

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IVEMEND 150 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää fosaprepitanttidimeglumiinia, joka vastaa 150 mg fosaprepitanttia, joka vastaa 130,5 mg aprepitanttia. Liuottamisen ja laimentamisen jälkeen 1 ml liuosta sisältää 1 mg fosaprepitanttia (1 mg/ml) (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai vaalea amorfinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti ja kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan syöpäsairauksien solunsalpaajalääkityksen yhteydessä aikuisille ja vähintään 6 kuukauden ikäisille pediatriksille potilaille.

IVEMEND 150 mg annetaan yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun 150 mg:n annos annetaan **20–30 minuuttia kestäväenä infuusiona** ensimmäisenä päivänä, ja infuusio aloitetaan noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa (ks. kohta 6.6). IVEMEND on annettava yhdessä kortikosteroidin ja 5-HT₃-antagonistin kanssa alla olevissa taulukoissa kuvatulla tavalla.

Seuraavia hoito-ohjelmia suositellaan pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn pahoinvointia aiheuttavan syöpäsairauksien solunsalpaajalääkityksen yhteydessä:

Taulukko 1: Suositeltu annostus aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä

	1. päivä	2. päivä	3. päivä	4. päivä
IVEMEND	150 mg laskimoon	ei lainkaan	ei lainkaan	ei lainkaan
Deksametasoni	12 mg suun kautta	8 mg suun kautta	8 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa	8 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa
5-HT ₃ -antagonistit	Vakioannos 5-HT ₃ -antagonisteja Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista	ei lainkaan	ei lainkaan	ei lainkaan

Deksametasoni annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidoa ensimmäisenä päivänä sekä aamuisin 2.–4. päivänä. Kolmantena ja neljäntenä päivänä deksametasonia annetaan myös iltaisin. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

Taulukko 2: Suositeltu annostus aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä

	1. päivä
IVEMEND	150 mg laskimoon
Deksametasoni	12 mg suun kautta
5-HT ₃ -antagonistit	Vakioannos 5-HT ₃ -antagonisteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista

Deksametasoni annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidoa ensimmäisenä päivänä. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

Pediatriset potilaat

Vähintään 6 kuukauden ikäiset ja vähintään 6 kg painavat pediatriset potilaat

Taulukossa 3 on IVEMENDin suositeltu hoito-ohjelma, joka yhdistetään 5-HT₃-antagonistiin ja mahdollisesti myös kortikosteroidiin pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi, kun potilas saa voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Highly Emetogenic Chemotherapy* (HEC)) tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Moderately Emetogenic Chemotherapy* (MEC)) yhden tai useamman päivän hoito-ohjelmana. Yhden päivän solunsalpaajahoido-ohjelmia ovat hoito-ohjelmat, joissa voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa annetaan vain yhden vuorokauden ajan. Useamman päivän solunsalpaajahoido-ohjelmia ovat hoito-ohjelmat, joissa voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa annetaan kahden tai useamman vuorokauden ajan.

Taulukossa 4 on vaihtoehtoinen hoito-ohjelma, jota voidaan käyttää yhden päivän solunsalpaajahoido-ohjelmien yhteydessä.

Annustus yhden tai useamman päivän solunsalpaajahoito-ohjelman yhteydessä

Pediatriksille potilaille, jotka saavat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa yhden tai useamman päivän hoito-ohjelman, IVEMEND annetaan infuusiona laskimoon keskuslaskimokatettrin kautta 1., 2. ja 3. päivänä. EMEND-kapseleita tai EMEND-oraalisuspensiota voidaan antaa IVEMENDin sijasta 2. tai 3. päivänä taulukossa 3 annettujen ohjeiden mukaisesti. EMEND-kapseleiden ja EMEND-oraalisuspension annosteluohjeet on tarkistettava näiden valmisteiden valmisteyhteenvedoista.

Taulukko 3: Suositeltu annostus lapsille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavien yhden tai useamman päivän solunsalpaajahoito-ohjelmien yhteydessä

	Potilaat	1. päivä	2. päivä	3. päivä
IVEMEND*	12 vuotta täyttäneet pediatriksiset potilaat	115 mg laskimoon	80 mg laskimoon TAI 80 mg suun kautta (EMEND-kapselit)	80 mg laskimoon TAI 80 mg suun kautta (EMEND-kapselit)
	6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäiset ja vähintään 6 kg painavat pediatriksiset potilaat	3 mg/kg laskimoon Enimmäisannos 115 mg	2 mg/kg laskimoon TAI 2 mg/kg suun kautta (EMEND-oraali-suspensio) Enimmäisannos 80 mg	2 mg/kg laskimoon TAI 2 mg/kg suun kautta (EMEND-oraali-suspensio) Enimmäisannos 80 mg
Deksametasoni**	Kaikki pediatriksiset potilaat	Jos annetaan samanaikaisesti kortikosteroidia, kuten deksametasonia, 50 % suositellusta kortikosteroidiannoksesta annetaan 1.–4. päivänä		
5-HT ₃ -antagonisti	Kaikki pediatriksiset potilaat	Suositeltu annostus on tarkistettava valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista		

* 12 vuotta täyttäneille pediatriksille potilaille IVEMEND annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa. Alle 12-vuotiaille pediatriksille potilaille IVEMEND annetaan 60 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa.

** **Deksametasoni** annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä.

Vaihtoehtoinen annostus yhden päivän solunsalpaajahoito-ohjelmien yhteydessä

Pediatriksille potilaille, jotka saavat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa yhden päivän hoito-ohjelman, IVEMEND voidaan antaa infuusiona laskimoon keskuslaskimokatettrin kautta ensimmäisenä päivänä.

Taulukko 4: Vaihtoehtoinen annostus lapsille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavien yhden päivän solunsalpaajahoito-ohjelmien yhteydessä

	Potilaat	1. päivä
IVEMEND*	12 vuotta täyttäneet pediatriiset potilaat	150 mg laskimoon
	2-vuotiaat – alle 12-vuotiaat pediatriiset potilaat	4 mg/kg laskimoon
	6 kuukauden – alle 2 vuoden ikäiset ja vähintään 6 kg painavat pediatriiset potilaat	5 mg/kg laskimoon
		Enimmäisannos 150 mg
Deksametasoni**	Kaikki pediatriiset potilaat	Jos annetaan samanaikaisesti kortikosteroidia, kuten deksametasonia, 50 % suositellusta kortikosteroidiannoksesta annetaan 1. ja 2. päivänä.
5-HT ₃ -antagonisti	Kaikki pediatriiset potilaat	Suosittelun annostus on tarkistettava valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista

* 12 vuotta täyttäneille pediatriisille potilaille IVEMEND annetaan 30 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa. Alle 12-vuotiaille pediatriisille potilaille IVEMEND annetaan 60 minuutin infuusiona laskimoon siten, että infuusio päättyy noin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa.

** **Deksametasoni** annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä.

IVEMENDin turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten imeväisten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Yleistä

Yhteiskäytön tehosta muiden kortikosteroidien ja 5-HT₃-antagonistien kanssa on vain vähän tietoja. Lisätietoja yhteiskäytöstä kortikosteroidien kanssa, ks. kohta 4.5.

