

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EMEND 125 mg hårde kapsler.

EMEND 80 mg hårde kapsler.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 125 mg kapsel indeholder 125 mg aprepitant. Hver 80 mg kapsel indeholder 80 mg aprepitant.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 125 mg saccharose (i 125 mg kapslen)

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver kapsel indeholder 80 mg saccharose (i 80 mg kapslen)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

125 mg kapslerne er ugenomsigtige med hvid kerne og lyserød kappe med "462" og "125 mg" præget med sort blæk på den ene halvdel af kapslen. 80 mg kapslerne er ugenomsigtige med hvid kerne og kappe med "461" og "80 mg" præget med sort blæk på den ene halvdel af kapslen.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med højemetogen og moderat emetogen cancerkemoterapi hos voksne og unge fra 12-års alderen.

EMEND 125 mg/80 mg gives som en del af en kombinationsbehandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

EMEND gives i 3 dage som del af et behandlingsregime, som også omfatter et kortikosteroid samt en 5-HT₃-antagonist. Den anbefalede dosis er 125 mg oralt én gang dagligt en time før start af kemoterapi på dag 1 og 80 mg oralt én gang dagligt på dag 2 og 3 om morgenen.

Følgende behandlingsregimer anbefales hos voksne til forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med moderat emetogen cancerkemoterapi:

Højemetogen kemoterapi-behandlingsregime

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
EMEND	125 mg oralt	80 mg oralt	80 mg oralt	Ingen
Dexamethason	12 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt
5-HT ₃ -antagonister	Standarddosering af 5-HT ₃ -antagonister. Se produktinformationen for den valgte 5-HT ₃ -antagonist for information om hensigtsmæssig dosering	Ingen	Ingen	Ingen

Dexamethason skal indgives 30 minutter før kemoterapibehandling på dag 1 og om morgenen på dag 2 til 4. Dexamethason dosis tager højde for lægemiddelinteraktioner.

Moderat emetogen kemoterapi-behandlingsregime

	Dag 1	Dag 2	Dag 3
EMEND	125 mg oralt	80 mg oralt	80 mg oralt
Dexamethason	12 mg oralt	Ingen	Ingen
5-HT ₃ antagonister	Standarddosering af 5-HT ₃ -antagonister. Se produktinformationen for den valgte 5-HT ₃ -antagonist for information om hensigtsmæssig dosering	Ingen	Ingen

Dexamethason skal indgives 30 minutter før kemoterapibehandling på dag 1. Dexamethason dosis tager højde for lægemiddelinteraktioner.

Pædiatrisk population

Unge (i alderen 12-17 år)

EMEND gives i 3 dage som en del af et behandlingsregime, som inkluderer en 5-HT₃-antagonist. Den anbefalede dosis for kapsler af EMEND er 125 mg oralt på dag 1 og 80 mg oralt på dag 2 og 3. EMEND administreres oralt 1 time før kemoterapi på dag 1, 2 og 3. Hvis der ikke gives kemoterapi på dag 2 og 3, skal EMEND administreres om morgenen. Se produktresuméet (SmPC) for den valgte 5-HT₃-antagonist for information om hensigtsmæssig dosering. Hvis et kortikosteroid, såsom dexamethason, administreres sammen med EMEND, skal kortikosteroiddosis administreres ved 50 % af den sædvanlige dosis (se pkt. 4.5 og 5.1).

Sikkerheden og virkningen af 80 mg og 125 mg kapslen er ikke klarlagt hos børn under 12 år. Der foreligger ingen data. Se SmPC for pulver til oral suspension for hensigtsmæssig dosering til spædbørn, småbørn og børn i alderen 6 måneder til under 12 år.

Generelt

Data om virkningsgraden for kombinationen med andre kortikosteroider og 5-HT₃ antagonister er begrænsede. For yderligere oplysninger om administration sammen med kortikosteroider se pkt. 4.5. Se SmPC for samtidigt indgivne 5-HT₃-antagonister.

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2).

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion eller til hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Aprepitant bør anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Den hårde kapsel bør sluges hel.

EMEND kan indtages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. EMEND bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 5.2).

CYP3A4-interaktioner

EMEND bør anvendes med forsigtighed til patienter, som er i samtidig oral behandling med aktive substanser, der primært metaboliseres gennem CYP3A4 og som har et smalt terapeutisk virkningsområde såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, sekalealkaloidderivater, fentanyl og quinidin (se pkt. 4.5). Endvidere bør der udvises særlig forsigtighed ved samtidig behandling med irinotecan, idet kombinationen kan resultere i øget toksicitet.

Samtidig administration med warfarin (et CYP2C9-substrat)

Hos patienter i kronisk warfarinbehandling bør International Normaliseret Ratio (INR) overvåges nøje under behandling med EMEND og i 14 dage efter hvert 3-dages behandlingsregime med EMEND (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af hormonale kontraceptiva

Effekten af hormonale kontraceptiva kan være nedsat i op til 28 dage efter administration af EMEND. Alternative ikke-hormonale back-up kontraceptionsmetoder bør anvendes under behandling med EMEND og i 2 måneder efter den sidste dosis EMEND (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

EMEND kapsler indeholder saccharose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose-galactosemalabsorption eller sucrase-isomaltasemangel.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aprepitant (125 mg/80 mg) er et substrat, en moderat hæmmer, samt inducer af CYP3A4. Aprepitant inducerer også CYP2C9. CYP3A4 hæmmes under behandling med EMEND. Efter afsluttet behandling forårsager EMEND en forbigående mild induktion af CYP2C9, CYP3A4 samt glukuronidering. Aprepitant ser ikke ud til at interagere med transportstoffet P-glykoprotein, som den udeblevne interaktion mellem aprepitant og digoxin viser.

Aprepitants effekt på andre aktive substansers farmakokinetik

CYP3A4-hæmning

Som en moderat hæmmer af CYP3A4 kan aprepitant (125 mg/80 mg) øge plasmakoncentrationen af samtidigt oralt administrerede aktive substanser, som metaboliseres gennem CYP3A4. Den totale eksponering for oralt administrerede CYP3A4-substrater kan øges op til ca. 3 gange under 3-dages behandlingen med EMEND. Virkningen af aprepitant på plasmakoncentrationen af intravenøst administrerede CYP3A4-substrater forventes at være mindre. EMEND må ikke anvendes samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.3). Aprepitants hæmning af CYP3A4 kan resultere i forhøjet plasmakoncentration af disse aktive substanser, hvilket kan medføre potentielt alvorlige eller livstruende reaktioner. Det tilrådes at udvise forsigtighed ved samtidig administration af EMEND og orale aktive substanser, der primært metaboliseres gennem CYP3A4, og som har et smalt terapeutisk virkningsområde såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og quinidin (se pkt. 4.4).

