η C_{max} μειώθηκε κατά 32 %. Λόγω μέτριων μειώσεων στη δέσμευση της απρεπιτάντης με πρωτεΐνες σε ασθενείς με νεφρική νόσο, η AUC της φαρμακολογικά ενεργής μη δεσμευμένης απρεπιτάντης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η αιμοδιύλιση που διεξήχθη 4 ή 48 ώρες μετά τη χορήγηση δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης. Λιγότερο από 0,2 % της δόσης ανακτήθηκε στο διάλυμα μετά το πέρας της αιμοδιύλισης.

Δεν είναι αναγκαία η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με ESRD που κάνουν αιμοδιύλιση.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Ως μέρος του σχήματος 3-ημερών IV/IV/IV, η προσομοιωμένη διάμεση AUC_{0-24hr} της απρεπιτάντης με τη διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) την Ημέρα 1 και τις διάμεσες συγκεντρώσεις στο τέλος της Ημέρας 1, της Ημέρας 2 και της Ημέρας 3 σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών) παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Παράμετροι φαρμακοκινητικής της απρεπιτάντης σε σχήμα 3-ημερών IV φουσαπρεπιτάντης σε παιδιατρικούς ασθενείς

Πληθυσμός	Δόση 3-ημερών IV/IV/IV	AUC_{0-24hr} (ng*hr/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
Ηλικίας 12 – 17 ετών	115 mg, 80 mg, 80 mg	21172	2475	454	424	417
Ηλικίας 6 - < 12 ετών	3mg/kg, 2mg/kg, 2mg/kg	25901	2719	518	438	418
Ηλικίας 2 - < 6 ετών		20568	2335	336	248	232
Ηλικίας 6 μηνών – < 2 ετών		16979	1916	256	179	167

Στο σχήμα 1-ημέρας της IV φουσαπρεπιτάντης, η προσομοιωμένη διάμεση AUC_{0-24hr} της απρεπιτάντης με τη διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) την Ημέρα 1 και τις διάμεσες συγκεντρώσεις στο τέλος της Ημέρας 1, της Ημέρας 2 και της Ημέρας 3 σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως < 12 ετών) και η παρατηρούμενη μέση AUC_{0-24hr} με τη διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) την Ημέρα 1 και τις μέσες συγκεντρώσεις στο τέλος της Ημέρας 1, της Ημέρας 2 και της Ημέρας 3 σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 12 έως 17 ετών) παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10: Παράμετροι φαρμακοκινητικής της απρεπιτάντης σε σχήμα 1-ημέρας IV φουσαπρεπιτάντης σε παιδιατρικούς ασθενείς

Πληθυσμός	Δόση 1-ημέρας IV	AUC _{0-24 hr.} (ng*hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	C ₄₈ (ng/ml)	C ₇₂ (ng/ml)
Ηλικίας 12 – 17 ετών	150 mg	30400	3500	735	ΔΑ	ΔΑ
Ηλικίας 6 - < 12 ετών	4 mg/kg	35766	3637	746	227	69,2
Ηλικίας 2 - < 6 ετών		28655	3150	494	108	23,5
Ηλικίας 6 μηνών – <2 ετών	5 mg/kg	30484	3191	522	112	24,4

ΔΑ = Δεν Αναφέρθηκε

Μια ανάλυση πληθυσμού της φαρμακοκινητικής της απρεπιτάντης σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών) υποδηλώνει ότι το φύλο και η φυλή δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης.

Συσχετισμός μεταξύ συγκέντρωσης και δράσης

Απεικονιστικές μελέτες τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET), όπου χρησιμοποιείται ένας εξαιρετικά εξειδικευμένος ανιχνευτής υποδοχέων- NK₁, σε υγιείς νέους άνδρες στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ ενδοφλέβια δόση φουσαπρεπιτάντης 150 mg (N=8) έδειξαν κατάληψη των NK₁ υποδοχέων του εγκεφάλου κατά $\geq 100\%$ στην T_{max} και στις 24 ώρες, κατά $\geq 97\%$ στις 48 ώρες και μεταξύ 41% και 75% στις 120 ώρες μετά τη λήψη της δόσης. Η κατάληψη των υποδοχέων NK₁ του εγκεφάλου, σ' αυτή τη μελέτη συσχετίζεται με τις συγκεντρώσεις της απρεπιτάντης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα που έχουν ληφθεί με την ενδοφλέβια χορήγηση της φουσαπρεπιτάντης και την από του στόματος χορήγηση της απρεπιτάντης δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας (συμπεριλαμβανομένων *in vitro* ελέγχων) και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη.