Tutustu samanaikaisesti käytettävien 5-HT₃-antagonistien valmisteyhteenvetoihin.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Sukupuoli

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei lainkaan. IVEMENDin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

IVEMEND 150 mg on annettava laskimoon. Sitä ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle. Se tulisi antaa aikuisille 20–30 minuuttia kestäväenä jatkuvana infuusiona laskimoon. Vähintään 6 kuukauden ikäisille pediatriisille potilaille se tulisi antaa keskuslaskimokatetrin kautta: 30 minuutin infuusiona 12 vuotta täyttäneille potilaille ja 60 minuutin infuusiona alle 12-vuotiaille potilaille (ks. kohta 6.6). Älä anna IVEMENDiä bolusinjektiona äläkä laimentamattomana liuksena.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, polysorbaatti 80:lle tai kohdassa 6.1 mainituille muille apuaineille.

IVEMENDiä ei saa antaa samanaikaisesti pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei lainkaan. IVEMENDin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä (ks. kohta 5.2).

CYP3A4-yhteisvaikutukset

IVEMENDin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin välityksellä ja joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, ergotamiini johdoksia, fentanylia ja kinidiiniä (ks. kohta 4.5). On myös syytä olla erityisen varovainen annettaessa samanaikaisesti irinotekaania, koska yhteiskäyttö voi lisätä sen toksisuutta.

Yhteiskäyttö varfariinin (CYP2C9-substraatin) kanssa

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio) on seurattava tarkoin 14 vuorokauden ajan fosaprepitantin antamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Yhteiskäyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä fosaprepitantin käytön aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä fosaprepitantin käytön aikana ja kahden kuukauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Yliherkkyysreaktiot

Fosaprepitanti-infuusion aikana tai pian sen jälkeen on esiintynyt välittömiä yliherkkyysreaktioita mukaan lukien punoitusta, eryteemaa, hengenahdistusta ja anafylaksiaa/anafylaktista sokkia. Nämä yliherkkyysreaktiot ovat yleensä hävinneet, kun infuusio on keskeytetty ja asianmukainen hoito aloitettu. Infuusion aloittamista uudelleen yliherkkyysreaktioita saaville potilaille ei suositella.

Lääkkeen anto ja infuusiokohdan reaktiot

Infuusiokohdan reaktioita on raportoitu käytettäessä IVEMENDiä (ks. kohta 4.8). Vaikeita reaktioita, mukaan lukien tromboflebiittia ja vaskuliittia, raportoitiin useimmiten samanaikaisen vesikkelimuodostusta aiheuttavan (esim. antrasykliinipohjaisen) kemoterapian käytössä, erityisesti laskimonviereisen annostelun yhteydessä. Nekroosia on myös raportoitu joillakin samanaikaista rakkulamuodostusta aiheuttavaa kemoterapiaa saavilla potilailla. Käytettäessä suurempia annoksia ilman samanaikaista rakkuloita aiheuttavaa kemoterapiaa on todettu lievä tromboosi injektiokohdassa.

IVEMENDiä ei saa antaa bolusinjektiona, vaan se on aina laimennettava ja annettava hitaana infuusiona laskimoon (ks. kohta 4.2). IVEMENDiä ei saa antaa lihakseen eikä ihon alle (ks.

kohta 5.3). Jos paikallisen ärsytyksen merkkejä tai oireita ilmenee, injektio tai infuusio on keskeytettävä ja annettava toiseen laskimoon.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Laskimoon annettu fosaprepitantti muuttuu nopeasti aprepitantiksi.

Kerta-annoksena annettu fosaprepitantti 150 mg on CYP3A4:n heikko estäjä. Fosaprepitantilla ei näytä olevan yhteisvaikutuksia kuljetusproteiini P-glykoproteiinin kanssa, mistä on osoituksena se, ettei suun kautta annettavalla aprepitantilla ole yhteisvaikutuksia digoksiinin kanssa. Fosaprepitantin oletetaan aiheuttavan lievempää tai enintään yhtä voimakasta CYP2C9:n, CYP3A4:n ja glukuronidaation induktiota kuin suun kautta annettavan aprepitantin. Vaikutuksesta CYP2C8- ja CYP2C19-entsyymeihin ei ole tietoa.

Laskimoon annettavan fosaprepitantin mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa liittyvät todennäköisesti samoihin lääkeaineisiin, joilla on yhteisvaikutuksia suun kautta annettavan aprepitantin kanssa. Yhteisvaikutusten todennäköisyyden ei odoteta olevan suurempi useamman päivän fosaprepitanttihoito-ohjelmien kuin suun kautta annettavien aprepitanttihoito-ohjelmien yhteydessä. Siksi IIVEMENDin ja muiden lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä koskevat suositukset pediatrien potilaiden hoidossa perustuvat aikuispotilailla tehtyjen fosaprepitantti- ja aprepitanttitutkimusten tietoihin. IIVEMENDin ja EMENDin yhdistelmähoito-ohjelmia käytettäessä on perehdyttävä EMEND-kapseleiden tai EMEND-oraalisuspension valmisteyhteenvedon kohtaan 4.5.

Seuraavat tiedot perustuvat suun kautta annettavalla aprepitantilla tehtyihin tutkimuksiin ja tutkimuksiin, joissa laskimoon kerta-annoksena annettua fosaprepitanttia annettiin yhdessä deksametasonin, midatsolaamin tai diltiatseemin kanssa.

Fosaprepitantin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

CYP3A4:n estyminen

Heikkona CYP3A4:n estäjänä fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annos voi suurentaa ohimenevästi muiden samanaikaisesti annettujen CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. CYP3A4:n substraattien aikaansaama kokonaisaltistus voi nousta jopa kaksinkertaiseksi ensimmäisenä ja toisena päivänä sen jälkeen, kun niitä on annettu yhdessä fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annoksen kanssa. Fosaprepitanttia ei saa käyttää samanaikaisesti pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa. Fosaprepitantin aiheuttama CYP3A4:n toiminnan estyminen voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa vakaviin tai hengenvaarallisiin reaktioihin (ks. kohta 4.3). Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti fosaprepitanttia ja ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvia lääkkeitä, joilla on kapea terapeuttilinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, dihydroergotamiinia, ergotamiinia, fentanyyliä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit

Deksametasoni: Suun kautta annettavan deksametasonin annosta tulisi pienentää noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä fosaprepitantin kanssa (ks. kohta 4.2). Ensimmäisenä päivänä kerta-annoksena laskimoon annettu fosaprepitantti 150 mg suurensi deksametasonin, CYP3A4:n substraatin, AUC_{0-24h}-arvoa 100 % ensimmäisenä päivänä, 86 % toisena päivänä ja 18 % kolmantena päivänä, kun deksametasonia annettiin 8 mg:n kerta-annoksena suun kautta 1.-3. päivänä.

