

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 125 mg твърди капсули

EMEND 80 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула от 125 mg съдържа 125 mg апрепитант (aprepitant). Всяка капсула от 80 mg съдържа 80 mg апрепитант.

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа 125 mg захароза (в капсулата от 125 mg)

Помощно вещество с известно действие

Всяка капсула съдържа 80 mg захароза (в капсулата от 80 mg)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Капсулите от 125 mg са непрозрачни, с бяло тяло и розово капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото "462" и "125 mg". Капсулите от 80 mg са непрозрачни, с бяло тяло и капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото "461" и "80 mg".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Предотвратяване на гадене и повръщане, свързани със силно и умерено еметогенна химиотерапия при карцином при възрастни и юноши на възраст над 12 години.

EMEND 80 mg/125 mg се дава като част от комбинирано лечение (вж точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

EMEND се прилага в продължение на 3 дни като част от схема, която включва кортикостероид и 5-HT₃ антагонист. Препоръчителната доза е 125 mg перорално един път дневно един час преди химиотерапия в Ден 1 и 80 mg перорално един път дневно в Ден 2 и 3 сутрин.

Представените по-долу схеми се препоръчват при възрастни за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с еметогенна химиотерапия при карцином:

Силно еметогенна химиотерапевтична схема

| | Ден 1 | Ден 2 | Ден 3 | Ден 4 |
|-------------------------------|---|-----------------|-----------------|----------------|
| EMEND | 125 mg перорално | 80 mg перорално | 80 mg перорално | не се прилага |
| Дексаметазон | 12 mg перорално | 8 mg перорално | 8 mg перорално | 8 mg перорално |
| 5-НТ ₃ антагонисти | Стандартни дози 5-НТ ₃ антагонисти. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ ₃ антагонист вижте продуктовата информация | не се прилага | не се прилага | не се прилага |

Дексаметазон трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапията в Ден 1 и сутринта в Ден 2 до 4. Дозата дексаметазон трябва да е съобразена с взаимодействията на активното вещество.

Умерено еметогенна химиотерапевтична схема

| | Ден 1 | Ден 2 | Ден 3 |
|-------------------------------|---|-----------------|-----------------|
| EMEND | 125 mg перорално | 80 mg перорално | 80 mg перорално |
| Дексаметазон | 12 mg перорално | не се прилага | не се прилага |
| 5-НТ ₃ антагонисти | Стандартни дози 5-НТ ₃ антагонисти. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ ₃ антагонист вижте продуктовата информация | не се прилага | не се прилага |

Дексаметазон трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапията в Ден 1. Дозата дексаметазон трябва да е съобразена с взаимодействията на активното вещество.

Педиатрична популация

Юноши (на възраст от 12 до 17 години)

EMEND се прилага в продължение на 3 дни като част от схема, която включва 5-НТ₃ антагонист. Препоръчителната доза EMEND капсули е 125 mg перорално в Ден 1 и 80 mg перорално в Ден 2 и 3. EMEND се прилага перорално, един час преди химиотерапия в Ден 1, 2 и 3. Ако не се провежда химиотерапия на Ден 2 и 3, EMEND трябва да се приема сутрин. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ₃ антагонист вижте кратката характеристика на продукта (КХП). Ако се приложи кортикостероид, например дексаметазон, едновременно с EMEND, дозата на кортикостероида трябва да бъде намалена приблизително с 50 % от обичайната доза (вж. точки 4.5 и 5.1).

Безопасността и ефикасността на капсулите от 80 mg и 125 mg не са доказани при деца на възраст под 12 години. Липсват данни. Вижте КХП на праха за перорална суспензия за подходящо дозиране при новородени, кърмачета, и деца на възраст от 6 месеца до под 12 години.

Общи

Данните за ефикасност при комбиниране с други кортикостероиди и 5-НТ₃ антагонисти са ограничени. За допълнителна информация относно едновременното приложение с кортикостероиди вижте точка 4.5. Моля, прочетете КХП на съответните 5-НТ₃ антагонисти.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Пол

Не се налага коригиране на дозата в зависимост от пола (вж. точка 5.2.)

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с терминално бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежко чернодробно увреждане няма данни. Апрепитант трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Твърдата капсула трябва да се поглъща цяла.
EMEND може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с пимозид, терфенадин, астемизол или цисаприд (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане

Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежка форма на чернодробно увреждане няма данни. EMEND трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж точка 5.2).

СYP3A4 взаимодействия

EMEND трябва да се прилага внимателно при пациенти, получаващи едновременно перорално прилагани активни вещества, които се метаболизират основно чрез СYP3A4 и с ограничен терапевтичен обхват, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, евролимус, алфетанил, диерготамин, ерготамин, фентанил и хинидин (вж. точка 4.5). Освен това, съпътстващо лечение с иринотекан или алкалоиди, производни на моравото рогче трябва да се провежда особено внимателно, тъй като комбинацията може да доведе до повишена токсичност.

Едновременно приложение с варфарин (СYP2C9 субстрат)

При пациенти на продължително лечение с варфарин, международното нормализирано отношение (International Normalised Ratio, INR) би следвало да бъде мониторирано непрекъснато по време на лечение с EMEND и 14 дни след всяка 3-дневна схема с EMEND (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с хормонални контрацептиви

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде намалена по време и до 28 дни след приложение на EMEND. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

EMEND капсули съдържат захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на фруктозна

непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Апрепитант (125 mg/80 mg) е субстрат, умерен инхибитор и индуктор на CYP3A4. Апрепитант е също индуктор на CYP2C9. По време на лечение с EMEND, CYP3A4 се потиска. След края на лечението, EMEND причинява преходно слабо индуциране на CYP2C9, CYP3A4 и глюкурониране. При апрепитант не се наблюдава взаимодействие с транспортера P-гликопротеин, което се доказва от липсата на взаимодействие на апрепитант с дигоксин.

Ефект на апрепитант върху фармакокинетиката на други активни вещества

CYP3A4 инхибиране

Като умерен инхибитор на CYP3A4, апрепитант (125 mg/80 mg) може да повиши плазмените концентрации на перорално, едновременно прилагани активни вещества, които се метаболизират се чрез CYP3A4. Общата експозиция на перорално прилагани субстрати на CYP3A4 може да се увеличи приблизително 3 пъти по време на 3-дневно лечение с EMEND; очаква се ефектът на апрепитант върху плазмените концентрации на интравенозно прилагани субстрати на CYP3A4 да е по-слаб. EMEND не трябва да се използва едновременно с пимозидин, терфенадин, астемизол или цисаприд (вж. точка 4.3). Потискането на CYP3A4 от апрепитант може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на тези активни вещества, които могат да причинят сериозни или животозастрашаващи реакции. Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане на EMEND и перорално приложени активни вещества, които се метаболизират главно през CYP3A4 и с ограничен терапевтичен обхват, като циклоспорин, такролимус, сиголимус, евролимус, алфентанил, диерготамине, ерготамине, фентанил и гуидин (вж. точка 4.4).

Кортикостероиди

Дексаметазон: Обичайната перорална доза дексаметазон трябва да се понижи с приблизително 50 % при едновременното приложение със схема с EMEND 125 mg/80 mg. Дозата дексаметазон при клинични изпитвания с индуцирани от химиотерапия гадене (CINV) и повръщане е избрана като се имат предвид взаимодействията на активното вещество (вижте точка 4.2). EMEND, прилаган в схема по 125 mg с дексаметазон, прилаган едновременно перорално в доза 20 mg в Ден 1, и EMEND, прилаган като 80 mg/ден с дексаметазон, прилаган едновременно перорално 8 mg в Ден 2 до 5, увеличава AUC на дексаметазон, субстрат на CYP3A4, 2.2 пъти в Ден 1 и 5.

Метилпреднизолон: Обичайната интравенозно прилагана доза метилпреднизолон трябва да бъде намалена приблизително с 25 %, а обичайната перорална доза метилпреднизолон трябва да бъде намалена приблизително с 50 % при едновременно приложение със схема с EMEND 125 mg/80 mg. EMEND, прилаган в схема в по 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, увеличава AUC на метилпреднизолон, субстрат на CYP3A4, 1,3 пъти в Ден 1 и 2,5 пъти в Ден 3, когато метилпреднизолон се прилага едновременно интравенозно като 125 mg в Ден 1 и перорално като 40 mg в Ден 2 и 3.

При продължително лечение с метилпреднизолон, AUC на метилпреднизолон може да намалее в по-късен момент в рамките на 2 седмици след започване на доза EMEND поради индуциращия ефект на апрепитант върху CYP3A4. Може да се очаква този ефект да бъде по-изразен при перорално прилаган метилпреднизолон.

Химиотерапевтични лекарствени продукти

При фармакокинетични проучвания EMEND, прилаган като схема по 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, не повлиява фармакокинетиката на доцетаксел, прилаган интравенозно в Ден 1, или на винорелбин, прилаган интравенозно в Ден 1 или Ден 8. Тъй като ефектът на

EMEND върху фармакокинетиката на перорално прилагани субстрати на CYP3A4 е по-голям от ефекта на EMEND върху фармакокинетиката на интравенозно прилагани субстрати на CYP3A4, не може да се изключи взаимодействие при перорално прилагани химиотерапевтични лекарствени продукти, метаболизиращи основно или частично чрез CYP3A4 (напр. етопозид, винорелбин). Препоръчва се повишено внимание и може да е уместно допълнително наблюдение при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, метаболизиращи основно или частично чрез CYP3A4 (вж. точка 4.4). Постмаркетингови събития, свързани с невротоксичност, се съобщават като възможна нежелана реакция към ифосфамид, след едновременно приложение на апрепитант и ифосфамид.

Имуносупресори

По време на 3-дневния CINV режим се очаква преходно умерено повишаване, последвано от слабо понижаване в експозицията на имуносупресорното метаболизираще на CYP3A4 (т.е. циклоспорин, такролимус, евролимус и сиролимус). Предвид кратката продължителност на 3-дневната схема и с ограничени време-зависими промени в експозицията, не се препоръчва намаляване на дозата на имуносупресорите по време на 3-дневното едновременно приложение с EMEND.

Мидазолам

Потенциалните ефекти на повишените плазмени концентрации на мидазолам или други бензодиазепини, метаболизиращи чрез CYP3A4 (алпразолам, триазолам), би следвало да се вземат предвид, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND увеличава AUC на мидазолам, чувствителен CYP3A4 субстрат, 2,3 пъти в Ден 1 и 3,3 пъти в Ден 5, когато едновременно се приложи с единична доза перорален мидазолам 2 mg в Ден 1 и 5 от схема с EMEND 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Дни 2 до 5.

При друго проучване с интравенозно приложение на мидазолам, EMEND се прилага като 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, а мидазолам 2 mg се прилага интравенозно преди прилагането на 3-дневна схема с EMEND и в Дни 4, 8 и 15. EMEND увеличава AUC на мидазолам 25 % в Ден 4 и намалява AUC на мидазолам 19 % в Ден 8 и 4 % в Ден 15. Тези ефекти не се считат за клинично значими.

При трето проучване с интравенозно и перорално прилаган мидазолам, EMEND се прилага като 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Дни 2 и 3, заедно с ондансетрон 32 mg в Ден 1, дексаметазон 12 mg в Ден 1 и 8 mg в Дни 2-4. Тази комбинация (т.е. EMEND, ондансетрон и дексаметазон) намалява AUC на пероралния мидазолам 16 % в Ден 6, 9 % в Ден 8, 7 % в Ден 15 и 17 % в Ден 22. Тези ефекти не се считат за клинично значими.

Завършено е и четвърто изпитване с интравенозно прилаган мидазолам и EMEND.

Интравенозен мидазолам 2 mg се прилага 1 час след перорално приложение на единична доза EMEND 125 mg. Плазмената AUC на мидазолам се увеличава с 1,5 пъти. Този ефект не се счита за клинично значим.

Индукция

Като слаб индуктор на CYP2C9, CYP3A4 и глюкуронирането, апрепитант може да понижи плазмените концентрации на субстрати, елиминирани по тези пътища, в рамките на две седмици след започване на лечението. Този ефект може да се прояви само след края на 3-дневна схема с EMEND. За субстрати на CYP2C9 и CYP3A4, индукцията е преходна, с максимален ефект достиган 3-5 дни след края на 3-дневното лечение с EMEND. Ефектът се задържа няколко дни, след което бавно отслабва и е клинично незначим след две седмици от спирането на лечението с EMEND. Лека индукция на глюкуронирането се наблюдава и при прилагане на 80 mg перорален апрепитант в продължение на 7 дни. Няма данни за ефектите върху CYP2C8 и CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при приложение през същия период от време на варфарин, аценокумарол, толбутамид, фенитоин или други лекарствени продукти, за които е

известно, че се метаболизира чрез CYP2C9.

Варфарин

При пациенти на продължително лечение с варфарин, протромбиновото време (INR) би следвало да се проследява стриктно при лечение с EMEND и 2 седмици след всяка 3-дневна схема на лечение с EMEND за индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане (вж. точка 4.4). Когато на здрави индивиди, които са стабилизирани на продължително лечение с варфарин, се приложи единична доза 125 mg EMEND в Ден 1, последвана от 80 mg/ден в Ден 2 и 3, няма ефект на EMEND върху плазмената AUC на R(+) или S(-) варфарин, определени в Ден 3; в същото време има 34 % понижение в най-ниската концентрация на S(-) варфарин (субстрат на CYP2C9), съпроводено с 14 % понижение на INR 5 дни след края на лечението с EMEND.

Толбутамид

EMEND, прилаган в доза 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, намалява AUC на толбутамид (субстрат на CYP2C9) с 23 % в Ден 4, 28 % в Ден 8 и 15 % в Ден 15, когато единична доза толбутамид от 500 mg се приложи перорално преди прилагането на 3-дневна схема с EMEND и в Ден 4, 8 и 15.

Хормонални контрацептиви

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена по време и до 28 дни след приложение на EMEND. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи на контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND.

При клинично проучване единична доза перорален контрацептив, съдържащ етинил естрадиол и норетиндрон, се прилага в Ден 1 до 21 с EMEND, прилаган като схема по 125 mg в Ден 8 и 80 mg/ден в Ден 9 и 10, с ондансетрон 32 mg интравенозно в Ден 8 и перорален дексаметазон, прилаган като 12 mg в Ден 8, и 8 mg/ден в Ден 9, 10 и 11. През периода между Ден 9 и 21 на това проучване има понижение до 64 % в междинните концентрации на етинил естрадиол и понижение до 60 % в междинните концентрации на норетиндрон.

5-HT₃ антагонисти

При клинични проучвания за взаимодействие апрепитант не показва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ондансетрон, гранисетрон или хидродоласетрон (активният метаболит на доласетрон).

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на апрепитант

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които потискат CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазен инхибитор) трябва да става внимателно, тъй като се очаква комбинирането да доведе до неколккратно повишение на плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които силно индуцират CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал), трябва да се избягва, тъй като комбинацията води до понижени плазмени концентрации на апрепитант, което може да доведе до по-ниска ефикасност на EMEND. Едновременното приложение на EMEND и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

Кетоконазол

Когато единична доза от 125 mg EMEND се прилага в Ден 5 от 10-дневна схема с 400 mg/ден кетоконазол, силен CYP3A4 инхибитор, AUC на апрепитант се увеличава приблизително 5 пъти, а средният терминален полуживот на апрепитант се удължава приблизително 3 пъти.