Kortikosteroider

Dexamethason: Den normale orale dexamethasondosis bør reduceres med ca. 50 %, når den samtidig administreres med EMEND 125 mg/80 mg dosisregime. Dexamethasondosis blev i kliniske undersøgelser for kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi (CINV) valgt for at tage højde for lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.2). Når EMEND blev administreret som et behandlingsregime med 125 mg indgivet samtidig med 20 mg dexamethason oralt på dag 1, og EMEND indgivet som 80 mg/dag med dexamethason 8 mg indgivet samtidig oralt på dag 2 til 5, forhøjedes AUC for dexamethason, et CYP3A4-substrat, 2,2 gange på dag 1 og 5.

Methylprednisolon: Den normale intravenøse methylprednisolondosis bør reduceres med ca. 25 %, og den normale orale methylprednisolondosis bør reduceres med ca. 50 %, når de administreres samtidig med EMEND 125 mg/80 mg dosisregime. Når EMEND blev administreret som et behandlingsregime med 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 sammen med methylprednisolon 125 mg intravenøst på dag 1 og 40 mg oralt på dag 2 og 3, øgedes AUC for methylprednisolon, et CYP3A4-substrat, 1,3 gange på dag 1 og 2,5 gange på dag 3.

På grund af aprepitants inducerende virkning på CYP3A4 kan AUC for methylprednisolon, ved kontinuerlig administration af methylprednisolon, mindske i op til 2 uger efter behandlingsstart med EMEND. Denne virkning forventes at være mere udtalt for oralt administreret methylprednisolon.

Kemoterapeutika

Når EMEND, i farmakokinetiske undersøgelser, blev givet som et regimen på 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3, påvirkede det ikke doxetaxels farmakokinetik, når dette blev administreret intravenøst på dag 1 eller vinorelbin, når dette blev administreret intravenøst på dag 1 eller dag 8. Da effekten af EMEND på oralt administrerede CYP3A4-substraters farmakokinetik er større end EMENDs effekt på intravenøst administrerede CYP3A4-substraters farmakokinetik, kan interaktion med oralt administrerede kemoterapeutika, som metaboliseres primært eller delvist af CYP3A4 (fx etoposid, vinorelbin) ikke udelukkes. Forsigtighed tilrådes og yderligere monitorering kan være nødvendig hos patienter, som får lægemidler, der primært eller delvist metaboliseres af CYP3A4 (se pkt. 4.4). Efter markedsføring er der rapporteret om neurotoksicitet, der er en potentiel bivirkning af ifosfamid, efter samtidig administration af aprepitant og ifosfamid.

Immunosuppressiva

Under det 3-dages CINV-regimen forventes en forbigående moderat stigning efterfulgt af et let fald i eksponeringen af immunsuppressiva, der metaboliseres af CYP3A4 (fx ciclosporin, tacrolimus,

everolimus og sirolimus). På grund af 3-dages regimets korte varighed og de tidsbestemte begrænsede ændringer i eksponeringen frarådes dosisreduktion af immunsuppressiva i de 3 dage, hvor EMEND også administreres.

Midazolam

Ved samtidig administration af EMEND (125 mg/80 mg) og midazolam eller andre benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) bør muligheden for forhøjede plasmakoncentrationer af midazolam eller andre benzodiazepiner overvejes.

EMEND forhøjede AUC for midazolam, et følsomt CYP3A4-substrat, 2,3 gange på dag 1 og 3,3 gange på dag 5, når en oral enkeltdosis midazolam 2 mg administreredes samtidig på dag 1 og dag 5 med et EMEND behandlingsregime på 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2-5.

I en anden undersøgelse med intravenøs administration af midazolam blev EMEND givet som 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3, og midazolam 2 mg blev indgivet intravenøst inden administration af 3 dages EMEND-behandlingsregime og på dag 4, 8 og 15. EMEND øgede AUC for midazolam med 25 % på dag 4 og nedsatte AUC for midazolam med 19 % på dag 8 og 4 % på dag 15. Disse effekter vurderedes ikke at være klinisk vigtige.

I en tredje undersøgelse med intravenøs og oral administration af midazolam blev EMEND givet som 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 sammen med ondansetron 32 mg på dag 1, dexamethason 12 mg på dag 1 og 8 mg på dag 2-4. Denne kombination (dvs. EMEND, ondansetron og dexamethason) sænkede AUC for oral midazolam 16 % på dag 6, 9 % på dag 8, 7 % på dag 15 og 17 % på dag 22. Disse effekter vurderedes ikke at være klinisk vigtige.

En supplerende undersøgelse blev udført med intravenøs administration af midazolam og EMEND. Intravenøs midazolam 2 mg blev givet 1 time efter oral administration af en enkelt dosis EMEND 125 mg. Plasma AUC for midazolam øgedes 1,5 gange. Denne virkning blev ikke anset for at være klinisk signifikant.

Induktion

Som en mild inducer af CYP2C9, CYP3A4 og glukuronidering kan aprepitant nedsætte plasmakoncentrationen af substrater, der er elimineret på denne måde inden for to uger efter behandlingsstart. Denne virkning viser sig eventuelt først efter afslutning af en 3-dages behandling med EMEND. For CYP2C9 og CYP3A4-substrater er induktionen forbigående, og maksimal effekt opnås efter 3-5 dage efter afslutning af 3-dages EMEND behandling. Effekten opretholdes i nogle få dage, aftager derefter langsomt og er uden klinisk signifikans to uger efter afslutning af EMEND behandling. Mild induktion af glukuronidering ses også med 80 mg oral aprepitant givet i 7 dage. Der mangler data vedrørende effekt på CYP2C8 og CYP2C19. Der bør udvises forsigtighed, når warfarin, acenocoumarol, tolbutamid, phenytoin eller andre aktive substanser, som vides at blive metaboliseret af CYP2C9, administreres i denne periode.

Warfarin

Hos patienter i kronisk warfarinbehandling bør prothrombintiden (INR) overvåges nøje under behandling med EMEND og i 2 uger efter hvert 3 dages behandlingsregime med EMEND til kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi (se pkt. 4.4). Når en enkelt dosis EMEND 125 mg administreredes på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 til raske personer, som var stabiliseret på kronisk warfarinbehandling, var der ikke virkning af EMEND på plasma AUC for R(+) eller S(-)warfarin bestemt på dag 3; der var imidlertid et 34 % fald i S(-)warfarins (et CYP2C9 substrat) dalkoncentration fulgt af et 14 % fald i INR 5 dage efter afsluttet behandling med EMEND.