Solunsalpaajat

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia solunsalpaajien kanssa. Suun kautta annetulla aprepitantilla tehdyt tutkimukset doketakselin ja vinorelbiinin kanssa viittaavat kuitenkin siihen, ettei IIVEMEND 150 mg -valmisteella ole todennäköisesti kliinisesti merkittäviä

yhteisvaikutuksia laskimoon annetun doketaksin eikä vinorelbiinin kanssa. Yhteisvaikutusta suun kautta annettujen, pääasiassa tai osittain CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien solunsalpaajien (esim. etoposidin, vinorelbiinin) kanssa ei voida sulkea pois. Pääasiassa tai osittain CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita saavien potilaiden hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta ja heidän tilaansa tulisi seurata tavanomaista tarkemmin (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu neurotoksisia tapahtumia, jotka ovat mahdollisia ifosfamidin haittavaikutuksia, kun aprepitanttia ja ifosfamidia on annettu samanaikaisesti.

Immunosuppressiiviset aineet

Altistuminen CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituville immunosuppressiivisille lääkkeille (esim. siklosporiinille, takrolimuusille, everolimuusille ja sirolimuusille) saattaa ensin suurentua kohtalaisesti ja ohimenevästi kahden päivän ajan fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja mahdollisesti pienentyä sitten jonkin verran. Koska altistus suurenee vain lyhytaikaisesti, hoitoannosten seurannan (Therapeutic Dose Monitoring) perusteella ei suositella immunosuppressiivisten lääkkeiden annostuksen pienentämistä IVMENDin antopäivänä eikä sitä seuraavana päivänä.

Midatsolaami

Ensimmäisenä päivänä kerta-annoksena laskimoon annettu fosaprepitanti 150 mg suurensi midatsolaamin $AUC_{0-\infty}$ -arvoa 77 % ensimmäisenä päivänä, ja neljäntenä päivänä sillä ei ollut enää vaikutusta, kun midatsolaamia annettiin 2 mg kerta-annoksena suun kautta ensimmäisenä ja neljäntenä päivänä. Kerta-annoksena ensimmäisenä päivänä annettu fosaprepitanti 150 mg on heikko CYP3A4:n estäjä, ja neljäntenä päivänä ei ole enää havaittavissa CYP3A4:n estymistä eikä induktiota.

Kun midatsolaamia tai muita CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja (alpratsolaamia, triatsolaamia) annetaan yhdessä IVMENDin kanssa, niiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, minkä mahdolliset vaikutukset on syytä ottaa huomioon.

Diltiatseemi

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia diltiatseemin kanssa. Seuraava tutkimus, jossa käytettiin 100 mg:n fosaprepitantiannoksia, on kuitenkin otettava huomioon, kun IVMEND 150 mg -valmistetta käytetään yhdessä diltiatseemin kanssa. Kun potilaille, joilla oli lievä tai kohtalainen hypertensio, annettiin 100 mg fosaprepitanttia 15 minuutin infuusiona laskimoon ja diltiatseemia 120 mg kolmesti päivässä, diltiatseemin AUC-arvo suureni 1,4-kertaiseksi ja verenpaine laski vähän mutta kliinisesti merkitsevästi; sydämen syke tai PR-väli ei kuitenkaan muuttunut kliinisesti merkitsevästi.

Induktio

Yhteisvaikutustutkimuksessa midatsolaamin kanssa 150 mg:n kerta-annoksena annettu fosaprepitanti ei indusoinut CYP3A4-entsyymien toimintaa ensimmäisenä eikä neljäntenä päivänä. IVMENDin aiheuttaman CYP2C9:n, CYP3A4:n ja glukuronidaation induktion odotetaan olevan lievempää tai enintään yhtä voimakasta kuin kolme vuorokautta kestävä suun kautta annettavan aprepitanttihoitoon aiheuttama ohimenevä induktio, jonka vaikutuksen on todettu olevan voimakkaimmillaan 6–8 vuorokauden kuluttua ensimmäisestä aprepitanttiannoksesta. Kolmen vuorokauden hoito suun kautta annettavalla aprepitantilla pienensi CYP2C9:n substraattien AUC-arvoa noin 30–35 % ja etinyyliestradiolin minimipitoisuuksia enintään 64 %. Vaikutuksesta CYP2C8- ja CYP2C19-entsyymeihin ei ole tietoa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, mikäli varfariinia, asenokumarolia, tolbutamidia, fenytoiinia tai muita lääkkeitä, joiden tiedetään metaboloituvan CYP2C9-entsyymien välityksellä, annetaan IVMENDin kanssa.

Varfariini

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden tromboplastiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn annetun IVMEND-hoidon aikana ja 14 vuorokauden ajan sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä fosaprepitantin käytön aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä fosaprepitantin käytön aikana ja kahden kuukauden ajan sen jälkeen.

5-HT₃-antagonistit

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia 5-HT₃-antagonistien kanssa. Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa suun kautta annetulla aprepitanttihoidolla ei ollut kuitenkaan kliinisesti merkitseviä vaikutuksia ondansetronin, granisetronin eikä hydrodolasetronin (dolasetronin aktiivisen metaboliitin) farmakokinetiikkaan. Ei siis ole havaittu viitteitä IVEMEND 150 mg -valmisteen ja 5-HT₃-antagonistien yhteisvaikutuksesta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus 150 mg:n fosaprepitanttiannoksesta peräisin olevan aprepitantin farmakokinetiikkaan

Jos fosaprepitanttia annetaan yhdessä CYP3A4:n toimintaa estävien lääkeaineiden (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja proteaasineestäjien) kanssa, on noudatettava varovaisuutta, koska yhteiskäyttö saattaa suurentaa aprepitantin pitoisuuden plasmassa moninkertaiseksi (ks. kohta 4.4). Ketokonatsoli pidensi suun kautta annetun aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan noin kolminkertaiseksi.

Fosaprepitantin samanaikaista antoa yhdessä CYP3A4:n toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkkeiden (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin) kanssa on vältettävä, koska yhteiskäyttö saattaa pienentää aprepitantin pitoisuutta plasmassa ja heikentää siten hoidon tehoa. Fosaprepitantin ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden yhteiskäyttöä ei suositella. Rifampisiini pienensi suun kautta annetun aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvoa 68 %.

Diltiatseemi

Fosaprepitantin 150 mg:n vahvuudella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia diltiatseemin kanssa. Seuraava tutkimus, jossa käytettiin 100 mg:n fosaprepitanttiannoksia, on kuitenkin otettava huomioon, kun IVEMEND 150 mg -valmistetta käytetään yhdessä diltiatseemin kanssa. Kun 100 mg fosaprepitanttia annettiin 15 minuutin infuusiona laskimoon ja diltiatseemia 120 mg kolmesti päivässä, aprepitantin AUC-arvo suureni 1,5-kertaiseksi. Tällä vaikutuksella ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuispotilailla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä fosaprepitanttihoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä fosaprepitanttihoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen fosaprepitanttiannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Fosaprepitantin ja aprepitantin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Fosaprepitantin ja aprepitantin mahdollisia toksisia vaikutuksia lisääntymiseen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta kuin saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeuttista annosta. Näissä tutkimuksissa ei saatu viitteitä suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Neurokiniinisaätelyn muutosten mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen ei tunneta. IVEMENDiä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Aprepitanti erittyy imettävien rottien maitoon sekä laskimoon annetun fosaprepitantin että suun kautta annetun aprepitantin jälkeen. Ei tiedetä, erittyykö aprepitantti äidinmaitoon. Siksi imettämistä ei suositella IVEMEND-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Fosaprepitantin ja aprepitantin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta kuin saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeuttista annosta. Näissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu viitteitä välittömistä eikä välillisistä haitallisista vaikutuksista paritteluun, hedelmällisyyteen, alkion-/sikiönkehitykseen eikä siittiöiden lukumäärään ja liikkuvuuteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