Το ενδεχόμενο για καρκινογένεση στα τρωκτικά εξετάστηκε μόνο με την από του στόματος χορηγούμενη απρεπιτάντη. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των μελετών τοξικότητας που διεξήχθησαν με τρωκτικά, κουνέλια και πιθήκους, συμπεριλαμβανομένων των μελετών τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, είναι περιορισμένος, επειδή οι συστηματικές εκθέσεις στην φουσαπρεπιτάντη και στην απρεπιτάντη ήταν μόνο παρόμοιες ή ακόμα και μικρότερες από ότι η θεραπευτική έκθεση σε ενήλικες ανθρώπους. Στις διεξαχθείσες μελέτες της φαρμακολογικής ασφάλειας και της τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε σκύλους, η C_{max} της φουσαπρεπιτάντης και οι τιμές AUC της απρεπιτάντης ήταν 3 φορές και 40 φορές, αντιστοίχως, μεγαλύτερες από ό,τι οι κλινικές τιμές.

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε σκύλους νεαρής ηλικίας που έλαβαν φοσαπρεπιτάντη από την ημέρα 14 έως την ημέρα 42 μετά τη γέννηση, παρατηρήθηκε μειωμένο βάρος όρχεων και μειωμένο μέγεθος των κυττάρων Leydig σε αρσενικούς στα 6 mg/kg/ημέρα και αυξημένο βάρος μήτρας, υπερτροφία της μήτρας και του τραχήλου και οίδημα των κοιλικών ιστών στους θηλυκούς από τα 4 mg/kg/ημέρα. Σε μια μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους νεαρής ηλικίας που έλαβαν απρεπιτάντη από την ημέρα 10 έως την ημέρα 63 μετά τη γέννηση, παρατηρήθηκε πρόωμο κοιλικό άνοιγμα στους θηλυκούς από τα 250 mg/kg δύο φορές ημερησίως και καθυστερημένος διαχωρισμός ακροποσθίας στους αρσενικούς από τα 10 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Δεν υπήρξαν επιδράσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία όσον αφορά το ζευγάριωμα, τη γονιμότητα ή την εμβρυϊκή επιβίωση και δεν υπήρξαν παθολογικές μεταβολές στα όργανα αναπαραγωγής. Δεν υπήρξαν περιθώρια κλινικά σημαντικής έκθεσης στην απρεπιτάντη. Αυτά τα ευρήματα δεν θεωρείται πιθανό να είναι κλινικά σημαντικά σε θεραπεία βραχείας διάρκειας.

Σε ζώα που χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο, η φοσαπρεπιτάντη σε μη εμπορικές μορφές προκάλεσε αγγειακή τοξικότητα και αιμόλυση σε συγκεντρώσεις κάτω από 1 mg/ml και υψηλότερες, εξαρτώμενες από τη μορφή. Επίσης έχει βρεθεί σε ανθρώπινα κύτταρα αίματος που έχουν υποστεί έκπλυση, αποδεδειγμένη αιμόλυση με μη εμπορικές μορφές σε συγκεντρώσεις φοσαπρεπιτάντης των 2,3 mg/ml και υψηλότερες, αν και οι έλεγχοι στο ολικό αίμα στον άνθρωπο, ήταν αρνητικοί. Δεν παρουσιάστηκε αιμόλυση με την εμπορική μορφή στη συγκέντρωση φοσαπρεπιτάντης έως 1 mg/ml σε ολικό ανθρώπινο αίμα και σε ανθρώπινα ερυθροκύτταρα που έχουν υποστεί έκπλυση.