Tolbutamid

Når en enkelt dosis tolbutamid 500 mg blev indgivet oralt, inden administration af 3 dages behandlingsregimen af EMEND, og på dag 4, 8 og 15, nedsatte EMEND, administreret som 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3, AUC for tolbutamid (et CYP2C9 substrat) med 23 % på dag 4, 28 % på dag 8 og 15 % på dag 15.

Hormonale kontræptiva

Virkningen af hormonale kontræptiva kan være nedsat i op til 28 dage efter administration af EMEND. Der bør anvendes alternative ikke-hormonale back-up kontræptionsmetoder under behandling med EMEND og i 2 måneder efter den sidste dosis EMEND.

I en klinisk undersøgelse blev der i 21 dage givet enkelte doser oral kontræption, indeholdende ethinyløstradiol og norethindron. EMEND blev samtidigt givet som 125 mg på dag 8 og som 80 mg /dag på dag 9 og 10 sammen med ondansetron 32 mg intravenøst på dag 8 og oral dexamethason givet som 12 mg på dag 8 og som 8 mg/dag på dag 9, 10 og 11. I dette studie var der fra dag 9 til og med dag 21 op til 64 % fald i dalkoncentrationen for etinyløstradiol og et fald på op til 60 % i dalkoncentrationen for norethindron.

5-HT₃ -antagonister

I kliniske interaktionsundersøgelser havde aprepitant ingen vigtig klinisk virkning på farmakokinetikken for ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (dolasetrans aktive metabolit).

Andre lægemidlers virkning på aprepitants farmakokinetik

Samtidig administration af EMEND og aktive substanser, som hæmmer CYP3A4-aktivitet (fx ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og proteasehæmmere), bør kun ske med stor forsigtighed, idet kombinationen forventes at resultere i mange gange forhøjede plasmakoncentrationer af aprepitant (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af EMEND og lægemidler, som er stærke inducere af CYP3A4-aktivitet (fx rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital), bør undgås, idet kombinationen resulterer i reducerede plasmakoncentrationer af aprepitant. Dette kan nedsætte virkningen af EMEND. EMEND og naturlægemidler med perikon (*Hypericum perforatum*), bør ikke administreres samtidigt.

Ketoconazol

Når en enkelt 125 mg dosis af aprepitant administreredes på dag 5 af et 10-dages behandlingsregime med 400 mg/dag ketoconazol, der er en stærk CYP3A4-hæmmer, øgedes AUC for aprepitant ca. 5 gange og aprepitants gennemsnitshalveringstid øgedes ca. 3 gange.

Rifampicin

Når en enkelt 375 mg dosis af EMEND administreredes på dag 9 i et 14-dages behandlingsregime med 600 mg/dag rifampicin, der er en stærk CYP3A4-inducer, faldt AUC for aprepitant med 91 % og gennemsnitshalveringstiden faldt med 68 %.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontræption hos mænd og kvinder

Virkningen af hormonale kontræptiva kan være nedsat under behandling og i 28 dage efter administration af EMEND. Alternative ikke-hormonale back-up kontræptionsmetoder bør anvendes under behandling med EMEND og i 2 måneder efter den sidste EMEND-dosis (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Der er for aprepitant ingen kliniske data vedrørende eksponerede graviditeter. Risikoen for reproduktionstoksicitet på grund af aprepitant er ikke tilstrækkeligt belyst, idet der i dyreundersøgelser ikke kunne opnås resultater for eksponering over terapeutiske doser til mennesker med 125 mg/80 mg dosering. Disse undersøgelser indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal-/fetaludvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Den mulige virkning på reproduktion af forandringer i neurokininregulering er ikke kendt. EMEND bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Amning

Aprepitant udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det er ukendt, om aprepitant udskilles i human mælk. Derfor frarådes amning under behandling med EMEND.

Fertilitet

Risikoen for indvirkning af aprepitant på fertilitet er ikke tilstrækkeligt belyst, idet der i dyreforsøg ikke kunne opnås resultater for eksponering over terapeutiske doser til mennesker. Disse fertilitetsstudier viste ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med henyn til parringsaktivitet, fertilitet, embryonal-/fetaludvikling eller sædkvalitet og motilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

EMEND kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj, cykle og betjene maskiner. Svimmelhed og træthed kan forekomme efter administration af EMEND (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen for aprepitant blev undersøgt hos ca. 6.500 voksne i flere end 50 studier og 184 børn og unge i 2 betydningsfulde kliniske studier med pædiatriske patienter.

Højemetogen kemoterapibehandling (HEC): De almindeligste bivirkninger, som blev rapporteret med højere incidens hos voksne, der var i aprepitantbehandling end i standardbehandling var: Hikke (4,6 % mod 2,9 %), forhøjet ALAT (2,8 % mod 1,1 %), dyspepsi (2,6% mod 2,0%), obstipation (2,4 % mod 2,0 %), hovedpine (2,0 % mod 1,8 %) og nedsat appetit (2,0 % mod 0,5 %).

Moderat emetogen kemoterapibehandling (MEC): Den almindeligste bivirkning, som blev rapporteret med højere incidens hos patienter, der var i aprepitantbehandling end i standardbehandling, var træthed (1,4 % mod 0,9 %).

De hyppigst forekomne bivirkninger, som blev rapporteret med højere incidens ved aprepitantbehandling end ved kontrolbehandling hos de pædiatriske patienter, mens de fik emetogen cancerkemoterapi, var hikke (3,3 % *versus* 0,0 %) og ansigtsrødme (1,1 % *versus* 0,0 %).

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger blev observeret i en poollet analyse af HEC- og MEC-studier med en højere incidens med aprepitant end med standardbehandling hos voksne eller pædiatriske patienter eller ved anvendelse efter markedsføring. Frekvenskategorierne, der er angivet i tabellen, er baseret på studier med voksne; de frekvenser, som blev observeret i studierne med pædiatriske patienter, var sammelignelige eller lavere, medmindre det er angivet i tabellen. Nogle mindre almindelige bivirkninger i den voksne population blev ikke observeret i de pædiatriske studier.