IVEMENDillä voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. IVEMENDin käytön jälkeen voi esiintyä heitehuimausta ja uupumusta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisisä tutkimuksissa fosaprepitantin erilaisia lääkemuoja on annettu kaikkiaan 2687 aikuiselle, mukaan lukien 371 terveelle tutkittavalle ja 2084 potilaalle, sekä 299 lapselle ja nuorelle, joilla oli solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua. Koska fosaprepitantti muuttuu aprepitantiksi, aprepitanttiin liittyviä haittavaikutuksia esiintyy todennäköisesti myös fosaprepitantin käytön yhteydessä. Aprepitantin turvallisuutta on arvioitu noin 6500 aikuisesta ja 184 lapsesta ja nuoresta saatujen tietojen perusteella.

Aprepitanti suun kautta

Kun potilaat olivat saaneet voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (HEC), yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin esiintyneen aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla aikuisilla useammin kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, olivat: nikottelu (4,6 %:lla aprepitanttia saaneista, 2,9 %:lla tavanomaista hoitoa saaneista), alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) kohoaminen (2,8 %, 1,1 %), ruoansulatushäiriöt (2,6 %, 2,0 %), ummetus (2,4 %, 2,0 %), päänsärky (2,0 %, 1,8 %) ja vähentynyt ruokahalu (2,0 %, 0,5 %). Kun potilaat olivat saaneet kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (MEC), uupumus oli yleisin haittavaikutus, jota raportoitiin olleen aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin (1,4 %) kuin tavanomaista hoitoa saaneilla (0,9 %).

Kun potilaat olivat saaneet pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla pediatriisilla potilailla useammin kuin vertailuhoitoa saaneilla, olivat nikottelu (3,3 %:lla aprepitanttia saaneista, 0,0 %:lla vertailuhoitoa saaneista) ja kasvojen ja kaulan punoitus (1,1 %, 0,0 %).

Haittavaikutustaulukko – aprepitantti

Seuraavia haittavaikutuksia todettiin HEC- ja MEC-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä useammin aprepitanttia suun kautta saaneilla kuin tavanomaista hoitoa saaneilla aikuisilla tai pediatriisilla potilailla, tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen.

Taulukossa esitetyt yleisyysluokat perustuvat aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin. Pediatriisissa tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet olivat samalla tasolla tai pienempiä, ellei niitä mainita taulukossa. Joitakin aikuisilla harvemmin esiintyneitä haittavaikutuksia ei havaittu lainkaan pediatriisissa tutkimuksissa.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 5: Haittavaikutustaulukko – aprepitanti

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	kandidiaasi, stafylokokki-infektiot	harvinainen
Veri ja imukudos	kuumeinen neutropenia, anemia	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot	tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	vähentynyt ruokahalu	yleinen
	jatkuva jano	harvinainen
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus	melko harvinainen
	ajan ja paikan tajun hämärtyminen, euforinen mieliala	harvinainen
Hermosto	päänsärky	yleinen
	heitehuimaus, uneliaisuus	melko harvinainen
	kognitiiviset häiriöt, horros, makuaistin häiriöt	harvinainen
Silmät	sidekalvotulehdus	harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	korvien soiminen	harvinainen
Sydän	sydämentykytys	melko harvinainen
	bradykardia, sydän- ja verisuonihäiriöt	harvinainen
Verisuonisto	kuumat aallot / kasvojen ja kaulan punoitus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nikottelu	yleinen
	suunielun kipu, aivastelu, yskä, lima nielussa, kurkun ärsytys	harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ummetus, ruoansulatushäiriöt	yleinen
	röyhtäily, pahoinvointi*, oksentelu*, gastroesofageaalinen refluksitauti, vatsakivut, suun kuivuminen, ilmavaivat	melko harvinainen
	puhjennut pohjukaisuuolihaava, suutulehdus, vatsan pingotus, kova uloste, neutropeeninen koliitti	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma, akne	melko harvinainen
	valoherkkyysoireet, voimakas hikoilu, talivuoto, ihon haavaumat, kutiava ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi	harvinainen
	kutina, nokkosihottuma	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihasheikkous, lihasspasmit	harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	dysuria	melko harvinainen
	tiheä virtsaamistarve	harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus	yleinen
	voimattomuus, yleinen huonovointisuus	melko harvinainen
	edeema, epämukava tunne rinnassa, kävelyhäiriöt	harvinainen
Tutkimukset	ALAT-arvon nousu	yleinen
	ASAT-arvon nousu, alkalisen fosfaatin nousu veressä	melko harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
	punasoluja virtsassa, vähentynyt veren natriumpitoisuus, painon lasku, neutrofiilimäärän pieneneminen, glukoosia virtsassa, lisääntynyt virtsamäärä	harvinainen

* Pahoinvointi ja oksentelu olivat tehon muuttujia ensimmäisten viiden päivän ajan solunsalpaajahoidon jälkeen ja ne ilmoitettiin haittavaikutuksina vasta sen jälkeen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

HEC- ja MEC-tutkimusten aikuisten jatkohoitotutkimuksessa, jossa annettiin vielä kuusi jaksoa solunsalpaajahoidoa, haittavaikutukset olivat yleisesti samanlaisia kuin ensimmäisen hoitojakson aikana.

Aktiivikontrolloidussa kliinisessä lisätutkimuksessa, johon osallistui 1169 aprepitanttia ja voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saavaa aikuispotilasta, haittavaikutusprofiili oli yleisesti samanlainen kuin muissa aprepitantilla tehdyissä HEC-tutkimuksissa.

Muut kuin solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua koskevat tutkimukset Aikuispotilailla, jotka saivat aprepitanttia leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, todettiin lisäksi seuraavia haittavaikutuksia, joita esiintyi yleisemmin kuin ondansetronia saaneilla potilailla: ylävatsakipu, epänormaali äänet suolistosta, ummetus*, dysartria, hengenahdistus, hypestesia, unettomuus, mioosi, pahoinvointi, tuntohäiriöt, vatsavaivat, subileus*, heikentynyt näöntarkkuus, hengityksen vinkuminen.

*Raportoitu potilailla, jotka käyttivät suurempia annoksia aprepitanttia.

Fosaprepitanti

Aktiivikontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saavia aikuispotilaita, turvallisuutta arvioitiin vertaamalla IVEMEND 150 mg -valmistetta yhden päivän hoito-ohjelmassa saavia potilaita (1143) aprepitanttia kolmen päivän hoito-ohjelmassa saaviin potilaisiin (1169). Turvallisuutta arvioitiin myös MEC-lääkitystä saaneilla aikuispotilailla tehdyssä plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin kerta-annoksen IVEMEND 150 mg -valmistetta saaneita 504 potilasta 497 potilaaseen, jotka saivat vertailuhoitoa.