Рифампицин

Когато единична доза от 375 mg апрепитант се приложи в Ден 9 от 14-дневна схема с 600 mg/ден рифампицин, силен CYP3A4 индуктор, се понижава AUC на апрепитант с 91 %, а

средният терминален полуживот с 68 %.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са проведени само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

По време на и 28 дни след приложението на EMEND, ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена. По време на лечението с EMEND и 2 месеца след приема на последната доза трябва да се използват алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.5).

Бременност

Няма клинични данни за експозиция на апрепитант при бременни. Потенциалът на апрепитант за репродуктивна токсичност не е напълно определен, тъй като при проучвания при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора след дози от 125 mg/80 mg. Тези проучвания не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вж. точка 5.3). Потенциалните ефекти на промените в неврокининовата регулация върху репродукцията не са известни. EMEND не трябва да се използва по време на бременност, ако това не е категорично необходимо.

Кърмене

Апрепитант се екскретира в млякото при пълнолактация. Не е известно дали апрепитант се екскретира в кърмата при хора; поради това при лечение с EMEND не се препоръчва кърмене.

Фертилитет

Потенциалът на апрепитант за въздействие върху фертилитета не е напълно определен, защото при проучванията при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора. Тези проучвания върху фертилитета не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на поведението при чифтосване, фертилитета, ембрионалното/феталното развитие или броя и подвижността на сперматозоидите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

EMEND може да повлияе незначително способността за шофиране, колоездене и работа с машини. След приложение на EMEND може да се появят замаяване и умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на апрепитант е оценен при близо 6 500 възрастни в повече от 50 проучвания и 184 деца и юноши в две основни педиатрични клинични изпитвания.

Най-често съобщаваните нежелани реакции, с по-висока честота при възрастни, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при стандартно лечение, при пациенти на силно еметогенна химиотерапия (СЕХ), са: хълцане (4,6 % срещу 2,9 %), повишени стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) (2,8 % срещу 1,1 %), запек (2,4 % срещу 2,0 %), главоболие (2,2 % срещу 1,8 %) и намален апетит (2,0 % срещу 0,5 %). Най-често наблюдаваната нежелана реакция, по-често срещана при пациенти, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при стандартно лечение, при пациенти на умерено еметогенна химиотерапия (УЕХ), е умора (1,4 % срещу 0,9 %).

Най-често съобщаваните нежелани реакции, с по-висока честота при педиатрични пациенти, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при тези на контролна схема, получили еметогенна

химиотерапия при карцином са: хълцане (3,3 % срещу 0,0 %) и зачервяване (1,1 % срещу 0,0 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелан реакции са наблюдавани при сборен анализ на СЕХ и УЕХ проучвания с висока честота при адрепитант, отколкото при стандартно лечение при възрастни или педиатрични пациенти, или при постмаркетингова употреба. Категориите за честота, представени в таблицата, се базират на проучвания при възрастни; честотите, наблюдавани в педиатричните проучвания, са сходни или по-ниски, освен ако не са представени в таблицата. Някои по-редки нежелани реакции при възрастната популация не са наблюдавани в педиатричните проучвания.

Честотата на реакциите се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органен клас | Нежелана лекарствена реакция | Честота |
|--|---|----------------------|
| Инфекции и инфестации | кандидоза, стафилококова инфекция | редки |
| Нурешения на кръвта и лимфната система | фебрилна неутропения, анемия | нечести |
| Нарушения на имунната система | реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции | с неизвестна честота |
| Нарушения на метаболизма и храненето | намален апетит | чести |
| | полидипсия | редки |
| Психични нарушения | тревожност | нечести |
| | дезориентация, еуфорично настроение | редки |
| Нарушения на нервната система | главоболие | чести |
| | замайване, сънливост | нечести |
| | когнитивни нарушения, летаргия, дисгеузия | редки |
| Нарушения на очите | конюнктивит | редки |
| Нарушения на ухото и лабиринта | тинитус | редки |
| Сърдечни нарушения | палпитации | нечести |
| | брадикардия, сърдечно-съдово нарушение | редки |
| Съдови нарушения | горещи вълни/ зачервяване | нечести |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | хълцане | чести |
| | орофарингеална болка, кихане, кашлица, постназална секреция, дразнене в гърлото | редки |
| Стомашно-чревни нарушения | запек, диспепсия | чести |
| | оригване, гадене [†] , повръщане [†] , гастроезофагеална рефлуксна болест, коремна болка, сухота в устата, подуване на корема | нечести |
| | перфорация на дуоденална язва, стоматит, раздуване на корема, твърди изпражнения, неутропеничен колит | редки |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | обрив, акне | нечести |
| | светочувствителни реакции, хиперхидроза, себорея, кожна лезия, сърбящ обрив, синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза | редки |
| | сърбеж, уртикария | с неизвестна честота |

| Системо-органен клас | Нежелана лекарствена реакция | Честота |
|---|--|---------|
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | мускулна слабост, мускулни спазми | редки |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | дизурия | нечести |
| | полакиурия | редки |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | умора | чести |
| | астения, общо неразположение | нечести |
| | оток, дискомфорт в гърдите, нарушение в походката | редки |
| Изследвания | повишена ALT | чести |
| | повишена AST, повишена алкална фосфатаза в кръвта | нечести |
| | наличие на червени кръвни клетки в урината, понижен натрий в кръвта, понижено тегло, понижен брой неутрофили, наличие на глюкоза в урината, повишено отделяне на урина | редки |

Гадене и повръщане са параметри на ефикасност през първите 5 дни след прилагане на химиотерапия и се съобщават като нежелани реакции само след това.

Описание на избрани нежелани реакции

Профилите на нежеланите реакции при възрастни в Multiple-Cycle разширение на СЕХ и УЕХ изпитванията до 6 допълнителни цикъла химиотерапия са като цяло подобни на наблюдаваните в Цикъл 1.

В едно допълнително активно контролирано клинично проучване при 1 169 възрастни пациенти, получаващи апрепитант и СЕХ, профилът на нежеланите реакции като цяло е сходен с този, наблюдаван при другите изпитвания с апрепитант и СЕХ.

Не-CINV проучвания

Допълнителни нежелани реакции се наблюдават при възрастни пациенти, лекувани с единична доза от 40 mg апрепитант за постоперативно гадене и повръщане (ПОГП) с по-висока честота от тази при ондансетрон: болка в горната част на корема, абнормни коремни шумове, запек*, дизартрия, задух, хипоестезия, безсъние, миоза, гадене, сетивни смущения, стомашен дискомфорт, субилеус*, намалена зрителна острота, хрипове.

*Съобщени са при пациенти, приемащи по-висока доза апрепитант.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, приложението на EMEND трябва да се преустанови и да се осигурят общо поддържащо лечение и наблюдение. Поради антиеметичното действие на апрепитант, повръщането, предизвикано от лекарствения продукт, може да се окаже неефикасно.

Апрепитант не може да се отстрани с хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметични средства и средства против гадене, АТС код: A04AD12

Апрепитант е селективен антагонист с висок афинитет към човешките P неврокинин 1 (NK₁) рецептори.

3-дневна схема на апрепитант при възрастни

При 2 рандомизирани, двойно-слепи проучвания с общо 1 094 възрастни пациенти на химиотерапия включваща цисплатин $\geq 70 \text{ mg/m}^2$, апрепитант в комбинация със схема на ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартна схема (плацебо плюс ондансетрон 32 mg интравенозно прилаган в Ден 1 плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1 и 8 mg перорално два пъти дневно в Дни 2 и 4). Въпреки че е използвана в клинични изпитвания, ондансетрон 32 mg интравенозна доза не се препоръчва вече. За подходящото дозиране на избрания 5-HT₃ антагонист вижте продуктовата информация.

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно по време на Цикъл 1. Резултатите се оценяват за всяко отделно проучване и за двете проучвания заедно.

Обобщение на основните резултати от комбинирания анализ е представено в Таблица 1.

Таблица 1

Процент възрастни пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които се повлияват от лечението, по лекувана група и фаза — Цикъл 1

| СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ | Схема | Стандартно лечение | Разлики* | |
|---|---|---------------------------|----------|--------------|
| | с апрепитант (N=521) [†] % | (N=524) [†] % | % | (95 % CI) |
| Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 67,7 | 47,8 | 19,9 | (14,0, 25,8) |
| 0-24 часа | 86,0 | 73,2 | 12,7 | (7,9, 17,6) |
| 25-120 часа | 71,5 | 51,2 | 20,3 | (14,5, 26,1) |
| ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ | | | | |
| Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 71,9 | 49,7 | 22,2 | (16,4, 28,0) |
| 0-24 часа | 86,8 | 74,0 | 12,7 | (8,0, 17,5) |
| 25-120 часа | 76,2 | 53,5 | 22,6 | (17,0, 28,2) |
| Без значимо гадене (максимална стойност за VAS < 25 mm по скала от 0-100 mm) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 72,1 | 64,9 | 7,2 | (1,6, 12,8) |
| 25-120 часа | 74,0 | 66,9 | 7,1 | (1,5, 12,6) |

* Доверителните интервали се изчисляват без коригиране спрямо пол и съпътстващо лечение, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

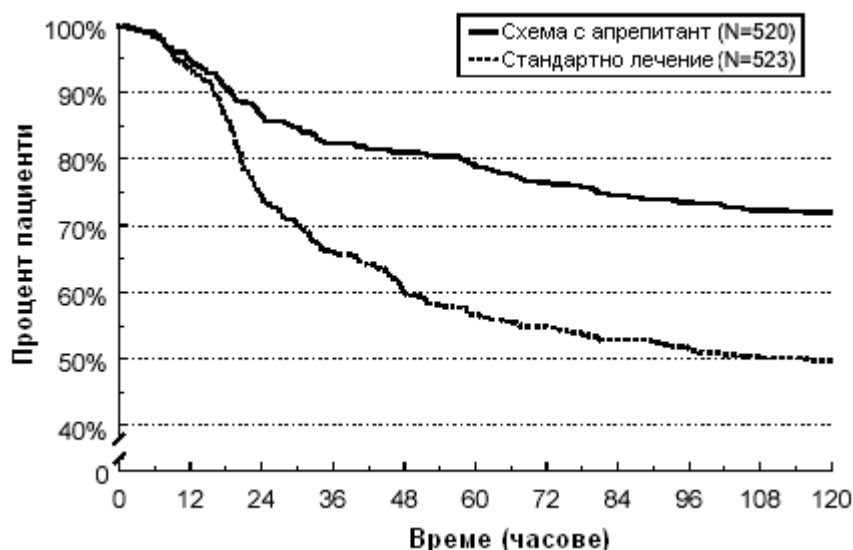
[†] При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и анализа на късната фаза; при един пациент на стандартно лечение има данни за късната фаза и е изключен от общия анализ и от анализа на острата фаза.

Очакваното време до първо повръщане в комбинирания анализ е изобразено графично по

Kaplan-Meier на Фигура 1.

Фигура 1

Процент възрастни пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които не са повръщали през дадения период – Цикъл 1



Статистически значими разлики в ефикасността се наблюдават при всяко от двете отделни изпитвания.

При същите две клинични изпитвания 851 възрастни пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 5 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата с апрепитант се запазва през всички цикли.

При рандомизирано, двойносляпо изпитване с общо 866 възрастни пациенти (864 жени, 2 мъже), получавали химиотерапия, включваща циклофосфамид 750-1500 mg/m² или циклофосфамид 500-1500 mg/m² и доксорубицин (≤ 60 mg/m²) или епирубицин (≤ 100 mg/m²), апрепитант в комбинация със схема ондансетрон/ дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартно лечение (плацебо плюс ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно през Цикъл 1.

Обобщение на основните резултати от това проучване е показано в Таблица 2.

Таблица 2

Процент възрастни пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза — Цикъл 1 умерено еметогенна химиотерапия

| СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ | Схема с апрепитант (N = 433) [†] % | Стандартно лечение (N = 424) % | Разлики* % | (95 % CI) |
|---|--|-----------------------------------|---------------|--------------|
| Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 50,8 | 42,5 | 8,3 | (1,6, 15,0) |
| 0-24 часа | 75,7 | 69,0 | 6,7 | (0,7, 12,7) |
| 25-120 часа | 55,4 | 49,1 | 6,3 | (-0,4, 13,0) |
| ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ | | | | |
| Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използвано на облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 75,7 | 58,7 | 17,0 | (10,8, 23,2) |
| 0-24 часа | 87,5 | 77,3 | 10,2 | (5,1, 15,3) |
| 25-120 часа | 80,8 | 69,1 | 11,7 | (5,9, 17,5) |
| Без значимо гадене (максимална стойност за VAS < 25 mm по скала от 0-100 mm) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 60,9 | 55,7 | 5,3 | (-1,3, 11,9) |
| 0-24 часа | 79,5 | 78,3 | 1,3 | (-4,2, 6,8) |
| 25-120 часа | 65,3 | 61,5 | 3,9 | (-2,6, 10,3) |

* Доверителните интервали се изчислявани без коригиране спрямо възраст (< 55 години, ≥ 55 години) и проучвана група, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

[†] При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и анализа на късната фаза.

При същото клинично изпитване 744 възрастни пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 3 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата с апрепитант се запазва през всички цикли.

Във второ многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, с паралелни групи клинично изпитване схемата с апрепитант се съпоставя със стандартна терапия при 848 възрастни пациенти (652 жени, 196 мъже) на химиотерапия по схема, включваща всяка интравенозна доза оксалиплатин, карбоплатин, епирубицин, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, даунорубицин, доксорубицин, циклофосфамид интравенозно (<1 500 mg/m²); или цитарабин интравенозно (>1 g/m²). Пациентите, получаващи апрепитант по схема, са на химиотерапия за множество видове тумори, включително 52 % с рак на гърдата, 21 % с рак на стомашно-чревния тракт, включително рак на дебелото черво, 13 % с рак на белия дроб и 6 % с гинекологичен рак. Схемата с апрепитант, в комбинация със схемата с ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2), се сравнява със стандартно лечение (плацебо в комбинация с ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на всеки 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следните първична и ключова вторична крайна точка: без повръщане през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия), оценка на безопасността и поносимостта на апрепитант по схема при гадене и повръщане, свързани с химиотерапия (CINV) и цялостно повлияване (определено като липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия). Освен това липса на значимо гадене през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия) се оценява като експлораторна крайна точка, а в острите и късни фази като *post-hoc* анализ.

Обобщение на основните резултати от това проучване е показано в Таблица 3.

Таблица 3
Процент възрастни пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза за изпитване 2–
Цикъл 1
Умерено еметогенна химиотерапия

| | Схема с апрепитант (N= 425) % | Стандартно лечение (N= 406) % | | Разлики* (95 % CI) |
|---|--|--|------|-----------------------|
| Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 68,7 | 56,3 | 12,4 | (5,9, 18,9) |
| 0-24 часа | 89,2 | 80,3 | 8,9 | (4,0, 13,8) |
| 25-120 часа | 70,8 | 60,9 | 9,9 | (3,5, 16,3) |
| Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 76,2 | 62,1 | 14,1 | (7,9, 20,3) |
| 0-24 часа | 92,0 | 83,7 | 8,3 | (3,9, 12,7) |
| 25-120 часа | 77,9 | 66,8 | 11,1 | (5,1, 17,1) |
| Без значимо гадене (максимална стойност на VAS < 25 mm по скала 0-100 mm) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 73,6 | 66,4 | 7,2 | (1,0, 13,4) |
| 0-24 часа | 90,9 | 86,3 | 4,6 | (0,2, 9,0) |
| 25-120 часа | 74,9 | 69,5 | 5,4 | (-0,7, 11,5) |

* Доверителните интервали се изчисляват без коригиране спрямо пол и район, които са включени в първичния анализ, използващ логистичните модели.