Frekvenser defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Infektioner og parasitære sygdomme	Candidiasis, stafylokokinfektion	Sjælden
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni, anæmi	Ikke almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Almindelig
	Polydipsi	Sjælden
Psyriske forstyrrelser	Angst	Ikke kendt
	Desorientering, euforisk stemning	Sjælden

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed, døsighed	Ikke almindelig
	Kognitiv forstyrrelse, letargi, dysgeusi	Sjælden
Øjne	Conjunctivitis	Sjælden
Øre og labyrint	Tinnitus	Sjælden
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
	Bradykardi, kardiovaskulær sygdom	Sjælden
Vaskulære sygdomme	Hedetur/ansigtsrødme	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hikke	Almindelig
	Orofaryngeale smerter, nysen, hoste, næseflåd, halsirritation.	Sjælden
Mave-tarmkanalen	Obstipation, dyspepsi	Almindelig
	Ructus, kvalme [†] , opkastning [†] , gastroesophageal refluxlidelse, mavesmerter, mundtørhed, flatulens	Ikke almindelig
	Perforeret duodenalulcus, stomatitis, oppustethed, hård afføring, neutropen colitis.	Sjælden
Hud og subkutane væv	Udslæt, akne	Ikke almindelig
	Lysfølsomhedsreaktion, hyperhidrose, seborré, hudlæsioner, kløende udslæt, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse	Sjælden
	Pruritus, urticaria	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelsvækkelse, muskelspasmer	Sjælden
Nyrer og urinveje	Dysuri	Ikke almindelig
	Pollakiuria	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Almindelig
	Asteni, utilpashed	Ikke almindelig
	Ødemer, gener i brystet, gangforstyrrelser	Sjælden
Undersøgelser	Stigning i ALAT	Almindelig
	Stigning i ASAT, øget alkalisk fosfatase i blodet	Ikke almindelig
	Positiv test for røde blodlegemer i urinen, hyponatriæmi, vægttab, fald i neutrofil, glucose i urinen, øget urinmængde	Sjælden

[†]Kvalme og opkastning var i de første 5 dage efter kemoterapibehandling effektparametre og blev først derefter indberettet som bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkningsprofilen hos voksne i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) i HEC- og MEC-undersøgelserne i op til 6 efterfølgende kemoterapicykler var de samme som sås i første cyklus.

I et supplerende aktivt kontrolleret klinisk studie med 1.169 voksne patienter, der fik aprepitant og HEC, var bivirkningsprofilen generelt den samme som i andre HEC-studier med aprepitant.

Non-CINV-studier

Der blev observeret yderligere bivirkninger hos de voksne patienter, som blev behandlet med en enkelt 40 mg dosis af aprepitant mod postoperativ kvalme og opkastning (PONV), med en højere incidens end for ondansetron: Smerter i øvre del af abdomen, anormale øvre tarmlyde, obstipation*, dysartri, dyspnø, hypoæstesi, søvnløshed, myosis, kvalme, sensorisk forstyrrelse, mavegener, sub-ileus*, nedsat synsskarphed, hvæsende vejrtrækning.

*Rapporteret hos patienter, der tog en højere dosis aprepitant.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør EMEND seponeres og almindelig understøttende behandling og overvågning iværksættes. På grund af aprepitants antiemetiske virkning vil lægemiddelinduceret opkastning sandsynligvis ikke være effektiv.

Aprepitant kan ikke fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og kvalmestillende lægemidler.

ATC kode: A04AD12

Aprepitant er en selektiv højaffinitets antagonist på human substans P neurokinin 1 (NK₁) receptorer.

3-dages aprepitantregime hos voksne

I 2 randomiserede, dobbeltblindede undersøgelser omfattende totalt 1.094 voksne patienter, der fik kemoterapi, inkluderende cisplatin ≥ 70 mg/m², blev aprepitant i kombination med et ondansetron/dexamethason behandlingsregime (se pkt. 4.2) sammenlignet med standardbehandlingsregime (placebo plus ondansetron 32 mg intravenøst på dag 1 plus dexamethason 20 mg oralt på dag 1 og 8 mg oralt to gange dagligt på dag 2 til 4). Selvom en intravenøs ondansetrondosis på 32 mg blev anvendt i kliniske studier, er dette ikke længere den anbefalede dosis. Se produktinformationen for den valgte 5-HT₃-antagonist for information om hensigtsmæssig dosering.

Virkingen var baseret på evaluering af følgende sammensatte mål: Komplet respons (defineret som ingen emetiske episoder og ingen brug af erstatningsterapi) primært i cyklus 1. Resultaterne evalueredes for hver enkelt undersøgelse og kombineret for begge undersøgelser.

En opsummering af nøgleresultaterne for den kombinerede analyse kan ses i tabel 1.

Tabel 1
Procent voksne patienter, som responderer pr. behandlingsgruppe og fase - cyklus 1
Højemetogen kemoterapibehandling

SAMMENSATTE MÅL	Aprepitant behandlingsregime (N=521) [†]	Standardbehandling (N=524) [‡]	Forskelle*	
	%	%	%	(95 % CI)
Komplet respons (ingen opkastning og ingen erstatningsterapi)				
Total (0-120 timer)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)

SAMMENSATTE MÅL	Aprepitant behandlingsregime (N=521) [†]	Standardbehandling (N=524) [†]	Forskelle*	
	%	%	%	(95 % CI)
0-24 timer	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 timer	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)

INDIVIDUELLE MÅL

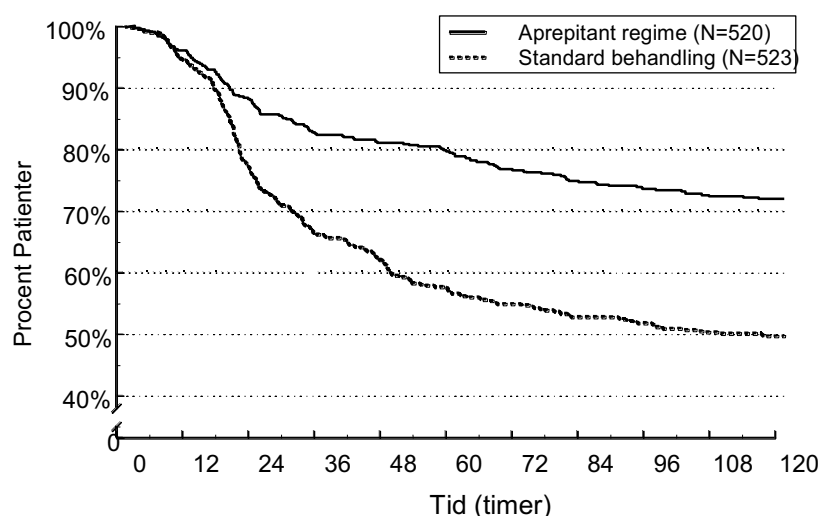
Ingen opkastning (ingen opkastning episoder uden hensyn til brug af erstatningsterapi)				
Total (0-120 timer)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 timer	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 timer	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Ingen signifikant kvalme (maks. VAS < 25 mm på en skala fra 0-100 mm)				
Total (0-120 timer)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 timer	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Konfidensintervallerne (CI) er ikke korrigeret for køn og samtidig kemoterapibehandling, som var inkluderet i den primære analyse af odds ratio og logistiske modeller.