Laskimoon annettavan hoidon turvallisuutta yhden päivän hoito-ohjelmassa tuki yhdistetty analyysi kolmesta vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joihin osallistuneet 139 pediatria potilasta (ikäjakauma 6 kuukautta - 17 vuotta) saivat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa ja kerta-annoksen IVEMENDiä yhden päivän hoito-ohjelman suositeltuna tai sitä suurempana annoksena.

Laskimoon annettavan hoidon turvallisuutta kolmen päivän hoito-ohjelmassa tukee yhden hoitohaaran kliininen tutkimus, johon osallistuneet 100 pediatria potilasta (ikäjakauma 6 kuukautta - 17 vuotta) saivat voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoidoa ja IVEMENDiä kolmen päivän hoito-ohjelmassa suositellulla annoksella (ks. kohta 4.2). Laskimoon annettavan fosaprepitanttihoitoon kolmen päivän hoito-ohjelman turvallisuusprofiili on pediatria potilailla samanlainen kuin yhden päivän hoito-ohjelman.

Fosaprepitantin turvallisuusprofiili oli aikuisilla ja pediatria potilailla yleisesti samanlainen kuin aprepitantin turvallisuusprofiili.

Haittavaikutustaulukko – fosaprepitanti

Seuraavassa on esitetty haittavaikutuksia, joita on raportoitu fosaprepitanttia saaneilla aikuispotilailla kliinisissä tutkimuksissa tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen ja joita ei ole raportoitu aprepitanttia saaneilla potilailla (ks. yllä olevat tiedot). Taulukossa esitetyt yleisyysluokat perustuvat aikuisilla tehtyihin tutkimuksiin. Pediatria tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet olivat samalla tasolla tai pienempiä. Joitakin aikuisilla yleisesti havaittuja haittavaikutuksia ei havaittu lainkaan pediatria tutkimuksissa.

tutkimuksissa. Infuusiokohdan reaktioita on raportoitu käytettäessä IVEMENDiä (ks. kohta 4.4).

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000, < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 6: Haittavaikutustaulukko – fosaprepitantti

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Verisuonisto	punoitus, tromboflebiitti (lähinnä infuusiokohdan tromboflebiitti)	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	eryteema	melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	infuusiokohdan eryteema, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan kutina	melko harvinainen
	infuusiokohdan kovettuminen	harvinainen
	välittömät yliherkkyysoireet mukaan lukien punoitus, eryteema, hengenahdistus, anafylaktiset reaktiot/anafylaktinen sokki	tuntematon
Tutkimukset	kohonnut verenpaine	melko harvinainen

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa fosaprepitanttihoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa. Potilaan tilaa on tarkkailtava. Aprepitantin antiemeettisen vaikutuksen vuoksi oksennuttaminen lääkkeiden avulla ei ehkä tehoa.

Aprepitanttiä ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, ATC-koodi: A04AD12.

Fosaprepitantti on aprepitantin aihiolääke, joka laskimoon annettaessa muuttuu nopeasti aprepitantiksi (ks. kohta 5.2). Fosaprepitantin osuutta antiemeettisessä vaikutuksessa ei ole vielä täysin selvitetty, mutta on mahdollista että se vaikuttaa osaltaan heti lääkkeenannon jälkeen. Aprepitantti on selektiivinen antagonistti, jolla on voimakas affiniteetti ihmisen substanssi P:n neurokiniini 1 (NK₁) -reseptoreihin. Fosaprepitantin farmakologisen vaikutuksen katsotaan johtuvan aprepitantista.

Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma aikuisilla

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmissä tehdyssä, kaksoissokkoutetussa, vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa tutkimuksessa IVEMEND 150 mg -valmistetta (n = 1147) verrattiin kolmen päivän

aprepitanttihoito-ohjelmaan (n = 1175). Tutkimukseen osallistuneet aikuispotilaat saivat voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, joka sisälsi sisplatiinia ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$). Fosaprepitanttihoito-ohjelmassa annettiin fosaprepitanttia 150 mg ensimmäisenä päivänä ja ondansetronia 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä, 8 mg toisena päivänä ja 8 mg kaksi kertaa päivässä kolmantena ja neljäntenä päivänä. Aprepitanttihoito-ohjelmassa annettiin aprepitanttia 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg/vrk toisena ja kolmantena päivänä ja ondansetronia 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä ja 8 mg/vrk 2.–4. päivänä. Fosaprepitantin kaltaista plaseboa, aprepitantin kaltaista plaseboa ja deksametasonin kaltaista plaseboa (kolmannen ja neljännen päivän iltana) käytettiin sokkoutuksen säilyttämiseksi (ks. kohta 4.2). Vaikka ondansetronin 32 mg:n annosta laskimoon käytettiin kliinisissä tutkimuksissa, ei tätä annosta enää suositella käytettäväksi. Katso valitun 5-HT₃-antagonistin tuotetiedoista sopiva annostus.

Tehon arviointi perustui seuraaviin yhdistettyihin kriteereihin: täydellinen hoitovaste sekä koko arviointijakson että viivästyneen vaiheen aikana ja ei oksentelua koko arviointijakson aikana. IVEMEND 150 mg osoitettiin yhdenvertaiseksi (non-inferior) kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelman kanssa. Taulukossa 7 on yhteenvedo ensisijaisista ja toissijaisista päätetapahtumista.

Taulukko 7: Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat. Vasteprocentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa — Ensimmäinen solunsalpaajahoitojakso

PÄÄTETAPAHTUMAT*	Fosaprepitanttihoito-ohjelma (n = 1106)** %	Aprepitanttihoito-ohjelma (n = 1134)** %	Ero† (95 % CI)
Täydellinen hoitovaste ‡			
Yhteensä§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Viivästynyt vaihe§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Ei oksentelua			
Yhteensä§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Ensisijainen päätetapahtuma esitetään lihavoituna.

**n: Täydellisen hoitovasteen primaarisessa analyysissä mukana olleiden aikuispotilaiden lukumäärä.

†Ero ja luottamusväli (CI) laskettiin Miettisen ja Nurminen ehdottamaa menetelmää käyttäen ja korjattiin sukupuolen suhteen.

‡Täydellinen hoitovaste = ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä.

§Yhteensä = 0–120 tuntia sisplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

§§Viivästynyt vaihe = 25–120 tuntia sisplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

Satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä tehdyssä, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin ondansetroniin ja deksametasoniin yhdistettyä IVEMEND

150 mg -valmistetta (n = 502) yksinään annettuun ondansetroniin ja deksametasoniin (vertailuhoito) (n = 498) kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneilla aikuispotilailla.