Σε κουνέλια, η φοσαπρεπιτάντη προκάλεσε αρχικά παροδική οξεία τοπική φλεγμονή μετά από παραφλεβική, υποδόρια και ενδομυϊκή χορήγηση. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης (8 ημέρες μετά την δόση), παρατηρήθηκε έως μικρή τοπική υποξεία φλεγμονή μετά από παραφλεβική και ενδομυϊκή χορήγηση και επιπλέον έως μέτρια εστιακή μυϊκή εκφύλιση/νέκρωση με μυϊκή αναγέννηση μετά από ενδομυϊκή χορήγηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας (E386)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Λακτόζη άνυδρη

Υδροξείδιο του νατρίου (E524) (για την ρύθμιση του pH) και/ ή

Υδροχλωρικό οξύ αραιωμένο (E507) (για την ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Το IVEMEND δεν είναι συμβατό με οποιαδήποτε διαλύματα που περιέχουν δισθενή κατιόντα (π.χ. Ca^{2+} , Mg^{2+}), συμπεριλαμβανομένων των διαλυμάτων Hartman's και γαλακτικό διάλυμα Ringer's. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Μετά την ανασύσταση και την αραιώση, η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση, έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 25°C.

Από μικροβιολογικής πλευράς, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης που πρέπει να εφαρμόζονται πριν από τη χρήση, είναι ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε 2 έως 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 ml γυάλινο διαφανές φιαλίδιο τύπου I, με λαστιχένιο πάμα από χλωροβουτύλιο ή βρωμοβουτύλιο και σφράγισμα αλουμινίου με γκρι χρώματος flip off καπάκι.

Μεγέθη συσκευασίας: 1 ή 10 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το IVEMEND πρέπει να ανασυσταθεί και κατόπιν να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση.

Προετοιμασία του IVEMEND 150 mg για ενδοφλέβια χορήγηση:

1. Μεταφέρετε με ένεση 5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) στο φιαλίδιο. Βεβαιωθείτε ότι το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) προστέθηκε εγχύοντάς το στο τοίχωμα του φιαλιδίου ώστε να αποφευχθεί ο σχηματισμός αφρού. Ανακινήστε ελαφρά το φιαλίδιο. Αποφύγετε την ανάδευση και την δημιουργία πίδακα του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) στο φιαλίδιο.
2. Προετοιμάστε ένα σάκο έγχυσης γεμάτο με **145 ml** ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) (για παράδειγμα, με την αφαίρεση 105 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) από ένα σάκο έγχυσης ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) των 250 ml).
3. Αφαιρέστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου και μεταφέρετέ το σε ένα σάκο έγχυσης που περιέχει 145 ml ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) **ώστε να προκύψει συνολικός όγκος των 150 ml και τελική συγκέντρωση 1 mg/ml**. Ανακινήστε ελαφρά τον σάκο 2-3 φορές.
4. Προσδιορίστε τον όγκο που θα πρέπει να χορηγηθεί από τον σάκο έγχυσης που προετοιμάστηκε, με βάση τη συνιστώμενη δόση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ενήλικες

Θα πρέπει να χορηγηθεί ο συνολικός όγκος του σάκου έγχυσης που προετοιμάστηκε (150 ml).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και μεγαλύτερης, ο όγκος που θα πρέπει να χορηγηθεί υπολογίζεται όπως φαίνεται παρακάτω:

- Ο όγκος που χορηγείται (ml) είναι ίσος με τη συνιστώμενη δόση (mg)

Σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 12 ετών, ο όγκος που θα πρέπει να χορηγηθεί υπολογίζεται όπως φαίνεται παρακάτω:

- Όγκος που χορηγείται (ml) = συνιστώμενη δόση (mg/kg) x βάρος (kg)
 - ο **Σημείωση: Μην υπερβαίνετε τις μέγιστες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.2).**

5. Εάν είναι απαραίτητο, για όγκους μικρότερους των 150 ml, ο όγκος που έχει υπολογιστεί μπορεί να μεταφερθεί σε έναν κατάλληλου μεγέθους σάκο ή σύριγγα πριν από τη χορήγηση μέσω έγχυσης.

Η εμφάνιση του ανασυσταθέντος διαλύματος είναι η ίδια με την εμφάνιση του διαλύτη.

Το ανασυσταθέν και αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και δυσχρωματισμού πριν από τη χορήγηση.