Ползата от комбинираната терапия с апрепитант в цялата изследвана популация е отнесена главно за наблюдаваните резултати при пациенти със слаб контрол със стандартната схема, като например при жени, въпреки че резултатите са числено по-добри, независимо от възрастта, вида на тумора или пола. Пълното повлияване при схемата с апрепитант и стандартната терапия съответно са достигнати при 209/324 (65 %) и 161/320 (50 %) от жените и 83/101 (82 %) и 68/87 (78 %) от мъжете.

Педиатрична популация

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване, контролирано със сравнително активно вещество, в което са включени 302 деца и юноши (на възраст от 6 месеца до 17 години) на умерено или силно еметогенна химиотерапия, схемата с апрепитант е сравнена с контролна схема за предпазване от CINV. Ефикасността на схемата с апрепитант е оценена в един цикъл (Цикъл 1). Пациентите са имали възможността да получат отворено лечение с апрепитант в последващите цикли (незадължителни Цикли 2-6); ефикасността обаче не е оценена в тези незадължителни цикли. Схемата с апрепитант при юноши на възраст от 12 до 17 години (n=47) се състои от EMEND капсули 125 mg перорално в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, в комбинация с ондастерон в Ден 1. Схемата с апрепитант при деца на възраст от 6 месеца до под 12 години (n=105) се състои от EMEND прах за перорална суспензия 3,0 mg/kg (до 125 mg) перорално в Ден 1 и 2,0 mg/kg (до 80 mg) перорално в Ден 2 и 3, в комбинация с ондансетрон в Ден 1. Контролната схема при юноши на възраст от 12 до 17 години (n=48) и деца на възраст от 6 месеца до под 12 години (n=102) се състои от плацебо за апрепитант в Ден 1, 2 и 3, в комбинация с ондансетрон в Ден 1. EMEND или плацебо и ондастерон се прилагат съответно 1 час и 30 минути преди началото на химиотерапията. Интравенозният дексаметазон е разрешен като част от антиеметичната схема при педиатрични пациенти и от двете възрастови групи, по преценка на лекуващия лекар. Необходимо е намаляване на дозата дексаметазон (50 %) при педиатрични пациенти, получили апрепитант. Не се налага намаляване на дозата при педиатрични пациенти на контролна схема на лечение. От педиатричните пациенти, 29 %,

получили схема с апрепитант и 28 %, получили контролна схема, саизползвали дексаметазон като част от схемата в Цикъл 1.

Антиеметичното действие на EMEND е оценено за 5-дневен период (120 часа) след започване на химиотерапията в Ден 1. Първичната крайна точка е пълен отговор в късната фаза (25 до 120 часа след началото на химиотерапията) в Цикъл 1. Обобщение на основните резултати са представени в Таблица 4.

Таблица 4

Брой(%) педиатрични пациенти с пълен отговор и без повръщане по терапевтична група и фаза – Цикъл 1 (Intent to treat популация)

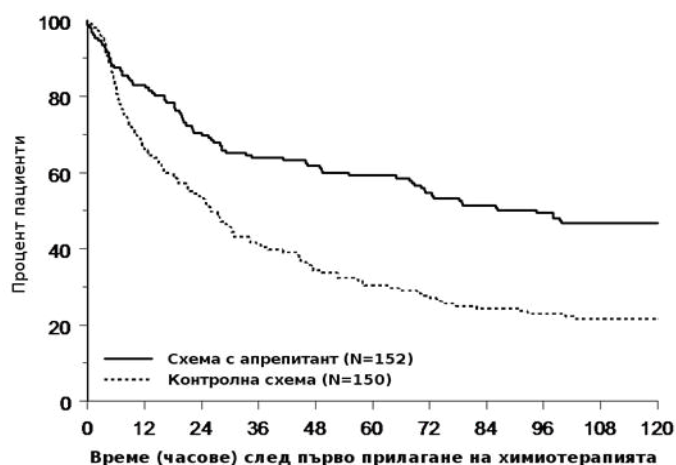
| | Схема с апрепитант n/m (%) | Контролна схема n/m (%) |
|--|-------------------------------|----------------------------|
| ПЪРВИЧНА КРАЙНА ТОЧКА | | |
| Пълен отговор* – Късна фаза | 77/152 (50,7) [†] | 39/150 (26,0) |
| ДРУГИ ПРЕДВАРИТЕЛНО ОПРЕДЕЛЕНИ КРАЙНИ ТОЧКИ | | |
| Пълен отговор* – остра фаза | 101/152 (66,4) [‡] | 78/150 (52,0) |
| Пълен отговор* – обща фаза | 61/152 (40,1) [†] | 30/150 (20,0) |
| Без повръщане [§] – обща фаза | 71/152 (46,7) [†] | 32/150 (21,3) |
| * Пълен отговор = Без повръщане или гадене или позиви за повръщане и без прилагане на животоспасяващи лекарства. [†] p < 0,01 в сравнение с контролната схема. [‡] p < 0,05 в сравнение с контролната схема. [§] Без повръщане = Без повръщане или гадене или позиви за повръщане. n/m = Брой пациенти с желан отговор/ брой пациенти, включени във времевата точка. Остра фаза: 0 до 24 часа след началото на химиотерапията. Късна фаза: 25 до 120 часа след началото на химиотерапията. Обща фаза: 0 до 120 часа след началото на химиотерапията. | | |

Изчисленото време до първото повръщане след началото на химиотерапията е по-дълго при схемата с апрепитант (изчислената медиана на времето до първото повръщане е 94,5 часа) в сравнение с групата на контролна схема (изчислената медиана на времето до първото повръщане е 26,0 часа), както е представено в кривите на Kaplan-Meier на Фигура 2.

Фигура 2

Време до първи епизод на повръщане след началото на приложение на химиотерапията -

педиатрични пациенти в общата фаза- Цикъл 1 (Intent to treat популация)



Анализ на ефикасността в субпопулациите в Цикъл 1 показва, че независимо от възрастовата категория, пола, употребата на дексаметазон за антиеметична профилактика и еметогенност при химиотерапия, схемата с апрепитант предоставя по-добър контрол от контролната схема по отношение на пълния отговор в крайните точки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Апрепитант е с нелинейна фармакокинетика. С повишаване на дозата намаляват както клирънсът, така и абсолютната бионаличност.

Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на апрепитант е 67 % за 80 mg капсула и 59 % за 125 mg капсула. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) на апрепитант се достига приблизително за 4 часа (t_{max}). Пероралното приложение на капсулата с приблизително 800 Kcal стандартна закуска води до 40 % повишение в AUC на апрепитант. Това повишение не се приема за клинично значимо.

Фармакокинетиката на апрепитант е нелинейна в целия диапазон клинични дози. При здрави млади хора повишението на $AUC_{0-\infty}$ е с 26 % по-високо от пропорционалното на увеличението на дозата за диапазона 80 mg и 125 mg, приложени еднократно в нахранено състояние.

След перорално приложение на единична доза от 125 mg EMEND в Ден 1 и 80 mg един път дневно в Ден 2 и 3, AUC_{0-24} часа (средна стойност \pm стандартно отклонение (SD)) е $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ и $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ съответно в Ден 1 и 3. C_{max} е $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$ и $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$ съответно в Ден 1 и 3.

Разпределение

Апрепитант се свързва с протеините във висока степен, средно в 97 %. Средно геометричният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ($V_{d_{ss}}$) при хора е приблизително 66 l.

Биотрансформация

Апрепитант е подложен на екстензивен метаболизъм. При здрави млади хора апрепитант съставлява приблизително 19 % от радиоактивността в плазмата за период от 72 часа след еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [^{14}C]- фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, което показва, че в плазмата има значително количество метаболити. В човешката плазма са идентифицирани дванадесет метаболита на апрепитант. Метаболизмът на

апрепитант се осъществява основно чрез окисление на морфолиновия пръстен и неговите странични вериги, като получените метаболити имат само слаба активност. Проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни клетки показват, че апрепитант се метаболизира основно чрез CYP3A4 и с възможно малко участие на CYP1A2 и CYP2C19.

Елиминиране

Апрепитант не се екскретира непроменен в урината. Метаболитите се екскретират в урината и чрез жлъчна екскреция във фекалиите. След еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [¹⁴C]- фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, на здрави индивиди, 57 % от радиоактивността се възстановява в урината и 45 % във фекалиите.

Плазменият клирънс на апрепитант е доза-зависим, намалява с повишаването на дозата и е в диапазона приблизително на 60 до 72 ml/min в диапазона на терапевтичната доза. Терминалният полуживот е приблизително в границите на 9 до 13 часа.

Фармакокинетика при специални популации

Старческа възраст: След перорално приложение на единична доза от 125 mg апрепитант в Ден 1 и 80 mg един път дневно в Ден 2 до 5, AUC_{0-24 часа} на апрепитант е била 21 % по-висока в Ден 1 и 36 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) в сравнение с млади хора. C_{max} е била 10 % по-висока в Ден 1 и 24 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади хора. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата прилаган EMEND при пациенти в старческа възраст.

Пол: След перорално приложение на единична доза от 125 mg апрепитант, C_{max} на апрепитант е 16 % по-висока при жени в сравнение с мъже. Полуживотът на апрепитант е 25 % по-кратък при жени в сравнение с мъже, а неговият T_{max} е приблизително едно и също време. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата EMEND в зависимост от пола.

Чернодробно увреждане: Лекото чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) не влияе в клинично значима степен върху фармакокинетиката на апрепитант. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Въз основа на съществуващите данни не може да се направят заключения относно влиянието на умереното чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) върху фармакокинетиката на апрепитант. Няма клинични или фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

Бъбречно увреждане: Единична доза от 240 mg EMEND е приложена на пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) и на пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD), налагащо хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане AUC_{0-∞} на общия апрепитант (свободен и свързан с протеини) се понижава с 21 %, а C_{max} се понижава с 32 % в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с ESRD на хемодиализа, AUC_{0-∞} на общия апрепитант се понижава с 42 %, а C_{max} се понижава с 32 %. Поради умереното понижаване в свързването на апрепитант с протеини при пациенти с бъбречно заболяване, AUC на фармакологично активния, несвързан апрепитант, не се повлиява значимо при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение със здрави индивиди. Хемодиализа, проведена 4 или 48 часа след прилагане, не показва значим ефект върху фармакокинетиката на апрепитант; по-малко от 0,2 % от дозата се възстановява в диализата.

Не се налага коригиране на дозата EMEND при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с ESRD на хемодиализа.

Педиатрична популация: Като част от 3-дневна схема, дозирането на апрепитант капсули (125/80/80-mg) при пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до 17 години) води до AUC_{0-24 часа} над 17 µg·hr/ml в Ден 1, с концентрации (C_{min}) над 0,4 µg/ml в края на Ден 2 и 3 при

голяма част от пациентите. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) е приблизително 1,3 $\mu\text{g/ml}$ в Ден 1, която се достига за приблизително 4 часа. Като част от 3-дневна схема, приложението на апрепитант прах за перорална суспензия (3/2/2-mg/kg) при пациенти на възраст от 6 месеца до под 12 години води до $AUC_{0-24\text{часа}}$ над 17 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ в Ден 1 с концентрации (C_{min}) в края на Ден 2 и 3 над 0,1 $\mu\text{g/ml}$ при голяма част от пациентите. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) е приблизително 1,2 $\mu\text{g/ml}$ в Ден 1, и се достига между 5 и 7 часа.

Популационен фармакокинетичен анализ на апрепитант при педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до 17 години) показва, че полът и расата нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на апрепитант.

Връзка между концентрация и ефект

Образни изследвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ), с използване на високо специфични NK_1 -рецепторни изотопи, при здрави млади мъже показват, че апрепитант прониква в мозъка и се свързва с NK_1 рецепторите по начин, зависим от дозата и плазмената концентрация. Постигнатите при апрепитант плазмени концентрации при 3-дневна схема с EMEND при възрастни са прогнозираны да осигурят над 95 % свързване с мозъчните NK_1 -рецептори.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни показват, че не съществува специфичен риск за хората, въз основа на резултатите от проучвания за токсичност при еднократно и многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. В същото време следва да се отбележи, че системната експозиция при гризачи е само подобна и дори по-слаба отколкото терапевтичната при хора 125 mg/80 mg. В частност, независимо че при проучванията върху репродуктивната токсичност при нива употребявани при хора не са установени нежелани лекарствени реакции, резултатите от проучвания върху животни не са достатъчни, за да се направи адекватна оценка на риска при хора.

В проучване за ювенилна токсичност при плъхове, лекувани от ден 10 до ден 63 след раждането, апрепитант води до по-ранно отваряне на вагината при женските при доза 250 mg/kg два пъти дневно, и до забавено отлепване на препуциума при мъжките при доза 10 mg/kg два пъти дневно. Няма граници на клинично значима експозиция. Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти върху чифтосфането, фертилитета или преживяемостта на зародиша/плода и патологични изменения на репродуктивните органи. В проучване за ювенилна токсичност при кучета, лекувани от ден 14 до ден 42 след раждането, се наблюдава намалена маса на тестисите и размера на Лайдигови клетки при мъжките, при доза 6 mg/kg/ден и увеличено тегло на матката, хипертрофия на матката и шийката, и оток на вагиналните тъкани се наблюдават при женските при доза 4 mg/kg/ден. Няма граници на клинично значима експозиция на апрепитант. При краткосрочно лечение, според препоръчителната схема на лечение, се смята, че е малко вероятно тези данни да са клинично значими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Захароза

Микрокристална целулоза (E 460)

Хидроксипропилцелулоза (E 463)

Натриев лаурилсулфат

Състав на капсулата (125 mg)

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

Железен оксид червен (Е 172)

Железен оксид жълт (Е 172)

Състав на капсулата (80 mg)

Желатин

Титанов диоксид (Е 171)

Масило за печат

Шеллак

Калиева основа

Железен оксид черен (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Има различни видове опаковки с различно количество активно вещество.

Алуминиев блистер, съдържащ една капсула от 80 mg.

Алуминиев блистер, съдържащ две капсули от 80 mg.

5 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една капсула от 80 mg.

Алуминиев блистер, съдържащ една капсула от 125 mg.

5 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една капсула от 125 mg.

Алуминиев блистер, съдържащ една капсула от 125 mg и две капсули от 80 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/262/001
EU/1/03/262/002
EU/1/03/262/003
EU/1/03/262/004
EU/1/03/262/005
EU/1/03/262/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2003 г.
Дата на последно подновяване: 22 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция за лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 125 mg прах за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа 125 mg апрепитант (aprepitant). След разтваряне 1 ml от пероралната суспензия съдържа 25 mg апрепитант.

Помощни вещества с известно действие

Всяко саше съдържа приблизително 125 mg захароза и 468,7 mg лактоза (безводна).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

Розов до бледорозов прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Предотвратяване на гадене и повръщане, свързани със силно и умерено еметогенна химиотерапия при карцином при деца, деца в ранна детска възраст и кърмачета на възраст от 6 месеца до 12 години.

EMEND прах за перорална суспензия се прилага като част от комбинирано лечение (вж точка 4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пероралната суспензия трябва да се приготвя и дозата да се отмерва само от медицински специалисти.