Fosaprepitanttihoito-ohjelmassa annettiin ensimmäisenä päivänä fosaprepitanttia 150 mg ja ondansetronia 8 mg suun kautta kahden annoksen ajan ja deksametasonia 12 mg suun kautta. Toisena ja kolmantena päivänä fosaprepitanttiryhmän potilaat saivat ondansetronin kaltaista plaseboa 12 tunnin välein. Vertailuhoito-ohjelmassa annettiin fosaprepitantin kaltaista plaseboa 150 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä ja ondansetronia 8 mg suun kautta kahden annoksen ajan ja deksametasonia 20 mg suun kautta. Toisena ja kolmantena päivänä vertailuryhmän potilaat saivat 8 mg ondansetronia suun kautta 12 tunnin välein. Fosaprepitantin kaltaista plaseboa ja deksametasonin kaltaista plaseboa (ensimmäisenä päivänä) käytettiin sokkoutuksen säilyttämiseksi.

Fosaprepitantin tehoa arvioitiin taulukossa 8 lueteltujen ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien perusteella ja sen osoitettiin olevan vertailuhoidon tehoa parempi, kun tarkasteltiin täydellistä hoitovastetta viivästyneessä vaiheessa ja koko arviointijakson aikana.

Taulukko 8: Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat. Vasteprocentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa

PÄÄTETAPAHTUMAT*	Fosaprepitanttihoito-ohjelma (n = 502)** %	Vertailuhoito-ohjelma (n = 498)** %	p-arvo
Täydellinen hoitovaste†			
Viivästynyt vaihe‡	78,9	68,5	< 0,001
Täydellinen hoitovaste†			
Yhteensä§	77,1	66,9	< 0,001
Akuutti vaihe§§	93,2	91	0,184

*Ensisijainen päätetapahtuma esitetään lihavoituna.

**n: Hoitoaiepopulaatiossa mukana olleiden aikuispotilaiden lukumäärä.

†Täydellinen hoitovaste = ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä.

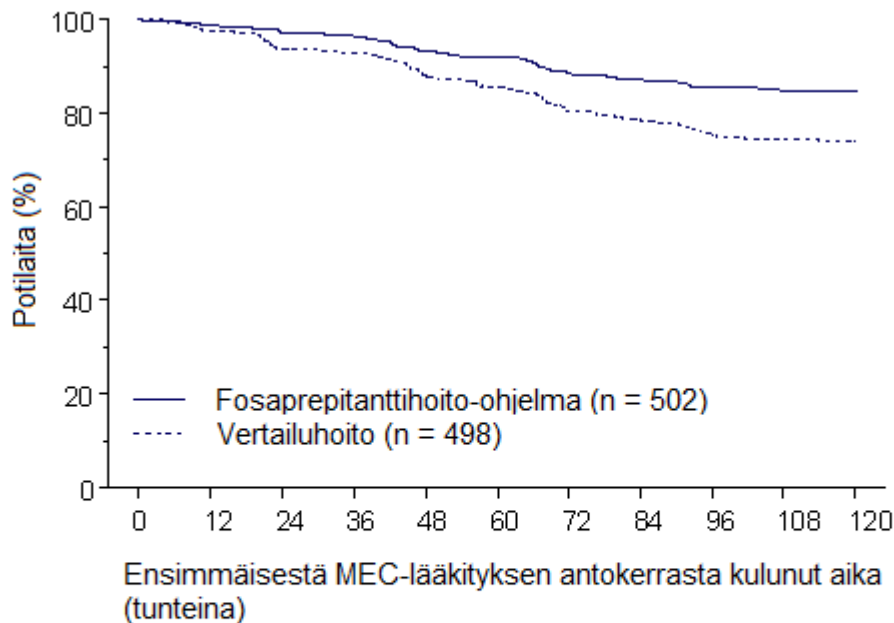
‡Viivästynyt vaihe = 25–120 tuntia solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

§Yhteensä = 0–120 tuntia solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

§§Akuutti = 0–24 tuntia solunsalpaajahoidon alkamisen jälkeen.

Ensimmäisen pahoinvointikohtauksen arvioitu ilmaantumisaikajankohta on kuvattuna Kaplan-Meierin käyrällä kuvassa 1.

Kuva 1: Niiden kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneiden aikuispotilaiden prosentuaalinen osuus ajan funktiona, joilla ei ollut pahoinvointia



Pediatriset potilaat

Kolmessa vaikuttavalla vertailuaineella kontrolloidussa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa 6 kuukauden – 17 vuoden ikäiset pediatriset potilaat saivat joko voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajahoitoa ja kerta-annoksen fosaprepitanttia yhden päivän hoito-ohjelman suositeltuna tai sitä suurempana annoksena (139 potilasta) tai kolmen päivän hoito-ohjelman (199 potilasta) yhdessä ondansetronin ja mahdollisesti myös deksametasonin kanssa.

Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma pediatrisilla potilailla

Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman teho pediatristen potilaiden hoidossa perustuu aikuisilla potilailla todettuun yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman tehoon, jota on kuvattu kohdassa Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma aikuisilla.

Yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman tehon odotetaan olevan pediatrisilla potilailla samanlainen kuin aikuisilla potilailla.

Kolmen päivän fosaprepitanttihoito-ohjelma pediatrisilla potilailla

Kolmen päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman teho pediatristen potilaiden hoidossa perustuu suun kautta annetun kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelman todettuun tehoon pediatrisilla potilailla.

Kolmen päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman tehon odotetaan olevan pediatrisilla potilailla samanlainen kuin suun kautta annetun kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelman teho. EMEND

kapseleiden ja EMEND jauheen oraalisuspensiota varten valmisteyhteenvedoissa on täydelliset kliiniset tiedot suun kautta annettavalla aprepitantilla tehdyistä tutkimuksista.

5.2 Farmakokinetiikka

Fosaprepitantti on aprepitantin aihiolääke, ja laskimoon annettuna se muuttuu nopeasti aprepitantiksi. Fosaprepitantin pitoisuus plasmassa laskee määritysrajan alapuolelle 30 minuutin kuluessa infuusion päättymisestä.

Aprepitantti fosaprepitantti-infuusion jälkeen

Kun 150 mg:n kerta-annos fosaprepitanttia annettiin terveille vapaaehtoisille aikuisille 20 minuutin infuusiona laskimoon, aprepitantin $AUC_{0-\infty}$ -arvon keskiarvo oli 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ja aprepitantin maksimipitoisuuden keskiarvo oli 4.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Jakautuminen

Aprepitantti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Sitoutumisaste on keskimäärin 97 %. Fosaprepitantin 150 mg:n laskimoon annetun kerta-annoksen perusteella arvioitu aprepitantin jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo vakaan tilan aikana ($V_{d_{ss}}$) on ihmisessä noin 82 l.

Biotransformaatio

Fosaprepitantti muuttui nopeasti aprepitantiksi, kun sitä inkuboitiin ihmisen maksakudospreparaateissa *in vitro*. Lisäksi fosaprepitantti muuttui aprepitantiksi nopeasti ja lähes täydellisesti muissa ihmiskudosten, kuten munuaisten, keuhkojen ja ileumin, S9-preparaateissa. Näyttää siis siltä, että fosaprepitantti voi muuttua aprepitantiksi monissa kudoksissa. Ihmisen laskimoon annettu fosaprepitantti muuttui aprepitantiksi nopeasti, 30 minuutin kuluessa infuusion päättymisen jälkeen.