[†] En patient i aprepitantregimet havde kun data i den akutte fase og blev ekskluderet fra analyserne fra den totale og forsinkede fase; en patient i standardregimet havde kun data i den forsinkede fase og blev ekskluderet fra analyserne fra den totale og akutte fase.

Den anslåede tid indtil første opkastning i den kombinerede analyse er vist ved Kaplan-Meier plot i figur 1.

Figur 1
Procent voksne patienter, som forbliver opkastningsfrie over tid - cyklus 1
Højemetogen kemoterapibehandling



Statistisk signifikante forskelle i virkning observeredes i hver af de to individuelle undersøgelser.

I samme to kliniske undersøgelser fortsatte 851 voksne patienter i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) og op til 5 yderligere kemoterapibehandlinger. Virkningen af aprepitant behandlingsregimet vedligeholdtes tilsyneladende i alle behandlingerne.

I en randomiseret, dobbeltblindet undersøgelse omfattende totalt 866 voksne patienter (864 kvinder, 2 mænd), der fik kemoterapi, inkluderende cyclophosphamid 750-1500 mg/m²; eller cyclophosphamid 500-1500 mg/m² og doxorubicin (≤ 60 mg/m²) eller epirubicin (≤ 100 mg/m²), blev aprepitant i kombination med et ondansetron/dexamethason behandlingsregime (se pkt. 4.2) sammenlignet med

standardbehandlingsregime (placebo plus ondansetron 8 mg oralt (to gange på dag 1 og hver 12. time på dag 2 og 3) plus dexamethason 20 mg oralt på dag 1).

Virkningen var baseret på evaluering af følgende sammensatte mål: Komplet respons (defineret som ingen emetiske episoder og ingen brug af erstatningsterapi) primært i cyklus 1.

En opsummering af nøgleresultaterne for den kombinerede analyse kan ses i tabel 2.

Tabel 2
Procent voksne patienter, som responderer pr. behandlingsgruppe og fase - cyklus 1
Moderat emetogen kemoterapibehandling

SAMMENSATTE MÅL	Aprepitant behandlingsregime (N=433) [†]	Standardbehandling (N=424)	Forskelle*	
	%	%	%	(95 % CI)
Komplet respons (ingen opkastning og ingen erstatningsterapi)				
Total (0-120 timer)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 timer	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 timer	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
INDIVIDUELLE MÅL				
Ingen opkastning (ingen opkastning episoder uden hensyn til brug af erstatningsterapi)				
Total (0-120 timer)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 timer	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 timer	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Ingen signifikant kvalme (maks. VAS < 25 mm på en skala fra 0-100 mm)				
Total (0-120 timer)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 timer	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 timer	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Konfidensintervallerne (CI) er ikke korrigeret for køn (< 55 år, ≥ 55 år) og investigatorgruppe, som var inkluderet i den primære analyse af odds ratio og logistiske modeller.

[†] En patient i aprepitantregimet havde kun data i den akutte fase og blev ekskluderet fra analyserne fra den totale og forsinkede fase.

I samme kliniske undersøgelse fortsatte 744 voksne patienter i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) og op til 3 yderligere kemoterapibehandlinger. Virkningen af aprepitant behandlingsregimet vedligeholdtes tilsyneladende i alle behandlingerne.

I en anden randomiseret, dobbeltblindet, klinisk multicenterundersøgelse med parallelle grupper blev aprepitantregimet sammenlignet med standardbehandling hos 848 voksne patienter (652 kvinder, 196 mænd), som fik et kemoterapiregime, der inkluderede i.v. behandling med oxaliplatin, carboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotecan, daunorubicin, doxorubicin, cyclophosphamid (< 1.500 mg/m²) eller cytarabin (> 1 g/m²). De patienter, der fik aprepitantregimet, fik kemoterapi for forskellige tumortyper, herunder 52% med brystcancer, 21% med gastrointestinal cancer, herunder kolorektal cancer, 13% med lungecancer og 6% med gynækologisk cancer. Aprepitantregimet i kombination med et ondansetron/dexamethason-regime (se pkt. 4.2) blev sammenlignet med standardbehandlingen (placebo i kombination med ondansetron 8 mg oralt (to gange på dag 1 og hver 12. time på dag 2 og 3) plus dexamethason 20 mg oralt på dag 1).

Virkningen var baseret på vurderingen af følgende primære og vigtige sekundære endepunkter: Ingen opkastning i hele perioden (0-120 timer efter kemoterapi), vurdering af sikkerhed og tolerabilitet af aprepitantregimet mht. kvalme og opkastning i forbindelse med kemoterapi (CINV) samt komplet respons (defineret som ingen opkastning og ingen anvendelse af erstatningsterapi) i hele perioden (0-120 timer efter kemoterapi). Desuden vurderedes "no significant nausea" i hele perioden (0-120 timer

efter kemoterapi) som et eksplorativt endepunkt, og i de akutte og forsinkede faser som en post-hoc analyse.

En opsummering af nøgleresultaterne fra undersøgelserne fremgår af tabel 3.

Tabel 3
Procent voksne patienter, som responderer pr. behandlingsgruppe og -fase i undersøgelse 2 – cyklus 1
Moderat emetogen kemoterapi

	Aprepitant behandlingsregime (N= 425) %	Standard- terapi (N= 406) %	Forskelle*	
			%	(95 % CI)
Komplet Respons (ingen opkastning og ingen erstatningsterapi)				
Totalt (0-120 timer)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 timer	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 timer	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Ingen opkastning (ingen opkastning episoder uden hensyn til brug af erstatningsterapi)				
Totalt (0-120 timer)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 timer	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 timer	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Ingen signifikant kvalme (maks. VAS <25 mm på en skala fra 0-100 mm)				
Totalt (0-120 timer)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 timer	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 timer	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

* Konfidensintervallerne (CI) blev beregnet uden justering for køn og region, som blev inkluderet i den primære analyse med anvendelse af logistiske modeller.