Απορρίψτε οποιοδήποτε εναπομείναν διάλυμα και υπόλειμμα. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να ανασυσταθεί ή να αναμιχθεί με διαλύματα των οποίων η συμβατότητα ως προς τις φυσικές και χημικές ιδιότητες δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 6.2).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Ιανουαρίου 2008
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Ιανουαρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ), ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ), ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της Άδειας Κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IVEMEND 150 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Φοσαπρεπιτάντη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει διμεγλουμίνη φοσαπρεπιτάντης ισοδύναμη με 150 mg φοσαπρεπιτάντης, η οποία αντιστοιχεί σε 130,5 mg απρεπιτάντης. Μετά την ανασύσταση και αραίωση 1 ml διαλύματος περιέχει 1 mg φοσαπρεπιτάντης (1 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, πολυσορβικό 80, λακτόζη άνυδρη, NaOH και/ ή HCl αραιωμένο (για τη ρύθμιση του pH).
Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

κόνις για διάλυμα προς έγχυση
1 φιαλίδιο
10 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για εφάπαξ χρήση.
Δεν απαιτείται η χρήση απρεπιτάντης χορηγούμενης από το στόμα.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μετά την ανασύσταση και την αραίωση: 24 ώρες στους 25°C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/07/437/003 1 x 1 φιαλίδιο
EU/1/07/437/004 1 x 10 φιαλίδια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

IVEMEND 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}
SN: {αριθμός}
NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ 150 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IVEMEND 150 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Φοσαπρεπιτάντη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

IVEMEND 150 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση φοσαπρεπιτάνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το IVEMEND και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IVEMEND
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IVEMEND
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το IVEMEND
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IVEMEND και ποια είναι η χρήση του

Το IVEMEND περιέχει τη δραστική ουσία φοσαπρεπιτάνη, η οποία μετατρέπεται μέσα στο σώμα σας σε απρεπιτάνη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται «ανταγωνιστές των υποδοχέων νευροκινίνης 1 (NK1)». Ο εγκέφαλος έχει μια συγκεκριμένη περιοχή που ελέγχει την ναυτία και τον έμετο. Το IVEMEND δρα αποκλείοντας σήματα σε εκείνη την περιοχή, με αποτέλεσμα να μειώνει την ναυτία και τον έμετο. Το IVEMEND χρησιμοποιείται σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 6 μηνών ή μεγαλύτερης **σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα** για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται με χημειοθεραπεία (θεραπεία του καρκίνου) η οποία προκαλεί ισχυρή ή μέτρια ναυτία και έμετο.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IVEMEND

Μην χρησιμοποιήσετε το IVEMEND:

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φοσαπρεπιτάνη, στην απρεπιτάνη ή στο πολυσορβικό 80 ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- με φάρμακα που περιέχουν πιμοζίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχιατρικών παθήσεων), τερφεναδίνη και αστεμιζόλη (χρησιμοποιούνται για πυρετό αλλεργικής αιτιολογίας και άλλες αλλεργικές καταστάσεις), σισαπρίδη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πεπτικών προβλημάτων). Ενημερώστε το γιατρό σας εάν λαμβάνετε αυτά τα φάρμακα επειδή το θεραπευτικό σχήμα πρέπει να τροποποιηθεί πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε IVEMEND.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το IVEMEND.

Πριν από τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ηπατική νόσο, επειδή το ήπαρ είναι σημαντικό για τη διάσπαση του φαρμάκου στο σώμα. Ο γιατρός σας, θα πρέπει επομένως να ελέγξει την κατάσταση του ήπατος σας.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε το IVEMEND σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών ή σε όσα ζυγίζουν λιγότερο από 6 kg, επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και IVEMEND

Το IVEMEND μπορεί να επηρεάσει άλλα φάρμακα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά τη θεραπεία με IVEMEND. Υπάρχουν ορισμένα φάρμακα τα οποία δεν πρέπει να λαμβάνονται με το IVEMEND (όπως πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη και σισαπρίδη) ή που απαιτούν αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. επίσης «Μην χρησιμοποιείτε το IVEMEND»).