Дозировка

Педиатрична популация

Кърмачета, деца в ранна детска възраст и деца (на възраст от 6 месеца до под 12 години и не по-малко от 6 kg)

EMEND се прилага в продължение на 3 дни като част от схема, която включва 5-HT₃ антагонист. Препоръчителната доза EMEND прах за перорална суспензия се определя въз основа на теглото, както е посочено в таблицата по-долу. EMEND се прилага перорално 1 час преди химиотерапията в Ден 1, 2 и 3. Ако не се провежда химиотерапия в Ден 2 и 3, EMEND трябва да се приема сутрин. За подходящото дозиране на избрания 5-HT₃ антагонист вижте кратката характеристика на продукта (КХП). Ако се приложи кортикостероид, например дексаметазон, едновременно с EMEND, дозата на кортикостероида трябва да бъде намалена приблизително с 50 % от обичайната доза (вж. точки 4.5 и 5.1).

Препоръчителна доза EMEND перорална суспензия при педиатрични пациенти на възраст от

6 месеца до под 12 години

| | Ден 1 | Ден 2 | Ден 3 |
|---------------------------------|--|---|---|
| EMEND перорална суспензия | 3 mg/kg перорално Максимална доза 125 mg | 2 mg/kg перорално Максимална доза 80 mg | 2 mg/kg перорално Максимална доза 80 mg |
| 25 mg/ml | | | |

Ефикасността на 125 mg прах за перорална суспензия не е установена при деца на възраст 12 години и повече. При юноши на възраст 12-17 години EMEND се прилага под формата на капсули от 80 mg или 125 mg апрепитант.

Безопасността и ефикасността на EMEND прах за перорална суспензия при кърмачета под 6 месеца или с тегло под 6 kg не са установени. Липсват данни.

Общи

Данните за ефикасност при комбиниране с други кортикостероиди и 5-НТ₃ антагонисти са ограничени. За допълнителна информация относно едновременното приложение с кортикостероиди вижте точка 4.5. Моля, прочетете КХП на съответните 5-НТ₃ антагонисти.

Специални популации

Пол

Не се налага коригиране на дозата в зависимост от пола (вж. точка 5.2.)

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с терминално бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежко чернодробно увреждане няма данни. Апрепитант трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Пероралната суспензия може да се приема със или без храна.

За подробности относно приготвянето и приложението на суспензията вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с пимозид, терфенадин, астемизол или цисаприд (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане

Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежка форма на чернодробно увреждане няма данни. EMEND трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж точка 5.2).

СYP3A4 взаимодействия

EMEND трябва да се прилага внимателно при пациенти, получаващи едновременно перорално прилагани активни вещества, които се метаболизират основно чрез СYP3A4 и с ограничен

терапевтичен обхват, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, алфентанил, алкалоиди, производни на моравото рогче, фентанил и хинидин (вж. точка 4.5). Освен това, съпътстващо лечение с иринотекан трябва да се провежда особено внимателно, тъй като комбинацията може да доведе до повишена токсичност.

Едновременно приложение с варфарин (CYP2C9 субстрат)

При пациенти на продължително лечение с варфарин, международното нормализирано съотношение (International Normalised Ratio, INR) би следвало да бъде мониторирано непрекъснато по време на лечение с EMEND и 14 дни след всяка 3-дневна схема с EMEND (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с хормонални контрацептиви

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде намалена по време и до 28 дни след приложение на EMEND. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

EMEND прах за перорална суспензия съдържа захароза и лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на фруктозна или галактозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция, общ лактазен дефицит или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Апрепитант (125 mg/80 mg) е субстрат, умерен инхибитор и индуктор на CYP3A4. Апрепитант е също индуктор на CYP2C9. По време на лечение с EMEND, CYP3A4 се потиска. След края на лечението EMEND причинява преходно слабо индуциране на CYP2C9, CYP3A4 и глюкурониране. При апрепитант не се наблюдава взаимодействие с транспортера P-гликопротеин, което се доказва от липсата на взаимодействие на апрепитант с дигоксин.

Ефект на апрепитант върху фармакокинетиката на други активни вещества

CYP3A4 инхибиране

Като умерен инхибитор на CYP3A4, апрепитант (125 mg/80 mg) може да повиши плазмените концентрации на перорално, едновременно прилагани активни вещества, които се метаболизират чрез CYP3A4. Общата експозиция на перорално прилагани субстрати на CYP3A4 може да се увеличи приблизително 3 пъти по време на 3-дневно лечение с EMEND; очаква се ефектът на апрепитант върху плазмените концентрации на интравенозно прилагани субстрати на CYP3A4 да е по-слаб. EMEND не трябва да се използва едновременно с пимозидин, терфенадин, астемизол или цисаприд (вж. точка 4.3). Потискането на CYP3A4 от апрепитант може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на тези активни вещества, които могат да причинят сериозни или животозастрашаващи реакции. Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане на EMEND и перорално приложени активни вещества, които се метаболизират главно през CYP3A4 и с ограничен терапевтичен обхват, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, алфентанил, диерготамине, ерготамине, фентанил и хинидин (вж. точка 4.4).

Кортикостероиди

Дексаметазон: Обичайната перорална доза дексаметазон трябва да се понижи с приблизително 50 % при едновременното приложение със схема с EMEND 125 mg/80 mg. Дозата дексаметазон при клинични изпитвания с индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане (CINV) е избрана като се имат предвид взаимодействията на активното вещество (вж. точка 4.2). EMEND, прилаган в схема по 125 mg с дексаметазон, прилаган едновременно перорално с доза 20 mg в

Ден 1, и EMEND, прилаган като 80 mg/ден с дексаметазон, прилаган едновременно перорално 8 mg в Ден 2 до 5, увеличава AUC на дексаметазон, субстрат на CYP3A4, 2.2 пъти в Ден 1 и 5.

Метилпреднизолон: Обичайната интравенозно прилагана доза метилпреднизолон трябва да бъде намалена приблизително с 25 %, а обичайната перорална доза метилпреднизолон трябва да бъде намалена приблизително с 50 % при едновременно приложение със схема с EMEND 125 mg/80 mg. EMEND, прилаган в схема в по 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, увеличава AUC на метилпреднизолон, субстрат на CYP3A4, 1,3 пъти в Ден 1 и 2,5 пъти в Ден 3, когато метилпреднизолон се прилага едновременно интравенозно като 125 mg в Ден 1 и перорално като 40 mg в Ден 2 и 3.

При продължително лечение с метилпреднизолон, AUC на метилпреднизолон може да намалее в по-късен момент в рамките на 2 седмици след започване на доза EMEND поради индуциращия ефект на апрепитант върху CYP3A4. Може да се очаква този ефект да бъде по-изразен при перорално прилаган метилпреднизолон.

Химиотерапевтични лекарствени продукти

При фармакокинетични проучвания EMEND, прилаган като схема по 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, не повлиява фармакокинетиката на доцетаксел, прилаган интравенозно в Ден 1, или на винорелбин, прилаган интравенозно в Ден 1 или Ден 8. Тъй като ефектът на EMEND върху фармакокинетиката на перорално прилагани субстрати на CYP3A4 е по-голям от ефекта на EMEND върху фармакокинетиката на интравенозно прилагани субстрати на CYP3A4, не може да се изключи взаимодействие при перорално прилагани химиотерапевтични лекарствени продукти, метаболизиращи основно или частично чрез CYP3A4 (напр. етопозид, винорелбин). Препоръчва се повишено внимание и може да е уместно допълнително наблюдение при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, метаболизиращи основно или частично чрез CYP3A4 (вж. точка 4.4). Постмаркетингови събития, свързани с невротоксичност, се съобщават като възможна нежелана реакция към ифосфамид, след едновременно приложение на апрепитант и ифосфамид.

Имуносупресори

По време на 3-дневния CINV режим се очаква преходно умерено повишаване, последвано от слабо понижаване в експозицията на имуносупресорното метаболизиране на CYP3A4 (т.е. циклоспорин, такролимус, евролимус и сиролимус). Предвид кратката продължителност на 3-дневната схема и ограничените време-зависими промени в експозицията, не се препоръчва намаляване на дозата на имуносупресорите по време на 3-дневното едновременно приложение с EMEND.

Мидазолам

Потенциалните ефекти на повишените плазмени концентрации на мидазолам или други бензодиазепини, метаболизиращи чрез CYP3A4 (алпразолам, триазолам), би следвало да се вземат предвид, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND увеличава AUC на мидазолам, чувствителен CYP3A4 субстрат, 2,3 пъти в Ден 1 и 3,3 пъти в Ден 5, когато едновременно се приложи с единична доза перорален мидазолам 2 mg в Ден 1 и 5 от схема с EMEND 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Дни 2 до 5.

При друго проучване с интравенозно приложение на мидазолам, EMEND се прилага като 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, а мидазолам 2 mg се прилага интравенозно преди прилагането на 3-дневна схема с EMEND и в Дни 4, 8 и 15. EMEND увеличава AUC на мидазолам 25 % в Ден 4 и намалява AUC на мидазолам 19 % в Ден 8 и 4 % в Ден 15. Тези ефекти не се считат за клинично значими.

При трето проучване с интравенозно и перорално прилаган мидазолам, EMEND се прилага като 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Дни 2 и 3, заедно с ондансетрон 32 mg в Ден 1, дексаметазон 12 mg в Ден 1 и 8 mg в Дни 2-4. Тази комбинация (т.е. EMEND, ондансетрон и дексаметазон)

намалява AUC на пероралния мидазолам с 16 % в Ден 6, 9 % в Ден 8, 7 % в Ден 15 и 17 % в Ден 22. Тези ефекти не се считат за клинично значими.

Завършено е и четвърто изпитване с интравенозно прилаган мидазолам и EMEND. Интравенозен мидазолам 2 mg се прилага 1 час след перорално приложение на единична доза EMEND 125 mg. Плазмената AUC на мидазолам се увеличава с 1,5 пъти. Този ефект не се счита за клинично значим.

Индукция

Като слаб индуктор на CYP2C9, CYP3A4 и глюкуронирането, апрепитант може да понижи плазмените концентрации на субстрати, елиминирани по тези пътища, в рамките на две седмици след започване на лечението. Този ефект може да се прояви само след края на 3-дневна схема с EMEND. За субстрати на CYP2C9 и CYP3A4, индукцията е преходна, с максимален ефект достиган 3-5 дни след края на 3-дневното лечение с EMEND. Ефектът се задържа няколко дни, след което бавно отслабва и е клинично незначим след две седмици от спирането на лечението с EMEND. Лека индукция на глюкуронирането се наблюдава и при прилагане на 80 mg перорален апрепитант в продължение на 7 дни. Няма данни за ефектите върху CYP2C8 и CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при приложение през същия период от време на варфарин, аценокумарол, толбутамид, фенитоин или други лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез CYP2C9.

Варфарин

При пациенти на продължително лечение с варфарин, протромбиновото време (INR) би следвало да се проследява стриктно при лечение с EMEND и 2 седмици след всяка 3-дневна схема на лечение с EMEND за индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане (вж. точка 4.4). Когато на здрави индивиди, които са стабилизирани на продължително лечение с варфарин, се приложи единична доза 125 mg EMEND в Ден 1, последвана от 80 mg/ден в Ден 2 и 3, няма ефект на EMEND върху плазмената AUC на R(+) или S(-) варфарин, определени в Ден 3; в същото време има 34 % понижение в най-ниската концентрация на S(-) варфарин (субстрат на CYP2C9), съпроводено с 14 % понижение на INR 5 дни след края на лечението с EMEND.

Толбутамид

EMEND, прилаган в доза 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, намалява AUC на толбутамид (субстрат на CYP2C9) с 23 % в Ден 4, 28 % в Ден 8 и 15 % в Ден 15, когато единична доза толбутамид от 500 mg се приложи перорално преди прилагането на 3-дневна схема с EMEND и в Ден 4, 8 и 15.

Хормонални контрацептиви

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена по време и до 28 дни след приложение на EMEND. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи на контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND.

При клинично проучване еднократни дози перорален контрацептив, съдържащ етинил естрадиол и норетиндрон, се прилага в Ден 1 до 21 с EMEND, прилаган като схема по 125 mg в Ден 8 и 80 mg/ден в Ден 9 и 10, с ондансетрон 32 mg интравенозно в Ден 8 и перорален дексаметазон, прилаган като 12 mg в Ден 8, и 8 mg/ден в Ден 9, 10 и 11. През периода между Ден 9 и 21 на това проучване има понижение до 64 % в междинните концентрации на етинил естрадиол и понижение до 60 % в междинните концентрации на норетиндрон.

5-HT₃ антагонисти

При клинични проучвания за взаимодействие апрепитант не показва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ондансетрон, гранисетрон или хидродоласетрон (активният метаболит на доласетрон).

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на апрепитант

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които потискат CYP3A4 (напр. кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазен инхибитор) трябва да става внимателно, тъй като се очаква комбинирането да доведе до неколккратно повишение на плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които силно индуцират CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал), трябва да се избягва, тъй като комбинацията води до понижени плазмени концентрации на апрепитант, което може да доведе до по-ниска ефикасност на EMEND. Едновременното приложение на EMEND и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

Кетоназол

Когато единична доза от 125 mg EMEND се прилага в Ден 5 от 10-дневна схема с 400 mg/ден кетоназол, силен CYP3A4 инхибитор, AUC на апрепитант се увеличава приблизително 5 пъти, а средният терминален полуживот на апрепитант се удължава приблизително 3 пъти.

Рифампицин

Когато единична доза от 375 mg апрепитант се приложи в Ден 9 от 14-дневна схема с 600 mg/ден рифампицин, силен CYP3A4 индуктор, се понижава AUC на апрепитант с 91 %, а средният терминален полуживот с 68 %.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

По време на и 28 дни след приложението на EMEND, ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена. По време на лечението с EMEND и 2 месеца след приема на последната доза трябва да се използват алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.5).

Бременност

Няма клинични данни за експозиция на апрепитант при бременни. Потенциалът на апрепитант за репродуктивна токсичност не е напълно определен, тъй като при проучвания при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора след дози от 125 mg/80 mg. Тези проучвания не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вж. точка 5.3). Потенциалните ефекти на промените в неврокининовата регулация върху репродукцията не са известни. EMEND не трябва да се използва по време на бременност, ако това не е категорично необходимо.

Кърмене

Апрепитант се екскретира в млякото при пълнолактация. Не е известно дали апрепитант се екскретира в кърмата при хора; поради това при лечение с EMEND не се препоръчва кърмене.

Фертилитет

Потенциалът на апрепитант за въздействие върху фертилитета не е напълно определен, защото при проучванията при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора. Тези проучвания върху фертилитета не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на поведението при чифтосване, фертилитета, ембрионалното/феталното развитие или броя и подвижността на сперматозоидите (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

EMEND може да повлияе незначително способността за колоездене и работа с машини. След приложение на EMEND може да се появят замаяване и умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на апрепитант е оценен при близо 6 500 възрастни в повече от 50 проучвания и 184 деца и юноши в 2 основни педиатрични изпитвания.

Най-често съобщаваните нежелани реакции, с по-висока честота при възрастни, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при стандартно лечение, при пациенти на силно еметогенна химиотерапия (СЕХ), са: хълцане (4,6 % срещу 2,9 %), повишени стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) (2,8 % срещу 1,1 %), запек (2,4 % срещу 2,0 %), главоболие (2,2 % срещу 1,8 %) и намален апетит (2,0 % срещу 0,5 %). Най-често наблюдаваната нежелана реакция, по-често срещана при пациенти, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при стандартно лечение, при пациенти на умерено еметогенна химиотерапия (УЕХ), е умора (1,4 % срещу 0,9 %).