Aprepitantti metaboloituu tehokkaasti. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin [^{14}C]-merkittyä fosaprepitanttia, aprepitantin aihiolääkettä, 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, aprepitantin osuus oli noin 19 % plasmassa tavatusta radioaktiivisuudesta 72 tunnin kuluessa lääkkeenannosta. Tämä osoittaa, että plasmassa oli huomattava määrä metaboliitteja. Ihmisen plasmasta on tunnistettu 12 aprepitantin metaboliittia. Aprepitantti metaboloituu suurelta osin morfoliinirenkkaan ja sen sivuketjujen oksidaation kautta. Nämä metaboliitit ovat vain heikosti aktiivisia. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että aprepitantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymien välityksellä ja mahdollisesti vähäisessä määrin CYP1A2:n ja CYP2C19:n välityksellä.

Kaikkia metaboliitteja, joita tavattiin laskimoon annetun 100 mg:n [^{14}C]-merkityn fosaprepitanttiannoksen jälkeen virtsassa, ulosteessa ja plasmassa, esiintyi myös suun kautta annetun [^{14}C]-merkityn aprepitanttiannoksen jälkeen. Kun 245,3 mg fosaprepitanttidimeglumiinia (vastaa 150 mg fosaprepitanttia) muuttuu aprepitantiksi, vapautuu 23,9 mg fosforihappoa ja 95,3 mg meglumiinia.

Eliminaatio

Aprepitantti ei erity muuttumattomana virtsaan. Metaboliitit erittyvät virtsaan ja sapen kautta ulosteeseen. Kun terveille koehenkilöille annettiin [^{14}C]-merkittyä fosaprepitanttia 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, 57 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 45 % ulosteessa.

Aprepitantti farmakokinetiikka on epälineaarinen koko kliinisellä annosalueella. Aprepitantti terminaalinen puoliintumisaika oli laskimoon annetun fosaprepitantin 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen noin 11 tuntia. Aprepitantti plasmapuhdistuman geometrinen keskiarvo oli laskimoon annetun 150 mg:n fosaprepitanttiannoksen jälkeen noin 73 ml/min.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Maksan vajaatoiminta: Fosaprepitantti metaboloituu useissa maksan ulkopuolisissa kudoksissa, joten maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan fosaprepitantin muuttumiseen aprepitantiksi. Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ei vaikuta aprepitantin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa. Saatavilla

olevien tietojen perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) vaikutuksista aprepitantin farmakokinetiikkaan. Käytettävissä ei ole kliinisiä eikä farmakokineettisiä tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidosta.

Munuaisten vajaatoiminta: Aprepitantia annettiin suun kautta 240 mg kerta-annoksena potilaille, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ($CrCl < 30$ ml/min), ja potilaille, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa aprepitantin kokonaispitoisuuden (sitoutumattoman ja proteiiniin sitoutuneen) $AUC_{0-\infty}$ oli 21 % pienempi ja C_{max} oli 32 % pienempi kuin terveissä tutkittavissa. Hemodialyysihoitoa saavissa munuaistautia sairastavissa potilaissa aprepitantin kokonaispitoisuuden $AUC_{0-\infty}$ oli 42 % pienempi ja C_{max} oli 32 % pienempi. Koska aprepitantin sitoutuminen proteiiniin heikkenee vain vähän munuaisten vajaatoiminnan aikana, munuaisten vajaatoimintaa sairastaneista potilaista mitatun farmakologisesti aktiivisen sitoutumattoman lääkeaineen AUC ei poikennut merkittävästi terveistä tutkittavista mitatuista vastaavista arvoista. Hemodialyysihoito, jota annettiin 4 tai 48 tuntia annoksen jälkeen, ei vaikuttanut merkittävästi aprepitantin farmakokinetiikkaan – dialyysissä tavattiin alle 0,2 % annoksesta.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus.

Pediatriiset potilaat: Taulukossa 9 on kuvattu laskimoon annetun kolmen päivän hoito-ohjelman yhteydessä simuloitu aprepitantin AUC_{0-24h} -arvojen mediaani, huippupitoisuuksien (C_{max}) mediaani plasmassa 1. päivänä ja mediaanipitoisuudet 1. päivän, 2. päivän ja 3. päivän päättyessä pediatriisilla potilailla (ikäjakauma 6 kuukautta – 17 vuotta).

Taulukko 9: Aprepitantin farmakokineettiset parametrit laskimoon annetun 3 päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman yhteydessä pediatriisilla potilailla

Potilaat	Kolmena päivänä laskimoon annetut annokset	AUC_{0-24h} (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12–17-vuotiaat	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2 475	454	424	417
6 - < 12-vuotiaat	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25 901	2 719	518	438	418
2 - < 6-vuotiaat		20 568	2 335	336	248	232
6 kuukauden – < 2 vuoden ikäiset		16 979	1 916	256	179	167

Taulukossa 10 on kuvattu laskimoon annettuun yhden päivän fosaprepitanttihoito-ohjelmaan liittyvä simuloitu aprepitantin AUC_{0-24h} -arvon mediaani, huippupitoisuuksien (C_{max}) mediaani plasmassa 1. päivänä ja mediaanipitoisuudet 1. päivän, 2. päivän ja 3. päivän päättyessä pediatriisilla potilailla (ikäjakauma 6 kuukautta – < 12 vuotta) sekä havaittu AUC_{0-24h} -keskiarvo, huippupitoisuuksien (C_{max}) mediaani plasmassa 1. päivänä ja pitoisuuksien keskiarvo 1. päivän, 2. päivän ja 3. päivän päättyessä pediatriisilla potilailla (ikäjakauma 12–17 vuotta).

Taulukko 10: Aprepitantin farmakokineettiset parametrit laskimoon annetun 1 päivän fosaprepitanttihoito-ohjelman yhteydessä pediatriisilla potilailla

Potilaat	Yhtenä päivänä laskimoon annettu annos	AUC_{0-24h} (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
----------	--	-------------------------	-------------------	------------------	------------------	------------------

12–17-vuotiaat	150 mg	30 400	3 500	735	NR	NR
6 - < 12-vuotiaat	4 mg/kg	35 766	3 637	746	227	69,2
2 - < 6-vuotiaat		28 655	3 150	494	108	23,5
6 kuukauden – < 2 vuoden ikäiset	5 mg/kg	30 484	3 191	522	112	24,4

NR = Ei raportoitu

Aprepitantin populaatiofarmakokineettinen analyysi pediatriasta potilaista (ikäjakauma 6 kuukautta – 17 vuotta) viittaa siihen, ettei sukupuolella tai etnisellä taustalla ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aprepitantin farmakokinetiikkaan.