Οι επιδράσεις του IVEMEND ή άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεασθούν εάν λαμβάνετε IVEMEND μαζί με άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων αυτών που παρατίθενται παρακάτω. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- φάρμακα για τον έλεγχο των γεννήσεων, τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν αντισυλληπτικά χάπια, δερματικά έμπλαστρα, εμφυτεύματα και κάποιες Ενδομήτριες συσκευές (IUDs) που απελευθερώνουν ορμόνες, μπορεί να μη λειτουργούν ικανοποιητικά όταν λαμβάνονται μαζί με IVEMEND. Μία άλλη ή μία επιπρόσθετη μη-ορμονική μέθοδος για τον έλεγχο των γεννήσεων θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IVEMEND και για έως 2 μήνες μετά τη χορήγηση του IVEMEND,
- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εβερόλιμους (ανοσοκατασταλτικά),
- αλφεντανίλη, φαιντανύλη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πόνου),
- κινιδίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού),
- ιρινοτεκάνη, ετοποσίδη, βινορελβίνη, ιφωσφαμίδη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου),
- φάρμακα που περιέχουν παράγωγα αλκαλοειδών της ερυσιβόδους όλυρας όπως εργοταμίνη και διεργοταμίνη (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ημικρανιών),
- βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη (παράγοντες που αραιώνουν το αίμα, μπορεί να απαιτούνται αιματολογικοί έλεγχοι),
- ριφαμπικίνη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη (αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοιμώξεων),
- φαινυτοΐνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία σπασμών),
- καρβαμαζεπίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης και της επιληψίας),
- μιδαζολάμη, τριαζολάμη, φαινοβαρβιτάλη (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για να επιφέρουν ηρεμία ή να σας βοηθήσουν να κοιμηθείτε),
- υπερίκο (St. John's Wort) (ένα φυτικό σκεύασμα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- αναστολείς πρωτεασών (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία HIV λοίμωξης),
- κετοконаζόλη εκτός των σαμπουάν (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing – όταν το σώμα παράγει περίσσεια κορτιζόλης),
- ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη (αντιμυκητιασικά),
- νεφαζοδόνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- διλτιαζέμη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής αρτηριακής πίεσης),
- κορτικοστεροειδή (όπως δεξαμεθαζόνη),
- φάρμακα κατά του άγχους (όπως αλπραζολάμη),
- τολβουταμίδη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του διαβήτη)

Ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με οποιαδήποτε άλλα φάρμακα ή φυτικά φάρμακα που παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει, ή μπορεί να πάρετε.

Κύηση και θηλασμός

Το φάρμακο αυτό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός και εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Για πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο των γεννήσεων, βλ. «Άλλα Φάρμακα και IVEMEND».

Δεν είναι γνωστό εάν το IVEMEND απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Επομένως, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ορισμένοι άνθρωποι αισθάνονται ζάλη και υπνηλία μετά τη χρήση του IVEMEND. Εάν αισθανθείτε ζάλη ή υπνηλία, αποφύγετε την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου (βλ. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Το IVEMEND περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) σε κάθε δόση, δηλ. ουσιαστικά «χωρίς νάτριο».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IVEMEND

Σε ενήλικες (ηλικίας 18 ετών και μεγαλύτερης), η συνιστώμενη δόση του IVEMEND είναι 150 mg φοσαπρεπιτάντης κατά την Ημέρα 1 (ημέρα χημειοθεραπείας).

Σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών), η συνιστώμενη δόση του IVEMEND βασίζεται στην ηλικία και το βάρος του ασθενή. Ανάλογα με την αγωγή χημειοθεραπείας, υπάρχουν δύο τρόποι με τους οποίους μπορεί να δοθεί το IVEMEND:

Το IVEMEND δίνεται μόνο την Ημέρα 1 (χημειοθεραπεία μίας ημέρας)

Το IVEMEND δίνεται τις Ημέρες 1, 2 και 3 (χημειοθεραπεία μίας ημέρας ή πολλαπλών ημερών)

- Χορηγούμενες από στόματος φαρμακοτεχνικές μορφές της απρεπιτάντης μπορούν να συνταγογραφηθούν τις Ημέρες 2 και 3 αντί του IVEMEND.

Η κόνις υφίσταται ανασύσταση και αραιώνεται πριν από την χρήση. Το διάλυμα προς έγχυση χορηγείται σε σας από επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης, όπως ο γιατρός ή ο νοσοκόμος, μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης (στάγδην) περίπου 30 λεπτά πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας σε ενήλικες ή 60 - 90 λεπτά πριν από την έναρξη της αγωγής χημειοθεραπείας σε παιδιά και εφήβους. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πάρετε άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένου ενός κορτικοστεροειδούς (όπως είναι η δεξαμεθαζόνη) και ενός «ανταγωνιστή 5HT₃» (όπως είναι η ονδανσετρόνη) για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να λαμβάνετε το IVEMEND και επισκεφθείτε αμέσως τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές και για τις οποίες μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική περίθαλψη:

- Κνίδωση, εξάνθημα, κνησμό, δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση ή σοβαρή μείωση της αρτηριακής πίεσης (συχνότητα μη γνωστή, δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Αυτά είναι σημεία σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης.
- Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (ISRs) στο σημείο ή κοντά στο σημείο της έγχυσης. Οι πιο σοβαρές, σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, έχουν συμβεί με έναν ορισμένο τύπο χημειοθεραπευτικού φαρμάκου, το οποίο μπορεί να προκαλέσει έγκαυμα ή φλύκταινα στο δέρμα σας (φλυκταινογόνος δράση), με ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν πόνο, οίδημα και ερυθρότητα. Θάνατος του ιστού του δέρματος (νέκρωση) έχει συμβεί σε ορισμένους ανθρώπους που λαμβάνουν αυτόν τον τύπο χημειοθεραπευτικού φαρμάκου.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί παρατίθενται πιο κάτω.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους) είναι:

- δυσκοιλιότητα, δυσπεψία,
- κεφαλαλγία,
- κόπωση,
- απώλεια ορέξεως,
- λόξυγκας,
- αυξημένη ποσότητα ηπατικών ενζύμων στο αίμα σας.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) είναι:

- ζάλη, υπνηλία,
- ακμή, εξάνθημα,
- ανησυχία,
- ρέψιμο, ναυτία, έμετος, οπισθοστερνικός καύσος, στομαχικός πόνος, ξηροστομία, δημιουργία αερίων,
- αυξημένη ούρηση με πόνο ή καύσο,
- αδυναμία, γενικά αίσθημα αδιαθεσίας,
- ερυθρότητα του προσώπου/δέρματος, έξαψη,
- γρήγοροι ή μη ρυθμικοί καρδιακοί παλμοί, αυξημένη αρτηριακή πίεση,
- πυρετός με αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη, μείωση των ερυθροκυττάρων,
- πόνος στο σημείο της έγχυσης, ερυθρότητα στο σημείο της έγχυσης, κνίδωση στο σημείο της έγχυσης, φλεγμονή της φλέβας στη θέση της έγχυσης.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) είναι:

- δυσκολία στη σκέψη, έλλειψη ενέργειας, διαταραχές της γεύσης,
- ευαισθησία του δέρματος στον ήλιο, υπερβολική εφίδρωση, λιπαρό δέρμα, πληγές στο δέρμα, κνιδωτικό εξάνθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σπάνια σοβαρή δερματική αντίδραση),
- ευφορία (αίσθημα υπερβολικής ευτυχίας), αποπροσανατολισμός,
- βακτηριακή λοίμωξη, μυκητιασική λοίμωξη,
- σοβαρή δυσκοιλιότητα, στομαχικό έλκος, φλεγμονή του λεπτού και παχέος εντέρου, πληγές στο στόμα, τυμπανισμός,
- συχνή ούρηση, περισσότερα ούρα από ότι κανονικά, παρουσία σακχάρου ή αίματος στα ούρα,
- δυσφορία στο θώρακα, οίδημα, αλλαγή στον τρόπο βάδισης,
- βήχας, βλέννη στο οπίσθιο τμήμα του λαιμού, ερεθισμός του λαιμού, φτέρνισμα, πονόλαιμος,
- οφθαλμικό έκκριμα και κνησμός του οφθαλμού,
- εμβοές των ώτων,
- μυϊκοί σπασμοί, μυϊκή αδυναμία,
- υπερβολική δίψα,
- χαμηλός καρδιακός ρυθμός, νόσος καρδιάς και αγγείων,
- μείωση των λευκοκυττάρων του αίματος, χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα, απώλεια βάρους,

- σκλήρυνση στη θέση της έγχυσης.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το IVEMEND

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φιαλίδιο μετά το EXP. Οι 2 πρώτοι αριθμοί αναφέρονται στο μήνα, οι 4 επόμενοι αριθμοί αναφέρονται στο έτος.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Το ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα είναι σταθερό για 24 ώρες στους 25°C.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IVEMEND

- Η δραστική ουσία είναι η φοσαπρεπιτάνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει διμεγλουμίνη φοσαπρεπιτάνης ισοδύναμη με 150 mg φοσαπρεπιτάνης. Μετά την ανασύσταση και αραιώση, 1 ml του διαλύματος περιέχει 1 mg φοσαπρεπιτάνη (1 mg/1 ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι: αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας (E386), πολυσορβικό 80 (E433), λακτόζη άνυδρη, υδροξείδιο του νατρίου (E524) (για τη ρύθμιση του pH) και/ ή υδροχλωρικό οξύ αραιωμένο (E507) (για τη ρύθμιση του pH).