Най-често съобщаваните нежелани реакции, с по-висока честота при педиатрични пациенти, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при тези на контролна схема, получили еметогенна химиотерапия при карцином са: хълцане (3,3 % срещу 0,0 %) и зачервяване (1,1 % срещу 0,0 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани при сборен анализ на СЕХ и УЕХ проучвания с по-висока честота при апрепитант, отколкото при стандартно лечение при възрастни или педиатрични пациенти, или при постмаркетингова употреба. Категориите за честота, представени в таблицата, се базират на проучвания при възрастни; честотите, наблюдавани в педиатричните проучвания, са сходни или по-ниски, освен ако не са представени в таблицата. Някои по-редки нежелани реакции при възрастната популация не са наблюдавани в педиатричните проучвания.

Честотата на реакциите се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органен клас | Нежелана лекарствена реакция | Честота |
|--|---|----------------------|
| Инфекции и инфестации | кандидоза, стафилококова инфекция | редки |
| Нурешения на кръвта и лимфната система | фебрилна неутропения, анемия | нечести |
| Нарушения на имунната система | реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции | с неизвестна честота |
| Нарушения на метаболизма и храненето | намален апетит | чести |
| | полидипсия | редки |
| Психични нарушения | тревожност | нечести |
| | дезориентация, еуфорично настроение | редки |
| Нарушения на нервната система | главоболие | чести |
| | замаяване, сънливост | нечести |
| | когнитивни нарушения, летаргия, дисгеузия | редки |
| Нарушения на очите | конюнктивит | редки |

| Системо-органен клас | Нежелана лекарствена реакция | Честота |
|---|--|----------------------|
| Нарушения на ухото и лабиринта | тинитус | редки |
| Сърдечни нарушения | палпитации | нечести |
| | брадикардия, сърдечно-съдово нарушение | редки |
| Съдови нарушения | горещи вълни/зачервяване | нечести |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | хълцане | чести |
| | орофарингеална болка, кихане, кашлица, постназална секреция, дразнене в гърлото | редки |
| Стомашно-чревни нарушения | запек, диспепсия | чести |
| | оригване, гадене [†] , повръщане [†] , гастроезофагеална рефлуксна болест, коремна болка, сухота в устата, подуване на корема | нечести |
| | перфорация на дуоденална язва, стоматит, раздуване на корема, твърди изпражнения, неутропеничен колит | редки |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | обрив, акне | нечести |
| | светочувствителни реакции, хиперхидроза, себорея, кожна лезия, сърбящ обрив, синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза | редки |
| | сърбеж, уртикария | с неизвестна честота |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | мускулна слабост, мускулни спазми | редки |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | дизурия | нечести |
| | полакиурия | редки |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | умора | чести |
| | астения, общо неразположение | нечести |
| | оток, дискомфорт в гърдите, нарушение в походката | редки |
| Изследвания | повишена ALT | чести |
| | повишена AST, повишена алкална фосфатаза в кръвта | нечести |
| | наличие на червени кръвни клетки в урината, понижен натрий в кръвта, понижено тегло, понижен брой неутрофили, наличие на глюкоза в урината, повишено отделяне на урина | редки |

[†] Гадене и повръщане са параметри на ефикасност през първите 5 дни след прилагане на химиотерапия и се съобщават като нежелани реакции само след това.

Описание на избрани нежелани реакции

Профилите на нежеланите реакции при възрастни в Multiple-Cycle разширениена СЕХ и УЕХ изпитванията до 6 допълнителни цикъла химиотерапия са като цяло подобни на наблюдаваните в Цикъл 1.

В едно допълнително активно контролирано клинично проучване при 1 169 пациенти, получаващи апрепитант и СЕХ, профилът на нежеланите реакции като цяло е сходен с този, наблюдаван при другите изпитвания с апрепитант и СЕХ.

Не-CINV проучвания

Допълнителни нежелани реакции се наблюдават при възрастни пациенти, лекувани с единична доза от 40 mg апрепитант за постоперативно гадене и повръщане (ПОГП) с по-висока честота от тази при ондансетрон: болка в горната част на корема, абнормни коремни шумове, запек*, дизартрия, задух, хипоестезия, безсъние, миоза, гадене, сетивни смущения, стомашен дискомфорт, субилеус*, намалена зрителна острота, хрипове.

*Съобщени са при пациенти, приемащи по-висока доза апрепитант.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, приложението на EMEND трябва да се преустанови и да се осигурят общо поддържащо лечение и наблюдение. Поради антиеметичното действие на апрепитант, повръщането, предизвикано от лекарствения продукт, може да се окаже неефикасно.

Апрепитант не може да се отстрани с хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметични средства и средства против гадене, АТС код: A04AD12

Апрепитант е селективен антагонист с висок афинитет към човешките P неврокинин 1 (NK₁) рецептори.

3-дневна схема на апрепитант при възрастни

При 2 рандомизирани, двойнослепи проучвания с общо 1 094 възрастни пациенти на химиотерапия включваща цисплатин $\geq 70 \text{ mg/m}^2$, апрепитант в комбинация със схема на ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартна схема (плацебо плюс ондансетрон 32 mg интравенозно прилаган в Ден 1 плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1 и 8 mg перорално два пъти дневно в Дни 2 и 4). Въпреки че е използвана в клинични изпитвания, ондансетрон 32 mg интравенозна доза не се препоръчва вече. За подходящото дозиране на избрания 5-HT₃ антагонист вижте продуктовата информация.

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно по време на Цикъл 1. Резултатите се оценяват за всяко отделно проучване и за двете проучвания заедно.

Обобщение на основните резултати от комбинирания анализ е представено в Таблица 1

Таблица 1

Процент възрастни пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които се повлияват от лечението, по лекувана група и фаза — Цикъл 1

| СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ | Схема | Стандартно | Разлики* | |
|---|---|--------------------------------------|----------|--------------|
| | с апрепитант (N=521) [†] % | лечение (N=524) [†] % | % | (95 % CI) |
| Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 67,7 | 47,8 | 19,9 | (14,0, 25,8) |
| 0-24 часа | 86,0 | 73,2 | 12,7 | (7,9, 17,6) |
| 25-120 часа | 71,5 | 51,2 | 20,3 | (14,5, 26,1) |
| ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ | | | | |
| Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 71,9 | 49,7 | 22,2 | (16,4, 28,0) |
| 0-24 часа | 86,8 | 74,0 | 12,7 | (8,0, 17,5) |
| 25-120 часа | 76,2 | 53,5 | 22,6 | (17,0, 28,2) |
| Без значимо гадене (максимална стойност за VAS < 25 mm по скала от 0-100 mm) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 72,1 | 64,9 | 7,2 | (1,6, 12,8) |
| 25-120 часа | 74,0 | 66,9 | 7,1 | (1,5, 12,6) |

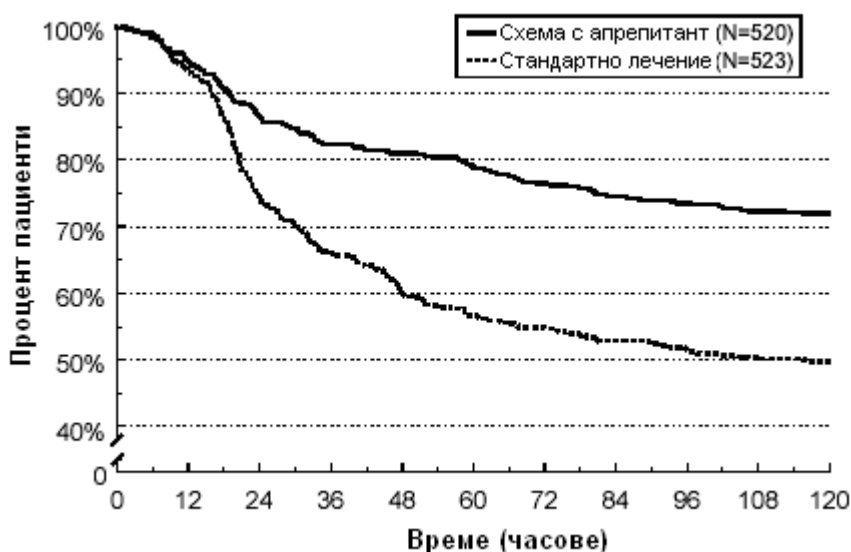
* Доверителните интервали се изчисляват без коригиране спрямо пол и съпътстващо лечение, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

[†] При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и анализа на късната фаза; при един пациент на стандартно лечение има данни за късната фаза и е изключен от общия анализ и от анализа на острата фаза.

Очакваното време до първо повръщане в комбинирания анализ е изобразено графично по Kaplan-Meier на Фигура 1.

Фигура 1

Процент възрастни пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които не са повръщали през дадения период – Цикъл 1



Статистически значими разлики в ефикасността се наблюдават при всяко от двете отделни

изпитвания.

При същите две клинични изпитвания 851 възрастни пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 5 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата с апрепитант се запазва през всички цикли.

При рандомизирано, двойносляпо изпитване с общо 866 възрастни пациенти (864 жени, 2 мъже), получавали химиотерапия, включваща циклофосфамид 750-1 500 mg/m² или циклофосфамид 500-1500 mg/m² и доксорубин (≤ 60 mg/m²) или епирубицин (≤ 100 mg/m²), апрепитант в комбинация със схема ондансетрон/ дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартно лечение (плацебо плюс ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно през Цикъл 1.

Обобщение на основните резултати от това проучване е показано в Таблица 2.

Таблица 2

Процент възрастни пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза — Цикъл 1 умерено еметогенна химиотерапия

| СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ | Схема с апрепитант (N = 433) [†] % | Стандартно лечение (N = 424) % | Разлики* | |
|---|--|-----------------------------------|----------|--------------|
| Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 50,8 | 42,5 | 8,3 | (1,6, 15,0) |
| 0-24 часа | 75,7 | 69,0 | 6,7 | (0,7, 12,7) |
| 25-120 часа | 55,4 | 49,1 | 6,3 | (-0,4, 13,0) |
| ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ | | | | |
| Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използвано на облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 75,7 | 58,7 | 17,0 | (10,8, 23,2) |
| 0-24 часа | 87,5 | 77,3 | 10,2 | (5,1, 15,3) |
| 25-120 часа | 80,8 | 69,1 | 11,7 | (5,9, 17,5) |
| Без значимо гадене (максимална стойност за VAS < 25 mm по скала от 0-100 mm) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 60,9 | 55,7 | 5,3 | (-1,3, 11,9) |
| 0-24 часа | 79,5 | 78,3 | 1,3 | (-4,2, 6,8) |
| 25-120 часа | 65,3 | 61,5 | 3,9 | (-2,6, 10,3) |

* Доверителните интервали са изчислявани без коригиране спрямо възраст (< 55 години, ≥ 55 години) и проучвана група, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

[†] При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и анализа на късната фаза.

При същото клинично изпитване 744 възрастни пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 3 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата с апрепитант се запазва през всички цикли.

Във второ многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, с паралелни групи клинично изпитване схемата с апрепитант се съпоставя със стандартна терапия при 848 възрастни пациенти (652 жени, 196 мъже) на химиотерапия по схема, включваща всяка интравенозна доза

оксалиплатин, карбоплатин, епирубицин, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, даунорубицин, доксорубицин, циклофосфамид интравенозно (<1 500 mg/m²); или цитарабин интравенозно (>1 g/m²). Пациентите, получаващи апрепитант по схема, са на химиотерапия за множество видове тумори, включително 52 % с рак на гърдата, 21 % с рак на стомашно-чревния тракт, включително рак на дебелото черво, 13 % с рак на белия дроб и 6 % с гинекологичен рак. Схемата с апрепитант, в комбинация със схемата с ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2), се сравнява със стандартно лечение (плацебо в комбинация с ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на всеки 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следните първична и ключова вторична крайна точка: без повръщане през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия), оценка на безопасността и поносимостта на апрепитант по схема при гадене и повръщане, свързани с химиотерапия (CINV) и цялостно повлияване (определено като липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия). Освен това липса на значимо гадене през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия) се оценява като експлораторна крайна точка, а в остриите и късни фази като post-hoc анализ.

Обобщение на основните резултати от това проучване е показано в Таблица 3.

Таблица 3
Процент възрастни пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза за изпитване 2–
Цикъл 1
умерено еметогенна химиотерапия

| | Схема с апрепитант (N= 425) % | Стандартно лечение (N= 406) % | Разлики* | |
|---|--|--|----------|--------------|
| | | | % | (95 % CI) |
| Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 68,7 | 56,3 | 12,4 | (5,9, 18,9) |
| 0-24 часа | 89,2 | 80,3 | 8,9 | (4,0, 13,8) |
| 25-120 часа | 70,8 | 60,9 | 9,9 | (3,5, 16,3) |
| Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 76,2 | 62,1 | 14,1 | (7,9, 20,3) |
| 0-24 часа | 92,0 | 83,7 | 8,3 | (3,9, 12,7) |
| 25-120 часа | 77,9 | 66,8 | 11,1 | (5,1, 17,1) |
| Без значимо гадене (максимална стойност на VAS <25 mm по скала 0-100 mm) | | | | |
| Общо (0-120 часа) | 73,6 | 66,4 | 7,2 | (1,0, 13,4) |
| 0-24 часа | 90,9 | 86,3 | 4,6 | (0,2, 9,0) |
| 25-120 часа | 74,9 | 69,5 | 5,4 | (-0,7, 11,5) |

*Доверителните интервали се изчисляват без коригиране спрямо пол и район, които са включени в първичния анализ, използващ логистичните модели.

Ползата от комбинираната терапия с апрепитант в цялата изследвана популация е отнесена главно за наблюдаваните резултати при пациенти със слаб контрол със стандартната схема, като например при жени, въпреки че резултатите са числено по-добри, независимо от възрастта, вида на тумора или пола. Пълното повлияване при схемата с апрепитант и стандартната терапия съответно са достигнати при 209/324 (65 %) и 161/320 (50 %) от жените и 83/101 (82 %) и 68/87 (78 %) от мъжете.

Педиатрична популация

В рандомизирано, двойносляпо клинично проучване, контролирано със сравнително активно вещество, в което са включени 302 деца и юноши (на възраст от 6 месеца до 17 години) на умерено или силно еметогенна химиотерапия, схемата с апрепитант е сравнена с контролна схема за предпазване от CINV. Ефикасността на схемата с апрепитант е оценена в един цикъл

(Цикъл 1). Пациентите са имали възможността да получат отворено лечение с апрепитант в последващите цикли (незадължителни Цикли 2-6); ефикасността обаче не е оценена в тези незадължителни цикли. Схемата с апрепитант при юноши на възраст от 12 до 17 години (n=47) се състои от EMEND капсули 125 mg перорално в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, в комбинация с ондастерон в Ден 1. Схемата с апрепитант при деца на възраст от 6 месеца до под 12 години (n=105) се състои от EMEND прах за перорална суспензия 3,0 mg/kg (до 125 mg) перорално в Ден 1 и 2,0 mg/kg (до 80 mg) перорално в Ден 2 и 3, в комбинация с ондансетрон в Ден 1. Контролната схема при юноши на възраст от 12 до 17 години (n=48) и деца на възраст от 6 месеца до под 12 години (n=102) се състои от плацебо за апрепитант в Ден 1, 2 и 3, в комбинация с ондансетрон в Ден 1. EMEND или плацебо и ондастерон се прилагат съответно 1 час и 30 минути преди началото на химиотерапията. Интравенозният дексаметазон е разрешен като част от антиеметичната схема при педиатрични пациенти и от двете възрастови групи, по преценка на лекуващия лекар. Необходимо е намаляване на дозата дексаметазон (50 %) при педиатрични пациенти, получили апрепитант. Не се налага намаляване на дозата при педиатрични пациенти на контролната схема на лечение. От педиатричните пациенти, 29 %, получили схема с апрепитант, и 28 %, получили контролна схема, са използвали дексаметазон като част от схемата в Цикъл 1.