Fordelen ved aprepitant-kombinationsterapi i den totale undersøgelsespopulation var hovedsageligt drevet af de resultater, der sås hos patienter, der blev dårligt kontrolleret med standardregimet, som for eksempel hos kvinder, selvom resultaterne numerisk var bedre, når man så bort fra alder, tumortype eller køn. Komplet respons på aprepitantregimet og standardbehandlingen opnåedes hos henholdsvis 209/324 (65%) og 161/320 (50%) blandt kvinderne og hos 83/101 (82%) og 68/87 (78%) blandt mændene.

Pædiatrisk population

I et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt komparatorkontrolleret klinisk studie, som inkluderede 302 børn og unge (i alderen 6 måneder til 17 år), der fik moderat emetogen eller højemetogen kemoterapi, blev aprepitantregimet sammenlignet med et kontrolregime mht. forebyggelse af CINV. Virkningen af aprepitantregimet blev evalueret i en enkelt cyklus (cyklus 1). Patienterne fik mulighed for at få ikke-blindet aprepitant i efterfølgende cyklusser (valgfrie cyklusser 2-6); virkningen blev dog ikke vurderet i disse valgfrie cyklusser. Aprepitantregimet for unge i alderen 12 til 17 år (n=47) bestod af EMEND kapsler 125 mg oralt på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 i kombination med ondansetron på dag 1. Aprepitantregimet for børn i alderen 6 måneder til under 12 år (n=105) bestod af EMEND pulver til oral suspension 3,0 mg/kg (op til 125 mg) oralt på dag 1 og 2,0 mg/kg (op til 80 mg) oralt på dag 2 og 3 i kombination med ondansetron på dag 1. Kontrolregimet for unge i alderen 12 til 17 år (n=48) og børn i alderen 6 måneder til under 12 år (n=102) bestod af placebo for aprepitant på dag 1, 2 og 3 i kombination med ondansetron på dag 1. Henholdsvis EMEND eller placebo og ondansetron blev administreret 1 time og 30 minutter før initiering af kemoterapi. Brug af intravenøs dexamethason blev tilladt som en del af antiemetika-regimet for pædiatriske patienter i begge aldersgrupper efter lægens vurdering. En dosisreduktion (50 %) af dexamethason var påkrævet for pædiatriske patienter, der fik aprepitant. Ingen dosisreduktion var påkrævet for pædiatriske patienter, der fik kontrolregimet. 29 % af de pædiatriske patienter i aprepitantregimet og 28 % i kontrolregimet brugte dexamethason som en del af regimet i cyklus 1.

EMENDs antiemetiske aktivitet blev vurderet over en 5-dags (120 timer) periode efter initiering af kemoterapi på dag 1. Det primære endepunkt var komplet respons i den forsinkede fase (25 til 120 timer efter initiering af kemoterapi) i cyklus 1. En opsummering af nøgleresultaterne i studierne fremgår af tabel 4.

Tabel 4

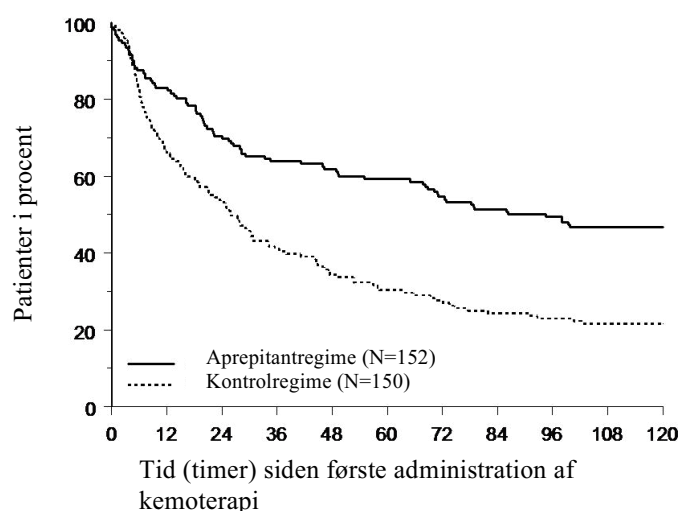
Antal (%) pædiatriske patienter med komplet respons og ingen opkastning ud fra behandlingsgruppe og fase – cyklus 1 (*Intent to treat*-population)

	Aprepitantregime n/m (%)	Kontrolregime n/m (%)
PRIMÆRT ENDEPUNKT		
Komplet respons* – forsinket fase	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
ANDRE FORUDSPECIFICEREDE ENDEPUNKTER		
Komplet respons* – akut fase	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Komplet respons* – total fase	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Ingen opkastning [§] – total fase	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Komplet respons = Ingen opkastning eller opkastningsfølelser og ingen brug af erstatningsterapi. [†] p < 0,01 ved sammenligning med kontrolregimet. [‡] p < 0,05 ved sammenligning med kontrolregimet. [§] Ingen opkastning = Ingen opkastning eller opkastningsfølelser. n/m = Antal patienter med ønsket respons/antal inkluderede patienter på dette tidspunkt. Akut fase: 0 til 24 timer efter initiering af kemoterapi. Forsinket fase: 25 til 120 timer efter initiering af kemoterapi. Total fase: 0 til 120 timer efter initiering af kemoterapi.		

Den anslåede tid til første opkastning efter initiering af kemoterapibehandling var længere med aprepitantregimet (anslået mediantid til første opkastning var 94,5 timer) sammenlignet med kontrolregimet (anslået mediantid til første opkastning var 26,0 timer) som vist i Kaplan-Meier-kurverne i figur 2.

Figur 2

Tid til første opkastningsepisode fra start af administration af kemoterapi - pædiatriske patienter i den totale fase - cyklus 1 (*Intent to treat*-population)



En analyse af virkningen i subpopulationerne i cyklus 1 viste at, uanset alderskategori, køn, brug af dexamethason til antiemetika-profylakse og kemoterapiens emetogenicitet, aprepitantregimet gav bedre kontrol end kontrolregimet med hensyn til endepunkterne for komplet respons.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aprepitant udviser nonlinear farmakokinetik. Såvel clearance som absolut biotilgængelighed falder ved øget dosis.

Absorption

Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed for aprepitant er 67 % for 80 mg kapslen og 59 % for 125 mg kapslen. Den gennemsnitlige peakplasmakonzentration ($C_{\max}$) for aprepitant fremkom efter ca. 4 timer ($t_{\max}$). Oral administration af kapslerne sammen med et normalt morgenmåltid på ca. 800 kilokalorier resulterede i en øgning på op til 40 % i AUC for aprepitant. Denne øgning ansås ikke for værende klinisk relevant.