Pitoisuuden suhde tehoon

Positroniemissiotomografiatutkimuksissa (PET), joissa käytettiin erittäin spesifistä NK₁-reseptorin merkkiainetta, annettiin terveille nuorille miehille laskimoon 150 mg:n kerta-annos fosaprepitanttia (N=8). Tutkimuksessa osoitettiin, että aivojen NK₁-reseptorien sitoutumisaste oli $\geq 100\%$ T_{max}-ajankohtana ja 24 tunnin kuluttua, $\geq 97\%$ 48 tunnin kuluttua ja 41–75 % 120 tunnin kuluttua annoksen antamisesta. Aivojen NK₁-reseptorien sitoutumisaste tässä tutkimuksessa korreloi hyvin plasman aprepitanttipitoisuuksien kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laskimoon annettavaa fosaprepitanttia ja suun kautta annettavaa aprepitanttia koskevat prekliiniset tiedot, jotka perustuvat kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta (myös *in vitro* -testit) sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuutta jyrksijöillä tutkittiin vain suun kautta annetulla aprepitantilla. On kuitenkin syytä ottaa huomioon, että jyrksijöillä, kaniineilla ja apinoilla tehtyjen toksisuustutkimusten, myös lisääntymistoksisuutta koskevien tutkimusten, arvo on vähäinen, koska näissä tutkimuksissa systeeminen fosaprepitantti- ja aprepitanttialtistus oli sama tai jopa pienempi kuin hoitoannosten aikaansaama altistus aikuisilla ihmisillä. Turvallisuusfarmakologiaa ja toistetun altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittämissä tutkimuksissa koirilla fosaprepitantin C_{max}-arvo oli enintään kolme kertaa ja aprepitantin AUC-arvo 40 kertaa suurempi kuin kliiniset arvot.

Nuorilla koirilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa annettiin fosaprepitanttia syntymän jälkeen päivästä 14 päivään 42 saakka, havaittiin uroksilla kivesten painon ja Leydigin solujen pienenemistä annoksella 6 mg/kg/vrk ja naarailta kohdun painon suurenemista, kohdun ja kohdunkaulan hypertrofiaa ja emätinkudosten turvotusta annoksesta 4 mg/kg/vrk lähtien. Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa aprepitantin anto syntymän jälkeen päivästä 10 päivään 63 saakka aiheutti varhaisempaa emättimen avautumista naarailta annoksesta 250 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen ja viivästyntä esinahan separaatiota uroksilla annoksesta 10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen. Hoitoon liittyviä vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen tai alkioiden/sikiöiden selviytymiseen ei ollut eikä lisääntymiselimissä todettu patologisia muutoksia. Kliinisesti merkitykselliselle aprepitanttialtistukselle ei ollut asetettu marginaaleja. Lyhytkestoisen hoidon yhteydessä katsotaan, että nämä löydökset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä.

Ei-kaupallisina formulaatioina annettu fosaprepitantti aiheutti koe-eläimille verisuoniin kohdistuvia toksisia vaikutuksia ja hemolyyysiä pitoisuuden ollessa alle 1 mg/ml tai suurempi, formulaatiosta riippuen. Ei-kaupalliset formulaatiot aiheuttivat myös ihmisen pestyissä verisoluihin hemolyyysiin viittaavia merkkejä, kun fosaprepitanttipitoisuus oli 2,3 mg/ml tai suurempi, vaikka ihmisen kokoverellä tehdyissä testeissä tulos oli negatiivinen. Kaupallista formulaatiota käytettäessä hemolyyysiä ei havaittu ihmisen kokoveressä eikä pestyissä ihmisen punasoluissa, kun fosaprepitanttipitoisuus oli enintään 1 mg/ml.

Fosaprepitanti aiheutti alkuvaiheessa ohimenevän paikallisen akuutin tulehduksen, kun sitä annettiin kaniineille laskimon viereen, ihon alle ja lihakseen. Seurantajakson päättyessä (kahdeksantena päivänä annoksen jälkeen) laskimon viereen ja lihakseen annetun annoksen jälkeen havaittiin enintään vähäistä paikallista subakuuttia tulehdusta ja lihakseen annetun annoksen jälkeen lisäksi enintään kohtalaista fokaalista lihasten degeneraatiota/nekroosia ja lihasten regeneraatiota.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti (E386)

Polysorbaatti 80 (E433)

Vedetön laktoosi

Natriumhydroksidi (E524) (pH:n säätöön) ja/tai

Laimea kloorivetyhappo (E507) (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

IVEMEND ei ole yhteensopiva kaksiarvoisia kationeja (esim. Ca^{2+} , Mg^{2+}) sisältävien liuosten kanssa, jollaisia ovat esimerkiksi Hartmanin liuos ja laktaattia sisältävä Ringerin liuos. Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Kun infuusiokuiva-aine on liuotettu ja laimennettu, kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä lääkevalmiste tulee käyttää heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, ja normaalisti ne saavat olla enintään 24 tuntia 2–8 °C:ssa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Liuotetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

10 ml:n lasinen injektio pullo (tyypin I kirkasta lasia), jossa klooributyyli- tai bromobutyylikumitulppa ja alumiinisuljin, jossa harmaa muovinen repäisykorkki.

Pakkauskoot: 1 tai 10 injektio pulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

IVEMEND on liuotettava ja laimennettava ennen annostelua.

IVEMEND 150 mg -vahvuuden valmistaminen laskimoon antoa varten:

1. Lisää 5 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta injektiopulloon. Suuntaa natriumkloridi-injektionesteliuos injektiopullon seinämään, jotta pulloon ei muodostu vaahtoa. Pyörittele pulloa varovasti. Älä ravista äläkä suihkuta natriumkloridi-injektionesteliuosta voimakkaasti injektiopulloon.
2. Valmista infuusiopussi, jossa on **145 ml** 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta (esim. poistamalla 105 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta infuusiopussista, jossa on 250 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta).
3. Vedä injektiopullon sisältö kokonaan ruiskuun ja siirrä se infuusiopussiin, jossa on 145 ml 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteliuosta, minkä jälkeen **liuoksen kokonaistilavuus on 150 ml ja lopullinen pitoisuus 1 mg/ml**. Käännä pussi varovasti ylösalaisin 2–3 kertaa.
4. Määritä tästä käyttövalmiiksi saatetusta infuusiopussista potilaalle annettava määrä suositellun annoksen perusteella (ks. kohta 4.2).

Aikuiset

Käyttövalmiiksi saatetun infuusiopussin koko sisältö (150 ml) annetaan potilaalle.

Pediatriset potilaat

12 vuotta täyttäneille potilaille annettava tilavuus lasketaan seuraavasti:

- Annettava tilavuus (ml) on sama kuin suositeltu annos (mg)

6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille potilaille annettava tilavuus lasketaan seuraavasti:

- Annettava tilavuus (ml) = suositeltu annos (mg/kg) x paino (kg)
 - **Huom: Enimmäisannoksia ei saa ylittää (ks. kohta 4.2).**

5. Jos laskettu tilavuus on alle 150 ml, se voidaan tarvittaessa siirtää sopivan kokoiseen pussiin tai ruiskuun ennen kuin se annetaan infuusiona.

Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos on ulkonäöltään samanlaista kuin liuotin.

Liuotettu ja laimennettu lääkevalmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen annostelua hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi.

Jäljelle jäänyt liuos ja jätemateriaali on hävitettävä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkevalmistetta ei saa liuottaa eikä sekoittaa sellaisiin liuoksiin, joiden fysikaalista ja kemiallista yhteensopivuutta ei ole varmistettu (ks. kohta 6.2).

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. tammikuuta 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. marraskuuta 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.9.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.