Антиеметичното действие на EMEND е оценено за 5-дневен период (120 часа) след започване на химиотерапията в Ден 1. Първичната крайна точка е пълен отговор в късната фаза (25 до 120 часа след началото на химиотерапията) в Цикъл 1. Обобщение на основните резултати са представени в Таблица 4.

Таблица 4

Брой (%) педиатрични пациенти с пълен отговор и без повръщане по терапевтична група и фаза – Цикъл 1 (Intent to treat популацият)

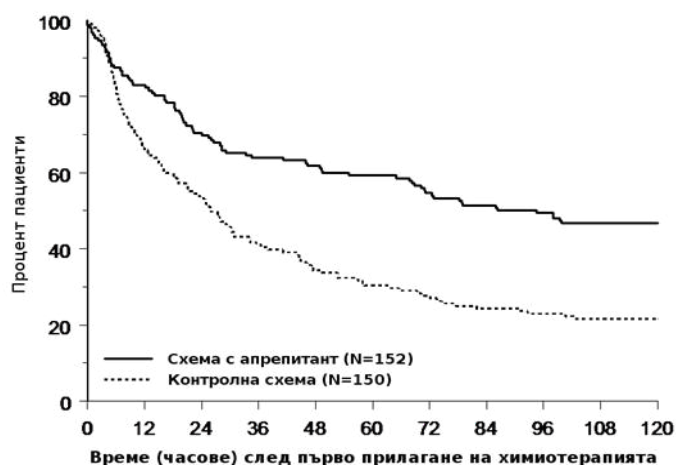
| | Схема с апрепитант n/m (%) | Контролна схема n/m (%) |
|--|-------------------------------|----------------------------|
| ПЪРВИЧНА КРАЙНА ТОЧКА | | |
| Пълен отговор* – Късна фаза | 77/152 (50,7) [†] | 39/150 (26,0) |
| ДРУГИ ПРЕДВАРИТЕЛНО ОПРЕДЕЛЕНИ КРАЙНИ ТОЧКИ | | |
| Пълен отговор* – остра фаза | 101/152 (66,4) [‡] | 78/150 (52,0) |
| Пълен отговор* – обща фаза | 61/152 (40,1) [†] | 30/150 (20,0) |
| Без повръщане [§] – обща фаза | 71/152 (46,7) [†] | 32/150 (21,3) |
| <p>* Пълен отговор = Без повръщане или гадене, или позиви за повръщане и без прилагане на животоспасяващи лекарства. [†]p < 0,01 в сравнение с контролната схема. [‡]p < 0,05 в сравнение с контролната схема. [§]Без повръщане = Без повръщане или гадене, или позиви за повръщане. n/m = Брой пациенти с желан отговор/ брой пациенти, включени във времевата точка. Остра фаза: 0 до 24 часа след началото на химиотерапията. Късна фаза: 25 до 120 часа след началото на химиотерапията. Обща фаза: 0 до 120 часа след началото на химиотерапията.</p> | | |

Изчисленото време до първото повръщане след началото на химиотерапията е по-дълго при схемата с апрепитант (изчислената медиана на времето до първото повръщане е 94,5 часа) в сравнение с групата на контролна схема (изчислената медиана на времето до първото повръщане е 26,0 часа), както е представено в кривите на Kaplan-Meier на Фигура 2.

Фигура 2

Време до първи епизод на повръщане след началото на приложение на химиотерапията -

педиатрични пациенти в общата фаза- Цикъл 1 (Intent to treat популация)



Анализ на ефикасността в субпопулациите в Цикъл 1 показва, че независимо от възрастовата категория, пола, употребата на дексаметазон за антиеметична профилактика и еметогенност при химиотерапия, схемата с апрепитант предоставя по-добър контрол от контролната схема по отношение на пълния отговор в крайните точки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Апрепитант е с нелинейна фармакокинетика. С повишаване на дозата намаляват както клирънсът, така и абсолютната бионаличност.

Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на апрепитант е 67 % за 80 mg капсула и 59 % за 125 mg капсула. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) на апрепитант се достига приблизително за 4 часа (t_{max}). Пероралното приложение на капсулата с приблизително 800 Kcal стандартна закуска води до 40 % повишение в AUC на апрепитант. Това повишение не се приема за клинично значимо.

Фармакокинетиката на апрепитант е нелинейна в целия диапазон клинични дози. При здрави млади хора повишението на $AUC_{0-\infty}$ е с 26 % по-високо от пропорционалното на увеличението на дозата за диапазона 80 mg и 125 mg, приложени еднократно в нахранено състояние.

След перорално приложение на единична доза от 125 mg EMEND в Ден 1 и 80 mg един път дневно в Ден 2 и 3, AUC_{0-24} часа (средна стойност \pm стандартно отклонение (SD)) е $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ и $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ съответно в Ден 1 и 3. C_{max} е $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$ и $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$ съответно в Ден 1 и 3.

Разпределение

Апрепитант се свързва с протеините във висока степен, средно в 97 %. Средно геометричният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ($V_{d_{ss}}$) при хора е приблизително 66 l.

Биотрансформация

Апрепитант е подложен на екстензивен метаболизъм. При здрави млади хора апрепитант съставлява приблизително 19 % от радиоактивността в плазмата за период от 72 часа след еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [^{14}C]- фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, което показва, че в плазмата има значително количество метаболити. В човешката плазма са идентифицирани дванадесет метаболита на апрепитант. Метаболизмът на

апрепитант се осъществява основно чрез окисление на морфолиновия пръстен и неговите странични вериги, като получените метаболити имат само слаба активност. Проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни препарати показват, че апрепитант се метаболизира основно чрез CYP3A4 и с възможно малко участие на CYP1A2 и CYP2C19.

Елиминиране

Апрепитант не се екскретира непроменен в урината. Метаболитите се екскретират в урината и чрез жлъчна екскреция във фекалиите. След еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [¹⁴C]- фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, на здрави индивиди, 57 % от радиоактивността се възстановява в урината и 45 % във фекалиите.

Плазменият клирънс на апрепитант е доза-зависим, намалява с повишаването на дозата и е в диапазона приблизително на 60 до 72 ml/min в диапазона на терапевтичната доза. Терминалният полуживот е приблизително в границите на 9 до 13 часа.

Фармакокинетика при специални популации

Пол: След перорално приложение на единична доза от 125 mg апрепитант, C_{max} на апрепитант е 16 % по-висока при жени в сравнение с мъже. Полуживотът на апрепитант е 25 % по-кратък при жени в сравнение с мъже, а неговият T_{max} е приблизително едно и също време. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата EMEND в зависимост от пола.

Чернодробно увреждане: Лекото чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А) не влияе в клинично значима степен върху фармакокинетиката на апрепитант. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Въз основа на съществуващите данни не може да се направят заключения относно влиянието на умереното чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) върху фармакокинетиката на апрепитант. Няма клинични или фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С).

Бъбречно увреждане: Единична доза от 240 mg EMEND е приложена на пациенти с тежко бъбречно увреждане ($CrCl < 30$ ml/min) и на пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD), налагащо хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане $AUC_{0-\infty}$ на общия апрепитант (свободен и свързан с протеини) се понижава с 21 %, а C_{max} се понижава с 32 % в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с ESRD на хемодиализа, $AUC_{0-\infty}$ на общия апрепитант се понижава с 42 %, а C_{max} се понижава с 32 %. Поради умереното понижаване в свързването на апрепитант с протеини при пациенти с бъбречно заболяване, AUC на фармакологично активния, несвързан апрепитант, не се повлиява значимо при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение със здрави индивиди. Хемодиализа, проведена 4 или 48 часа след прилагане, не показва значим ефект върху фармакокинетиката на апрепитант; по-малко от 0,2 % от дозата се възстановява в диализата.

Не се налага коригиране на дозата EMEND при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с ESRD на хемодиализа.

Педиатрична популация: Като част от 3-дневна схема, дозирането на апрепитант капсули (125/80/80-mg) при пациенти в юношеска възраст (на възраст от 12 до 17 години) води до AUC_{0-24} часа над 17 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ в Ден 1, с концентрации (C_{min}) над 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ в края на Ден 2 и 3 при голяма част от пациентите. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) е приблизително 1,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ в Ден 1, която се достига за приблизително 4 часа. Като част от 3-дневна схема, приложението на апрепитант прах за перорална суспензия (3/2/2-mg/kg) при пациенти на възраст от 6 месеца до под 12 години води до AUC_{0-24} часа над 17 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ в Ден 1 с концентрации (C_{min}) в края на Ден 2 и 3 над 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ при голяма част от пациентите. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) е приблизително 1,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ в Ден 1, и се достига между 5 и 7 часа.

Популационен фармакокинетичен анализ на апрепитант при педиатрични пациенти (на възраст от 6 месеца до 17 години) показва, че полът и расата нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на апрепитант.

Връзка между концентрация и ефект

Образни изследвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ), с използване на високо специфични NK₁-рецепторни изотопи, при здрави млади мъже показват, че апрепитант прониква в мозъка и се свързва с NK₁ рецепторите по начин, зависим от дозата и плазмената концентрация. Постигнатите при апрепитантплазмени концентрации при 3-дневна схема с EMEND при възрастни са прогнозирани да осигурят над 95 % свързване с мозъчните NK₁-рецептори.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни показват, че не съществува специфичен риск за хората, въз основа на резултатите от проучвания за токсичност при еднократно и многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. В същото време следва да се отбележи, че системната експозиция при гризачи е само подобна и дори по-слаба отколкото терапевтичната при хора 125 mg/80 mg. В частност, независимо че при проучванията върху репродуктивната токсичност при нива употребявани при хора не са установени нежелани лекарствени реакции, резултатите от проучвания върху животни не са достатъчни, за да се направи адекватна оценка на риска при хора.

В проучване за ювенилна токсичност при плъхове, лекувани от ден 10 до ден 63 след раждането, апрепитант води до по-ранно отваряне на вагината при женските при доза 250 mg/kg два пъти дневно, и до забавено отлепване на препуциума при мъжките при доза 10 mg/kg два пъти дневно. Няма граници на клинично значима експозиция. Не са наблюдавани свързани с лечението ефекти върху чифтосфането, фертилитета или преживяемостта на зародиша/плода и патологични изменения на репродуктивните органи. В проучване за ювенилна токсичност при кучета, лекувани от ден 14 до ден 42 след раждането, се наблюдава намалена маса на тестисите и размера на Лайдиговите клетки при мъжките, при доза 6 mg/kg/ден, и увеличено тегло на матката, хипертрофия на матката и шийката, и оток на вагиналните тъкани при женските, при доза 4 mg/kg/ден. Няма граници на клинично значима експозиция на апрепитант. При краткосрочно лечение, според препоръчителната схема на лечение, се смята, че е малко вероятно тези данни да са клинично значими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропилцелулоза (E 463)
Натриев лаурилсулфат
Захароза
Лактоза (безводна)
Железен оксид, червен (E 172)
Натриев стеарилфумарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Неотворено саше: 2 години

След разтваряне: Пероралната суспензия може да се съхранява до 3 часа при стайна температура (не повече от 30°C). Може да се съхранява също в хладилник (между 2°C и 8°C) до

72 часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сашета от PET/алуминий/LLDPE.

Картонена опаковка за еднократна употреба

Всяка картонена опаковка съдържа едно саше с прах за перорална суспензия, един перорален дозатор от 1 ml и един от 5 ml (от полипропилен, със силиконов O-пръстен), едно капаче и една смесителна чашка (от полипропилен).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Съдържанието на всяко еднократно саше се разтваря в 4,6 ml вода за получаване на крайна концентрация от 25 mg на ml.

- За повече подробности относно приготвянето и приложението на суспензията вижте листовката и инструкциите за приготвяне на пероралната суспензия за медицински специалисти.
- Използвайте пероралния дозатор от 5 ml, за да отмерите 4,6 ml вода, която се добавя в смесителната чашка.
- Изсипете съдържанието на сашето в 4,6 ml вода и разбъркайте.
- След смесване, отмерете препоръчания обем (доза) от суспензията с пероралния дозатор. Изберете пероралния дозатор, въз основа на дозата. Използвайте пероралния дозатор от 1 ml, ако дозата е 1 ml или по-ниска, и пероралния дозатор от 5 ml, ако дозата е по-висока от 1 ml. Приложете дозата перорално. Ако дозата не бъде приложена непосредствено след отмерване, напълненият перорален дозатор може да се съхранява в хладилник (между 2°C и 8°C) до 72 часа преди употреба.
- Преди приложение, пероралната суспензия може да се съхранява до 3 часа при стайна температура (не повече от 30°C).
- Изхвърлете неизползваната суспензия и отпадъчните материали.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/262/011

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2003 г.

Дата на последно подновяване: 22 септември 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция за лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА
И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЭФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – СТАНДАРТНА ОПАКОВКА (КАРТОНЕНА КУТИЯ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 80 mg твърди капсули
апрепитант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 80 mg апрепитант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 твърда капсула
Опаковка за 2-дневно лечение съдържаща: 2 x 80 mg твърда капсула
5 x 1 твърда капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ

ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/262/001 1 твърда капсула
EU/1/03/262/002 2 x 1 твърда капсула
EU/1/03/262/003 5 x 1 твърда капсула

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

EMEND 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
(ВКЛЮЧВАЩА 2 ТВЪРДИ КАПСУЛИ ОТ 80 МG)**

ПЪРВИЧНА ОПАКОВКА – ТРОЙНО ПРЕГЪНАТА – опаковка за 2^{ву} -дневно лечение

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 80 mg твърди капсули
апрепитант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 80 mg апрепитант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Опаковка за 2^{ву} -дневно лечение съдържаща:
2 x 80 mg твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Моля, преди употреба прочетете приложената листовка.

Вижте приложената листовка за допълнителна информация относно приемането на EMEND.

КОГА и КАК се приема EMEND

Вашият лекар Ви е предписал EMEND, антиеметик, който предотвратява свързаните с химиотерапията гадене и повръщане.

КАК:

EMEND 80 mg твърди капсули се приема един път дневно в 2 последователни дни.
EMEND капсули може да се приемат със или без храна.

Да не се изваждат едновременно всички капсули.

За да се извади, капсулата трябва да се натисне от тази страна.

Начало на лечението

КОГА:

Вземете една EMEND 80 mg капсула всяка сутрин. Започнете в деня след Вашата химиотерапия.

Ден 1

Ден 2

EMEND 80 mg капсула

Тъй като гадене и повръщане може да се появи в дните след Вашата химиотерапия, важно е да вземете EMEND 2 последователни дни, както е предписал Вашият лекар.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/262/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 80 mg твърди капсули
апрепитант

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – СТАНДАРТНА ОПАКОВКА (КАРТОНЕНА КУТИЯ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 125 mg твърди капсули
апрепитант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 125 mg апрепитант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 твърда капсула
5 x 1 твърда капсула

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/262/004 1 твърда капсула
EU/1/03/262/005 5 x 1 твърда капсула

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

EMEND 125 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 125 mg твърди капсули
апрепитант

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – ТРОЙНО ПРЕГЪНАТА ОПАКОВКА (КАРТОНЕНА КУТИЯ) – опаковка за 3^{ри} -дневно лечение

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 125 mg твърди капсули
EMEND 80 mg твърди капсули
апрепитант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула 125 mg съдържа 125 mg апрепитант.
Всяка твърда капсула 80 mg съдържа 80 mg апрепитант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Опаковка за 3^{ри} -дневно лечение съдържаща:
1 x 125 mg твърда капсула
2 x 80 mg твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/262/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

EMEND 125 mg/ 80 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА
(ВКЛЮЧВАЩА 1 ТВЪРДА КАПСУЛА 125 MG И 2 ТВЪРДИ КАПСУЛИ 80 MG)**

ПЪРВИЧНА ОПАКОВКА – ТРОЙНО ПРЕГЪНАТА – опаковка за 3^{ри}-дневно лечение

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 125 mg твърди капсули
EMEND 80 mg твърди капсули
апрепитант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула 125 mg съдържа 125 mg апрепитант.
Всяка твърда капсула 80 mg съдържа 80 mg апрепитант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Опаковка за 3-дневно лечение съдържаща:
1 x 125 mg твърда капсула
2 x 80 mg твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.