Farmakokinetikken for aprepitant er nonlinear i det kliniske dosisområde. For raske unge voksne var øgningen i $AUC_{0-\infty}$ 26 % højere end dosisproportionaliteten mellem 80 mg og 125 mg enkeltdoser administreret på fuld mave.

Efter oral administration af en enkelt 125 mg dosis af EMEND på dag 1 og 80 mg én gang dagligt på dag 2 og 3 var $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ (middel $\pm$ SD) henholdsvis $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ på dag 1 og $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ på dag 3. $C_{\max}$ var henholdsvis $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$ på dag 1 og $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$ på dag 3.

Fordeling

Aprepitant er stærkt proteinbundet, med et gennemsnit på 97 %. Den geometriske gennemsnitsværdi af distributionsvolumen ved steady state (V_{dss}) er ca. 66 liter hos mennesker.

Biotransformation

Aprepitant metaboliseres i stort omfang. Hos raske, unge voksne tegner aprepitant sig for ca. 19 % af radioaktiviteten i plasma over 72 timer efter en enkelt intravenøs administreret 100 mg dosis af [^{14}C]-fosaprepitant, der er et prodrug for aprepitant, hvilket indikerer en væsentlig tilstedeværelse af metabolitter i plasma. Der er identificeret tolv metabolitter af aprepitant i human plasma. Metabolisme af aprepitant finder hovedsagelig sted via oxidation i morfolinringen og i sidekæderne, og de resulterende metabolitter var kun svagt aktive. *In vitro* undersøgelser som anvendte humane levermikrosomer indikerer at aprepitant hovedsagelig metaboliseres via CYP3A4 og muligvis med mindre deltagelse via CYP1A2 og CYP2C19.

Elimination

Aprepitant udskilles omdannet i urinen. Metabolitterne udskilles i urinen og via galdevejene over i fæces. Efter en enkelt intravenøs administreret 100 mg dosis af [^{14}C]-fosaprepitant, der er et prodrug for aprepitant til raske personer genfandt 57 % af radioaktiviteten i urinen og 45 % i fæces.

Plasmaclearance af aprepitant er dosisafhængig, idet clearance faldt ved øget dosis og varierede fra ca. 60 til 72 ml/min i det terapeutiske dosisområde. Den terminale halveringstid varierede fra ca. 9 til 13 timer.

Farmakokinetik hos specielle populationer

Ældre: Efter oral administration af en enkelt 125 mg dosis af aprepitant på dag 1 og 80 mg én gang dagligt på dag 2 til 5 er $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ for aprepitant 21 % højere på dag 1 og 36 % højere på dag 5 hos ældre (≥ 65 år) set i forhold til yngre voksne. $C_{\max}$ var 10 % højere på dag 1 og 24 % højere på dag 5 hos ældre i forhold til yngre voksne. Disse forskelle anses ikke for at være klinisk relevante. Dosisjustering af EMEND er ikke nødvendig til ældre patienter.

Køn: Efter oral administration af en enkelt 125 mg dosis aprepitant er $C_{\max}$ for aprepitant 16 % højere hos kvinder sammenlignet med mænd. Halveringstiden for aprepitant er 25 % lavere hos kvinder sammenlignet med mænd, og $t_{\max}$ ses cirka samtidig. Disse forskelle anses ikke for at være klinisk relevante. Dosisjustering af EMEND er ikke nødvendig set i forhold til køn.

Nedsat leverfunktion: Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) har ingen klinisk relevant indflydelse på farmakokinetikken for aprepitant. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let nedsat leverfunktion. Konklusioner vedrørende indflydelse af moderat nedsat leverfunktion (Child-Pughklasse B) på farmakokinetikken for aprepitant kan ikke udledes af de tilgængelige data. Der er ingen kliniske eller farmakokinetiske data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Nedsat nyrefunktion: En enkelt 240 mg dosis af EMEND blev administreret til patienter med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) og til hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion faldt $\text{AUC}_{0-\infty}$ for total-aprepitant (ubunden og proteinbundet) med 21 % og C_{max} faldt med 32 %, set i forhold til raske personer. For hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom faldt $\text{AUC}_{0-\infty}$ af total-aprepitant med 42 % og C_{max} faldt med 32 %. Grundet beskedne fald i proteinbindingen for aprepitant hos patienter med nyresygdom påvirkedes AUC for det farmakologisk aktive, ubundne aprepitant ikke signifikant hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer. Hæmodialyse påbegyndt 4 eller 48 timer efter dosering havde ingen signifikant virkning på farmakokinetikken for aprepitant; mindre end 0,2 % af dosis gen fandtes i dialysatet.

Dosisjustering af EMEND var ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion eller for hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom.

Pædiatrisk population: Som en del af et 3-dags regime resulterede dosering af aprepitant-kapsler (125/80/80-mg) hos unge patienter (i alderen 12 til 17 år) i et $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ på over $17 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ på dag 1 med koncentrationer (C_{min}) ved afslutningen af dag 2 og 3 på over $0,4 \mu\text{g/ml}$ hos størstedelen af patienterne. Den gennemsnitlige peakplasmakoncentration (C_{max}) var cirka $1,3 \mu\text{g/ml}$ på dag 1, og forekom efter cirka 4 timer. Som en del af et 3-dags regime resulterede dosering af aprepitant pulver til oral suspension (3/2/2-mg/kg) hos patienter i alderen 6 måneder til under 12 år i et $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ på over $17 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ på dag 1 med koncentrationer (C_{min}) ved afslutningen af dag 2 og 3 på over $0,1 \mu\text{g/ml}$ hos størstedelen af patienterne. Den gennemsnitlige peakplasmakoncentration (C_{max}) var cirka $1,2 \mu\text{g/ml}$ på dag 1, og forekom efter mellem 5 og 7 timer.

En farmakokinetisk populationsanalyse af aprepitant hos pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til og med 17 år) tyder på, at køn og race har ingen klinisk betydningsfuld effekt på aprepitants farmakokinetik.