Εμφάνιση του IVEMEND και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το IVEMEND είναι λευκή έως υπόλευκη κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Η κόνις βρίσκεται σε γυάλινο διαφανές φιαλίδιο, με λαστιχένιο πώμα και σφράγισμα αλουμινίου με γκρι χρώματος πλαστικό flip off καπάκι.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 150 mg φοσαπρεπιτάνη. Μεγέθη συσκευασίας: 1 ή 10 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας και Παραγωγός

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dproc_belux@merck.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
dproc_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 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dproc_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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dproc_belux@merck.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 BV
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
msd-medizin@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
clic@merck.com

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Οδηγίες για τον τρόπο ανασύστασης και αραίωσης του IVEMEND 150 mg

1. Μεταφέρετε με ένεση 5 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) στο φιαλίδιο. Βεβαιωθείτε ότι το ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) προστέθηκε εγχύοντάς το στο τοίχωμα του φιαλιδίου ώστε να αποφευχθεί ο σχηματισμός αφρού. Ανακινήστε ελαφρά το φιαλίδιο. Αποφύγετε την ανάδευση και την δημιουργία πίδακα του ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) στο φιαλίδιο.
2. Προετοιμάστε ένα σάκο έγχυσης γεμάτο με **145 ml** ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) (για παράδειγμα, με την αφαίρεση 105 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) από ένα σάκο έγχυσης 250 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Αφαιρέστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου και μεταφέρετέ το σε ένα σάκο έγχυσης που περιέχει 145 ml ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) **ώστε να προκύψει συνολικός όγκος των 150 ml και τελική συγκέντρωση 1 mg/ml**. Ανακινήστε ελαφρά τον σάκο 2-3 φορές (βλέπε «Πώς να χρησιμοποιήσετε το IVEMEND»).
4. Προσδιορίστε τον όγκο που θα πρέπει να χορηγηθεί από τον σάκο έγχυσης που προετοιμάστηκε, με βάση τη συνιστώμενη δόση (βλ. παράγραφο 4.2 της Περίληψης των

Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)).

Ενήλικες

Θα πρέπει να χορηγηθεί ο συνολικός όγκος του σάκου έγχυσης που προετοιμάστηκε (150 ml).

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και μεγαλύτερης, ο όγκος που θα πρέπει να χορηγηθεί υπολογίζεται όπως φαίνεται παρακάτω:

- Ο όγκος που χορηγείται (ml) είναι ίσος με τη συνιστώμενη δόση (mg)

Σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 12 ετών, ο όγκος που θα πρέπει να χορηγηθεί υπολογίζεται όπως φαίνεται παρακάτω:

- Όγκος που χορηγείται (ml) = συνιστώμενη δόση (mg/kg) x βάρος (kg)
 - ο **Σημείωση: Μην υπερβαίνετε τις μέγιστες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)).**

5. Εάν είναι απαραίτητο, για όγκους μικρότερους των 150 ml, ο όγκος που έχει υπολογιστεί μπορεί να μεταφερθεί σε έναν κατάλληλου μεγέθους σάκο ή σύριγγα πριν από τη χορήγηση μέσω έγχυσης.

Το ανασυσταθέν και αραιωμένο τελικό διάλυμα είναι σταθερό για 24 ώρες στους 25°C.

Τα παρεντερικώς χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων και δυσχρωματισμού πριν από τη χορήγηση όσο το επιτρέπουν το διάλυμα και ο περιέκτης.

Η εμφάνιση του ανασυσταθέντος διαλύματος είναι η ίδια με την εμφάνιση του διαλύτη.

Απορρίψτε οποιοδήποτε εναπομείναν διάλυμα και υπόλειμμα. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να ανασυσταθεί ή να αναμιχθεί με διαλύματα των οποίων η συμβατότητα ως προς τις φυσικές και χημικές ιδιότητες δεν έχει τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 6.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ)).