Моля, преди употреба прочетете приложената листовка.

Вижте приложената листовка за допълнителна информация относно приемането на EMEND.

КОГА и КАК се приема EMEND

Вашият лекар Ви е предписал EMEND, антиеметик, който предотвратява свързаните с химиотерапията гадене и повръщане.

КАК:

EMEND се приема само един път дневно в 3 последователни дни.
EMEND капсули може да се приемат със или без храна.

Да не се изваждат едновременно всички капсули.

За да се извади, капсулата трябва да се натисне от тази страна.

Начало на лечението

КОГА:

Вземете една EMEND 125 mg капсула през устата 1 час ПРЕДИ да започнете Вашата химиотерапия.

Ден 1
EMEND 125 mg капсула

КОГА:
Вземете една EMEND 80 mg капсула всяка сутрин през следващите два дни.

Ден 2

Ден 3

EMEND 80 mg капсула

Тъй като гадене и повръщане може да се появи в дните след Вашата химиотерапия, важно е да вземете EMEND 3 последователни дни, както е предписал Вашият лекар.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/262/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА EMEND 125 mg прах за перорална суспензия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 125 прах за перорална суспензия
апрепитант
За деца на възраст от 6 месеца до под 12 години

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа 125 mg апрепитант. След разтваряне, 1 ml от пероралната суспензия съдържа 25 mg апрепитант.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа захароза и лактоза. За допълнителна информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за перорална суспензия
едно саше, два перорални дозатора, едно капаче и една смесителна чашка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА

**ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ,
АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/03/262/011

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

EMEND 125 mg прах за перорална суспензия

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Саше EMEND 125 mg прах за перорална суспензия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

EMEND 125 mg прах за перорална суспензия
апрепитант
Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

EMEND 125 mg твърди капсули

EMEND 80 mg твърди капсули

апрепитант (aprepitant)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация. Ако сте родител на дете, което приема EMEND, моля, прочетете внимателно тази информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на детето. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите.
- Ако Вие или детето получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EMEND и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете или приложите EMEND
3. Как да приемате EMEND
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EMEND
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява EMEND и за какво се използва

EMEND съдържа активното вещество апрепитант и принадлежи към група лекарства, наречени рецепторни антагонисти на неврокинин 1 (НК₁). Мозъкът има специфичен дял, който контролира гаденето и повръщането. EMEND действа като блокира сигналите до този дял, като така намалява гаденето и повръщането. EMEND капсули се използват при възрастни и юноши на възраст над 12 години, **в комбинация с други лекарства**, за предотвратяване на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия (лечение на карцином), които предизвикват силно и умерено гадене и повръщане (като цисплатин,циклофосфамид, доксорубицин или епирубицин).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете или приложите EMEND

Не приемайте EMEND

- ако Вие или детето сте алергични към апрепитант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- с лекарства, съдържащи пимозид (използван за лечение на психични заболявания), терфенадин и астемизол (използвани при сенна хрема и други алергични състояния), цисаприд (използван за лечение на нарушения на храносмилането). Уведомете лекаря, ако Вие или детето приемате тези лекарства, тъй като лечението трябва да бъде променено преди Вие или детето да започнете да приемате EMEND.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра, преди да използвате EMEND или да приложите това лекарство на детето.

Преди лечение с EMEND трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето имате чернодробно заболяване, тъй като черният дроб е от значение за разграждането на лекарствата в организма. Затова може да се наложи лекаря да проследява състоянието на черния дроб.

Деца и юноши

Не давайте EMEND 80 mg и 125 mg капсули на деца под 12-годишна възраст, тъй като капсулите от 80 mg и 125 mg не са проучвани при тази група пациенти.

Други лекарства и EMEND

Както по време на приема на EMEND, така и след това, EMEND може да повлияе действието на други лекарства. Някои лекарства не трябва да се приемат заедно с EMEND (като пимозид, терфенадин, астемизол и цизаприд), за други е необходимо коригиране на дозата (вижте също „Не приемайте EMEND“).

Ефектите на EMEND или други лекарства могат да бъдат повлияни, ако Вие или детето приемате EMEND заедно с някое от следните лекарства, описани по-долу. Моля, информирайте лекаря или фармацевта, ако Вие или детето приемате някое от следните лекарства:

- лекарства за контрол на раждаемостта, които може да включват таблетки за контрол на раждаемостта, кожни лепенки, имплантати и някои вътрематочни средства (ВМС), които освобождават хормони, може да не действат адекватно, когато се прилагат заедно с EMEND. Следва да се прилага друга или допълнителна нехормонална форма на контролиране на раждаемостта по време на лечението с EMEND и до 2 месеца след лечение с EMEND,
- циклоспорин, такролимус, сиролимус, евролимус (имуносупресори),
- алфентанил, фентанил (използвани за лечение на болка),
- хинидин (използвани за лечение на нарушен сърдечен ритъм),
- иринотекан, етопозид, винорелбин, ифосфамид (лекарства за лечение на тумори),
- лекарства, съдържащи производни на ерготаминовите алкалоиди, например ерготамин и диерготамин (използвани за лечение на мигрена),
- варфарин, аценокумарол (разреждат кръвта; може да са необходими кръвни изследвания),
- рифампицин, кларитромицин, телитромицин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции),
- фенитоин (лекарство, използвано за лечение на гърчове),
- карбамазепин (използван за лечение на депресия и епилепсия),
- мидазолам, триазолам, фенобарбитал (лекарства, използвани за успокояване или които Ви помагат да спите),
- жълт кантарион (билков продукт, използван за лечение на депресия),
- протеазни инхибитори (използвани за лечение на HIV инфекции),
- кетоконазол, с изключение на шампоан (използван за лечение на синдром на Кушинг – когато организъмът произвежда излишък от кортизол),
- итраконазол, вориконазол, позаконазол (противогъбични средства),
- нефазодон (използван за лечение на депресия),
- кортикостероиди (като дексаметазон и метилпреднизолон),
- лекарства против тревожност (като алпразолам),
- толбутамид (лекарство, използвано за лечение на диабет).

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или детето приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Това лекарство не трябва да се употребява по време на бременност, освен ако е категорично необходимо. Ако Вие, или дъщеря Ви сте бременна или кърмите, бихте могли да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с лекаря преди употребата на това лекарство.

За информация относно контролиране на раждаемостта вижте "Други лекарства и EMEND".

Не е известно дали EMEND се екскретира в кърмата; поради това при лечение с това лекарство не се препоръчва кърмене. Важно е да уведомите лекаря, ако Вие или Вашата дъщеря кърмите или планирате да кърмите преди да започнете да приемате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Трябва да се има предвид, че някои хора се чувстват замаяни или сънливи след прием на EMEND. Ако Вие или детето се чувствате замаяни или сънливи, избягвайте шофирането, колоезденето, или използването на машини или инструменти, след прием на това лекарство (Вижте "Възможни нежелани реакции").

EMEND съдържа захароза

EMEND капсули съдържат захароза. Ако Вие или детето знаете от Вашия лекар, че Вие или детето имате непоносимост към някои захари, уведомете лекаря преди да приемете това лекарство.

EMEND съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате EMEND

Винаги приемайте това лекарство или прилагайте това лекарство на детето точно както Ви е казал лекарят, фармацевтът или медицинската сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра. Винаги приемайте EMEND едновременно с други лекарства за предотвратяване на гаденето и повръщането. След прекратяване на лечението с EMEND, лекарят може да предложи на Вас или детето да продължите да приемате други лекарства, включително кортикостероид (като дексаметазон) и „5HT₃ антагонист“ (като ондансетрон), за предотвратяване на гаденето и повръщането. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра.

Препоръчителната перорална доза EMEND е:

Ден 1:

- една капсула от 125 mg 1 час преди да започнете химиотерапевтична сесия в

и

Ден 2 и Ден 3:

- една капсула от 80 mg всеки ден
- Ако не се прилага химиотерапия, приемайте EMEND сутрин.
- Ако се прилага химиотерапия, приемайте EMEND 1 час преди провеждане на химиотерапевтичната сесия.

EMEND може да се приема със и без храна.

Глътнете капсулата цяла с малко течност.

Ако сте приели повече от необходимата доза EMEND

Не вземайте повече капсули от препоръчаните от лекаря. Ако Вие или детето вземете повече капсули, незабавно уведомете Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете EMEND

Ако Вие или детето сте пропуснали една доза, обадете се на Вашия лекар за съвет.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте лекаря или фармацевта.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не

всеки ги получава.

Спрете приема на EMEND и веднага отидете на лекар, ако Вие или детето забележите някоя от изброените по-долу нежелани реакции, които могат да бъдат сериозни и да налагат спешно лечение за Вас или детето:

- Уртикария, обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане (с неизвестна честота, не може да бъде оценена от наличните данни); това са признаци на алергична реакция.

Другите нежелани реакции, за които има съобщения, са изброени по-долу:

Честите нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) са:

- запек, нарушено храносмилане
- главоболие
- уморяемост
- загуба на апетит
- хълцане
- повишено количество на чернодробните ензими в кръвта Ви.

Нечестите нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души) са:

- замайване, сънливост
- акне, обрив
- тревожност
- оригване, гадене, повръщане, киселини, стомашна болка, сухота в устата, отделяне на газове
- повишена болезненост или парене при уриниране
- слабост, общо неразположение
- топли вълни/зачервяване на лицето или кожата
- ускорен или нередовен пулс
- треска с повишен риск от инфекция, намален брой червени кръвни клетки

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души) са:

- затруднено мислене, липса на енергия, променен вкус
- чувствителност на кожата към слънце, прекомерно потене, мазна кожа, ранички по кожата, сърбящ обрив, синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза (рядка тежка кожна реакция)
- еуфория (чувство на необикновено щастие), дезориентация
- бактериална инфекция, гъбична инфекция
- сериозен запек, стомашна язва, възпаление на тънките черва и дебелото черво, афти в устата, подуване
- често уриниране, отделяне на повече урина от нормалното, наличие на захар или кръв в урината
- дискомфорт в областта на гърдите, подуване, промяна в начина на ходене
- кашлица, секрет в задната част на гърлото, раздразнено гърло, кихане, възпалено гърло
- очен секрет и сърбеж
- звънтене в ушите
- мускулни спазми, мускулна слабост
- прекомерна жажда
- забавен пулс, заболяване на сърцето и кръвоносните съдове
- понижени белите кръвни клетки, ниски нива на натрий в кръвта, загуба на тегло.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вие или детето получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате EMEND

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изваждайте капсулите от блистера преди да имате готовност да ги приемете.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа EMEND

- Активното вещество е апрепитант. Всяка твърда капсула от 125 mg съдържа 125 mg апрепитант. Всяка твърда от 80 mg капсула съдържа 80 mg апрепитант.
- Другите съставки са: захароза, микрокристална целулоза (E 460), хидроксипропилцелулоза (E 463), натриев лаурилсулфат, желатин, титанов диоксид (E 171), шеллак, калиев хидроксид и черен железен оксид (E 172); твърдите капсули от 125 mg съдържат също червен железен оксид (E 172) и жълт железен оксид (E 172).

Как изглежда EMEND и какво съдържа опаковката

Твърдите капсули от 125 mg са непрозрачни, с бяло тяло и розово капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото на капсулата "462" и "125 mg".

Твърдите капсули от 80 mg са непрозрачни, с бяло тяло и капаче, с отпечатани радиално с черно мастило върху тялото на капсулата "461" и "80 mg".

EMEND 125 mg и 80 mg твърди капсули се предлагат в следните опаковки:

- Алюминиев блистер, съдържащ една 80 mg капсула
- Опаковка за 2-дневно лечение, съдържаща две 80 mg капсули
- 5 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една 80 mg капсула
- Алюминиев блистер, съдържащ една 125 mg капсула
- 5 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една 125 mg капсула
- 3-дневна опаковка за лечение съдържаща една 125 mg капсула и две 80 mg капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

EMEND 125 mg прах за перорална суспензия апепитант (aprepitant)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация. Тази листовка е написана за родителя или за полагащия грижи, който ще прилага това лекарство – моля, прочетете внимателно тази информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на детето. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите.
- Ако детето получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EMEND и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приложите EMEND
3. Как да приложите EMEND
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EMEND
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява EMEND и за какво се използва

EMEND съдържа активното вещество апепитант. То принадлежи към група лекарства, наречени рецепторни антагонисти на неврокинин 1 (NK₁).

Мозъкът има специфичен дял, който контролира гаденето и повръщането. EMEND действа като блокира сигналите до този дял, като така намалява гаденето и повръщането.

Прахът за перорална суспензия се използва при деца на възраст от 6 месеца до под 12 години, **в комбинация с други лекарства**, за предотвратяване на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия (лечение на карцином), която предизвиква силно и умерено гадене и повръщане (като цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин или епирубицин).

2. Какво трябва да знаете, преди да приложите EMEND

Не прилагайте EMEND

- ако детето е алергично към апепитант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако детето приема лекарства, които съдържат пимозид (при психични заболявания)
- ако детето приема терденафин или астемизол (при сенна хрема или други алергии)
- ако детето приема цизаприд (при проблеми с храносмилането)

Не прилагайте това лекарство, ако някое от горните се отнася за детето и уведомете лекаря на детето, ако то приема някое от горепосочените лекарства. Може да се наложи промяна в лечението преди да приложите това лекарство. Ако не сте сигурни, консултирайте се с лекаря, фармацевта или медицинската сестра, преди да приложите това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра, преди да приложите това лекарство на детето.

Чернодробни проблеми

Преди лечение с EMEND трябва да кажете на Вашия лекар, ако детето има проблеми с черния дроб. Това е необходимо, тъй като черният дроб е от значение за разграждането на лекарствата във тялото. Може да се наложи лекарят да проследява състоянието на черния дроб на детето по време на лечението.

Деца и юноши

Не давайте EMEND прах за перорална суспензия на деца на възраст под 6 месеца или които тежат по-малко от 6 kg, или при юноши между 12 и 18 години, тъй като прахът за перорална суспензия не е проучван при тази група пациенти.

Други лекарства и EMEND

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако детето приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства. Това е необходимо, тъй като EMEND може да промени действието на други лекарства, по време на и след лечение с EMEND. Други лекарства също могат да променят действието на EMEND.

Не прилагайте EMEND и информирайте лекаря или фармацевта, ако детето приема някое от следните лекарства (вижте също „Не прилагайте EMEND“). Това е необходимо, защото ще се наложи лечението му да се промени преди започване на EMEND:

- пимозид – при психични проблеми,
- терфенадин и астемизол – при сенна хрема и други алергии,
- цисаприд – при проблеми с храносмилането.

Не прилагайте това лекарство и информирайте лекаря или фармацевта, ако някое от гореизброените се отнася за детето.

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако детето приема някое от следните лекарства:

- лекарства, които повлияват имунната система – например циклоспорин, такролимус, сиролимус, евролимус,
- алфентанил, фентанил – при болка,
- хинидин – при нарушения на сърдечния ритъм,
- лекарства за лечение на рак – например иринотекан, етопозид, винорелбин, ифосфамид,
- лекарства, съдържащи производни на ерготаминовите алкалоиди, например ерготамин и диерготамин - при мигрена,
- лекарства, които разреждат кръвта – например варфарин, аценокумарол. Може да са необходими кръвни изследвания за Вашето дете по време на лечение с EMEND,
- антибиотици за лечение на инфекции – например рифампицин, кларитромицин, телитромицин,
- фенитоин – при припадъци (гърчове),
- карбамазепин - при депресия и епилепсия,
- мидазолам, триаололам, фенобарбитал - за успокояване или които Ви помагат да спите,
- жълт кантарион - билков продукт, използван при депресия,
- протеазни инхибитори – при ХИВ инфекции,
- кетоконазол, с изключение на шампоан (използван за лечение на синдром на Кушинг – когато организъмът произвежда излишък от кортизол),
- противогъбични средства, например итраконазол, вориконазол, позаконазол,
- нефазодон - при депресия,
- кортикостероиди – например дексаметазон и метилпреднизолон,
- лекарства против тревожност - като алпразолам,
- толбутамид - при диабет,
- лекарства за контрол на раждаемостта, които може да включват таблетки, кожни лепенки, имплантати и някои вътрематочни средства (ВМС), които освобождават хормони. Тези лекарства може да не действат адекватно, когато се прилагат заедно с EMEND. Може да се наложи приложение на друга или допълнителна нехормонална форма на контролиране

на раждаемостта по време на лечението с това лекарство и до 2 месеца след приключване на лечението.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за детето (или не сте сигурни), информирайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра, преди да приложите това лекарство.

Бременност и кърмене

Това лекарство не трябва да се употребява по време на бременност и кърмене, освен ако е категорично необходимо.

За информацията относно бременност, кърмене и предпазване от бременност попитайте Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Трябва да се има предвид, че някои хора се чувстват замаяни или сънливи след прием на EMEND. Ако детето се чувства замаяно или сънливо, то не трябва да кара колело или да използва инструменти или машини.

EMEND съдържа захароза и лактоза

Прахът за перорална суспензия съдържа захароза и лактоза. Ако лекарят ви е казал, че детето има непоносимост към някои захари, свържете се с лекаря преди да дадете това лекарство на детето.

EMEND съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да прилагате EMEND

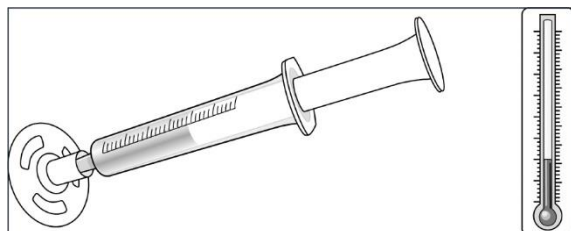
Медицински специалисти: Вижте инструкциите за приготвяне на пероралната суспензия за медицински специалисти в края на тази листовка. Там е описано как да пригответе доза EMEND прах за перорална суспензия.

Родители и хора, полагащи грижи за детето: Винаги прилагайте това лекарство на детето точно както са Ви казали лекаря, фармацевта или медицинската сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра на детето.

Много е важно това лекарство да се прилага точно както е указано по-долу.

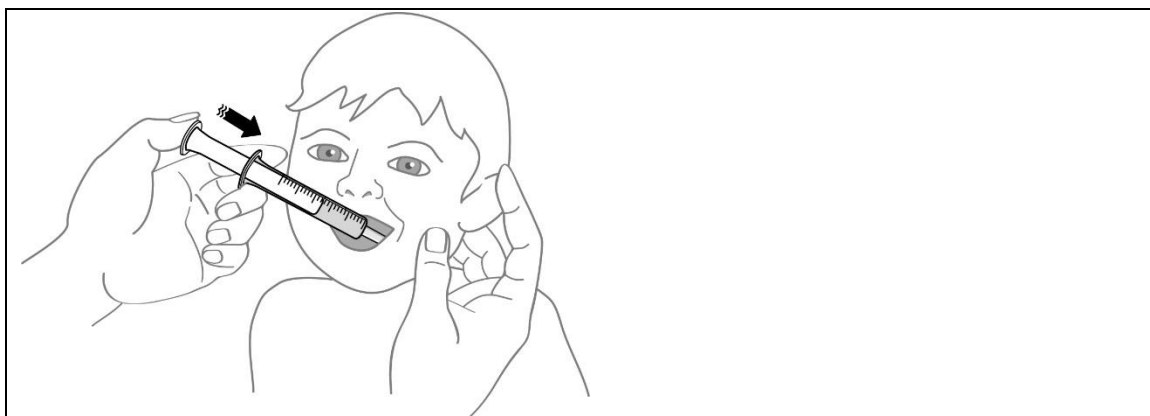
За всяка доза EMEND ще получите предварително напълнен перорален дозатор, който съдържа предписаната на детето доза.

Съхранявайте дозатора в хладилник (между 2°C и 8°C), докато приложите лекарството на детето.



Използвайте това лекарство в рамките на 2 дни от получаване на лекарството от медицинския специалист.

Преди приложение, лекарството може да се съхранява до 3 часа при стайна температура (не повече от 30°C).



Цветът на лекарството в пероралния дозатор може да бъде с различни нюанси на розовото (от светло розово до тъмно розово). Това е нормално и лекарството е годно за употреба.

- Премахнете капачето на пероралния дозатор.
- Поставете върха на пероралния дозатор в устата на детето и го насочете към вътрешната страна на лявата или дясната буза.
- Бавно натиснете буталото надолу, за да приложите цялото количество лекарство от пероралния дозатор.

Ако детето не може да приеме цялата доза, свържете се с медицинския специалист на детето.

Когато приключите, не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

Колко да прилагате

- Докторът ще определи правилната доза прах за перорална суспензия, въз основа на теглото на детето.
- Не променяйте дозата и не спирайте лечението без да сте говорили с лекаря, фармацевта или медицинската сестра.

Кога да прилагате

Ден 1:

- Прилагайте това лекарство 1 час преди започване на химиотерапевтичната сесия.

Ден 2 и Ден 3:

- Ако на детето няма да се прилага химиотерапия - прилагайте това лекарство сутрин.
- Ако на детето ще се прилага химиотерапия - прилагайте това лекарство един час преди започване на химиотерапевтичната сесия.

EMEND може да се прилага със или без храна.

Винаги прилагайте това лекарство едновременно с други лекарства за предотвратяване на гаденето и повръщането. След лечение с EMEND, лекарят може да предложи на детето да продължи да приема други лекарства за предотвратяване на гаденето и повръщането, което може да включва:

- кортикостероид – като дексаметазон и
- 5-HT₃ антагонист – като ондансетрон

Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра.

Ако сте приели повече от необходимата доза EMEND

Не давайте на детето от това лекарство повече, отколкото препоръчва лекарят. Ако дадете на детето повече отколкото е необходимо, незабавно уведомете лекаря.

Ако сте пропуснали да приложите EMEND

Ако детето пропусне една доза от това лекарство, обадете се на лекаря.
Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля, попитайте лекаря или фармацевта

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете да прилагате това лекарство и веднага отидете на лекар, ако Вие или детето забележите някоя от изброените по-долу нежелани реакции – детето може да се нуждае от спешно медицинско лечение:

- алергична реакция – признаците може да включват уртикария, обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане (не е известно, колко често се случват).

Спрете да прилагате това лекарство и веднага отидете на лекар, ако Вие или детето забележите някоя от изброените по-горе нежелани реакции.

Други нежелани реакции

Ако Вие или детето забележите някоя от следните нежелани реакции, уведомете лекаря, фармацевта или медицинската сестра:

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- запек, нарушено храносмилане,
- главоболие,
- уморяемост,
- загуба на апетит,
- хълцане,
- повишено количество на чернодробните ензими в кръвта. (показано в тестове).

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- замайване или сънливост,
- акне, обрив,
- тревожност,
- оригване, гадене, повръщане, киселини, стомашна болка, сухота в устата, отделяне на газове,
- повишена болезненост или парене при уриниране,
- слабост, общо неразположение,
- топли вълни/зачервяване на лицето или кожата,
- ускорен или нередовен пулс,
- треска с повишен риск от инфекция, намален брой червени кръвни клетки (показано в тестове).

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- затруднено мислене, липса на енергия, променен вкус,
- чувствителност на кожата към слънце, прекомерно потене, мазна кожа, ранички по кожата, сърбящ обрив, синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза (рядка тежка кожна реакция),
- еуфория (чувство на необикновено щастие), дезориентация,
- бактериална инфекция, гъбична инфекция,
- тежък запек, стомашна язва, възпаление на тънките черва и дебелото черво, афти в устата, подуване,
- по-често уриниране или отделяне на повече урина от нормалното, наличие на захар или кръв в урината,
- дискомфорт в областта на гърдите, подуване, промяна в начина на ходене,
- кашлица, секрет в задната част на гърлото, раздразнено гърло, кихане, възпалено гърло,

- очен секрет и сърбеж,
- звънтене в ушите,
- мускулни спазми, мускулна слабост,
- прекомерна жажда,
- забавен пулс, заболяване на сърцето и кръвоносните съдове,
- понижение на белите кръвни клетки, ниски нива на натрий в кръвта, загуба на телло.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако детето получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате EMEND

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Преди разтваряне:

EMEND ще се съхранява основно от медицински специалисти. Условиата на съхранение, ако имате нужда от тях, са както следва:

Не прилагайте това лекарство на детето след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след „Годен до:“ и върху сашето след „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

След разтваряне:

Преди приложение, пероралната суспензия може да се съхранява до 3 часа при стайна температура (не повече от 30°C). Може да се съхранява също в хладилник (между 2°C и 8°C) до 72 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа EMEND

- Активното вещество е апрепитант. Всяко саше съдържа 125 mg апрепитант. След разтваряне 1 ml пероралната суспензия съдържа 25 mg апрепитант.
- Другите съставки са: хидроксипропилцелулоза (E 463), натриев лаурилсулфат, захароза и лактоза (вижте точка 2 „EMEND съдържа захароза и лактоза“), червен железен оксид (E 172) и натриев стеарилфумарат.

Как изглежда EMEND и какво съдържа опаковката

Прахът за перорална суспензия представлява розов до бледорозов прах в саше за еднократна употреба.

Картонена опаковка за еднократна употреба

Една картонена опаковка съдържа едно саше, един перорален дозатор от 1 ml и един от 5 ml (от полипропилен, със силиконов O-пръстен), едно капаче и една смесителна чашка (от

полипропилен).

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

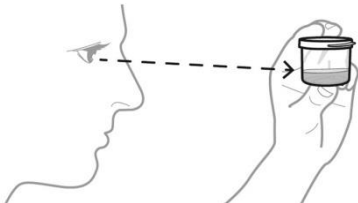
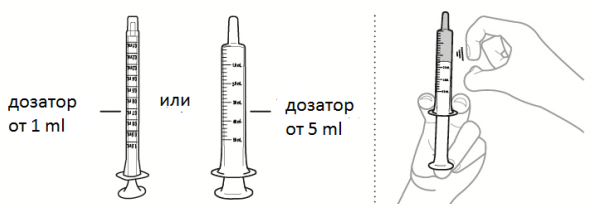
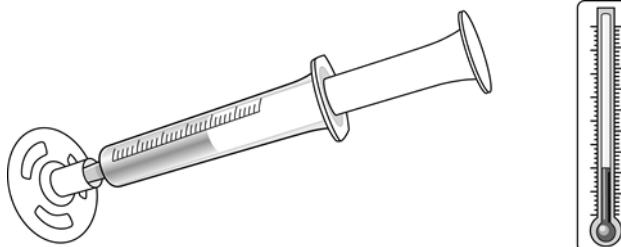
Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Инструкции за медицински специалисти за приготвяне на пероралната суспензия

| | |
|--|---|
| <p>Всяка опаковка EMEND съдържа саше с прах за перорална суспензия, перорален дозатор от 1 ml и от 5 ml, едно капаче и една смесителна чашка.</p> | <p>смеси от 5 ml телна чашка перорален дозатор от 5 ml перорален дозатор от 1 ml саше EMEND листовка капаче</p> |
| <p>1. Напълнете смесителната чашка с питейна вода със стайна температура.</p> | |
| <p>2. Напълнете пероралния дозатор от 5 ml с 4,6 ml вода от смесителната чашка. Уверете се, че няма въздух в пероралния дозатор (ако има въздух, отстранете го).</p> | |
| <p>3. Изхвърлете цялото неизползвано количество вода, останало в смесителната чашка.</p> | |
| <p>4. Добавете 4,6 ml вода от пероралния дозатор обратно в смесителната чашка.</p> | |
| <p>5. Всяко саше EMEND за перорална суспензия, съдържа 125 mg апрепитант, който трябва да се суспендира в 4,6 ml вода, за да се получи крайна концентрация от 25 mg/ml. Хванете сашето EMEND прах за перорална суспензия изправено и разтръскайте съдържанието, преди да отворите сашето. 6. Изсипете цялото съдържание на сашето в смесителната чашка, съдържаща 4,6 ml вода, и затворете капачето.</p> | <p>прекъсната линия</p> |
| <p>7. Смесете внимателно суспензията EMEND, като завъртите 20 пъти, след това внимателно обърнете смесителната чашка 5 пъти. Не разклащайте смесителната чашка, за да предотвратите образуването на пяна. Сместа трябва да бъде мътно розова до бледорозова.</p> | <p>x 20 x 5</p> |

| | | | |
|--|--|---|---|
| <p>8. Проверете сместа EMEND за наличие на бучки или пяна:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ако има бучки, повторете стъпка 7, докато отстраните бучките - Ако има пяна, изчакайте пяната да изчезне, преди да пристъпите към стъпка 9 |  | | |
| <p>9. Напълнете пероралния дозатор с предписаната доза от смесителната чашка, според таблицата по-долу.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Изберете пероралния дозатор въз основа на дозата: <ul style="list-style-type: none"> - Използвайте пероралния дозатор от 1 ml, ако дозата е 1 ml или по-ниска. - Използвайте пероралния дозатор от 5 ml, ако дозата е по-висока от 1 ml. - Често се случва да остане лекарство в чашката. <p>Уверете се, че няма въздух в пероралния дозатор (ако има въздух, отстранете го).</p> <p>Уверете се, че пероралният дозатор съдържа предписаната доза.</p> |  | | |
| | Ден 1 | Ден 2 | Ден 3 |
| EMEND перорална суспензия 25 mg/ml | 3 mg/kg перорално Максимална доза 125 mg | 2 mg/kg перорално Максимална доза 80 mg | 2 mg/kg перорално Максимална доза 80 mg |
| <p>10. Поставете капачето на пероралния дозатор, така, че да щракне.</p> <p>11. Ако дозата не бъде приложена непосредствено след отмерване, съхранявайте напълненият(ите) перорален(ни) дозатор(и) в хладилник между 2°C и 8°C до 72 часа преди употреба. Когато подготвяте дозата (дозите) за хората, полагащи грижи за детето, информирайте ги да съхраняват пероралния(те) дозатор(и) в хладилник, докато са готови да приложат дозата.</p> <p>12. Преди приложение, пероралната суспензия може да се съхранява до 3 часа при стайна температура (не повече от 30°C).</p> |  | | |

| | |
|--|--|
| <p>Изхвърлете неизползваната суспензия и отпадъчните материали. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания</p> | |
|--|--|