Relation mellem koncentration og effekt:

Ved brug af en høj-specifik NK_1 -receptortracer har positron emissionstomografi (PET) undersøgelser i raske unge mænd vist, at aprepitant penetrerer hjernebarrieren og sætter sig på NK_1 -receptoren på en dosis- og plasmakoncentrationsafhængig måde. Plasmakoncentrationer af aprepitant opnået efter 3-dages behandlingsregime med EMEND hos voksne anses for at optage mere end 95 % af hjernens NK_1 -receptorer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelt dosis og gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Det bør imidlertid anføres, at systemisk eksponering til gnavere var den samme eller lavere end terapeutisk eksponering til mennesker ved 125 mg/80 mg dosering. Selvom der ikke sås bivirkninger i reproduktionsundersøgelser med humane doser, er optagelsen hos dyr ikke tilstrækkelig til at udføre en sikker risikovurdering for mennesker.

I et toksicitetsstudie med unge rotter, som blev behandlet fra dag 10 til dag 63 postnalt, førte aprepitant til en tidligere vaginalåbning hos hunner fra 250 mg/kg to gange dagligt og til en forsinket præputal separation hos hanner fra 10 mg/kg to gange dagligt. Der var ingen margin for klinisk relevant eksponering. Der var ingen behandlingsrelateret indvirkning på parring, fertilitet eller

embryonal- og fosteroverlevelse og ingen patologiske ændringer i de reproduktive organer. I et toksicitetsstudie med unge hunde, som blev behandlet fra dag 14 til dag 42 postnalt, blev der set reduceret testikelvægt og størrelse af Leydig-celler hos hanner ved 6 mg/kg/dag, og øget uterusvægt, hypertrofi af livmoderen og livmoderhalsen og ødemer i det vaginale væv blev set hos hunner fra 4 mg/kg/dag. Der var ingen margin for klinisk relevant eksponering for apremitant. Disse fund anses ikke for at være kliniske relevante ved kortidsbehandling i henhold til det anbefalede dosisregime.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Saccharose
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Natriumlaurylsulfat

Kapselskal (125 mg)

Gelatine
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

Kapselskal (80 mg)

Gelatine
Titandioxid (E171)

Prægeblæk

Shellac
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Forskellige pakningsstørrelser med forskellige styrker er tilgængelige.

Aluminiumblister med 1 stk. 80 mg kapsel.
Aluminiumblister med 2 stk. 80 mg kapsler.
5 stk. aluminiumblister med 1 stk. 80 mg kapsel i hver.

Aluminiumblister med 1 stk. 125 mg kapsel.
5 stk. aluminiumblister med 1 stk. 125 mg kapsel i hver.

Aluminiumblister med 1 stk. 125 mg kapsel og 2 stk. 80 mg kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. november 2003
Dato for seneste fornyelse: 22. september 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EMEND 125 mg pulver til oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver foliepose indeholder 125 mg aprepitant. Efter rekonstitution indeholder 1 ml oral suspension 25 mg aprepitant.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver foliepose indeholder cirka 125 mg saccharose og 468,7 mg lactose (vandfrit).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension.

Lyserødt til svagt lyserødt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med højemetogen og moderat emetogen cancerkemoterapi hos børn, småbørn og spædbørn i alderen fra 6 måneder til under 12 år.

EMEND pulver til oral suspension gives som en del af en kombinationsbehandling (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administration

Det er kun sundhedspersoner, som må klargøre og afmåle dosis af den orale suspension.

Dosering

Pædiatrisk population

Spædbørn, småbørn og børn (i alderen 6 måneder til under 12 år, og ikke under 6 kg)

EMEND gives i 3 dage som en del af et behandlingsregime, som inkluderer en 5-HT₃-antagonist. Den anbefalede dosis af EMEND pulver til oral suspension er baseret på vægt, som angivet i tabellen nedenfor. EMEND administreres oralt 1 time før kemoterapi på dag 1, 2 og 3. Hvis der ikke gives kemoterapi på dag 2 og 3, skal EMEND administreres om morgenen. Se produktresuméet (SmPC) for den valgte 5-HT₃-antagonist for information om hensigtsmæssig dosering. Hvis et kortikosteroid, såsom dexamethason, administreres sammen med EMEND, skal kortikosteroiddosis administreres ved 50 % af den sædvanlige dosis (se pkt. 4.5 og 5.1).

Anbefalet dosis af EMEND oral suspension hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til under 12 år

	Dag 1	Dag 2	Dag 3
EMEND oral suspension	3 mg/kg oralt Maksimal dosis 125 mg	2 mg/kg oralt Maksimal dosis 80 mg	2 mg/kg oralt Maksimal dosis 80 mg
25 mg/ml			

Virkningen af 125 mg pulver til oral suspension er ikke klarlagt hos børn i alderen 12 år og derover. Til unge i alderen 12-17 år fås EMEND som kapsler indeholdende 80 mg eller 125 mg aprepitant.

Sikkerheden og virkningen af EMEND pulver til oral suspension hos spædbørn under 6 måneder eller som vejer under 6 kg er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Generelt

Data om virkningsgraden for kombinationen med andre kortikosteroider og 5-HT₃ antagonist er begrænsede. For yderligere oplysninger om administration sammen med kortikosteroider se pkt. 4.5. Se SmPC for samtidigt indgivne 5-HT₃-antagonister.

Særlige populationer

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller til hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom (se pkt.5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Aprepitant skal anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Den orale suspension kan tages med eller uden mad.

For nærmere oplysninger om klargøring og administration af suspensionen, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af pimoqid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. EMEND skal derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 5.2).

CYP3A4-interaktioner

EMEND bør anvendes med forsigtighed til patienter, som er i samtidig oral behandling med aktive substanser, der primært metaboliseres gennem CYP3A4, og som har et smalt terapeutisk virkningsområde såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, sekalealkaloidderivater, fentanyl og quinidin (se pkt. 4.5). Endvidere bør der udvises særlig

forsigtighed ved samtidig behandling med irinotecan, idet kombinationen kan resultere i øget toksicitet.

Samtidig administration med warfarin (et CYP2C9-substrat)

Hos patienter i kronisk warfarinbehandling bør International Normaliseret Ratio (INR) overvåges nøje under behandling med EMEND og i 14 dage efter hvert 3-dages behandlingsregime med EMEND (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af hormonale kontrceptiva

Virkningen af hormonale kontrceptiva kan være nedsat i op til 28 dage efter administration af EMEND. Alternative ikke-hormonale back-up kontrceptionsmetoder bør anvendes under behandling med EMEND og i 2 måneder efter den sidste dosis EMEND (se pkt. 4.5).

Hjælpstoffer

EMEND pulver til oral suspension indeholder saccharose og lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer med fructose- eller galactoseintolerans, glucosegalactose-malabsorption, total lactase-mangel eller sucrase-isomaltasemangel bør ikke tage dette lægemiddel.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. foliepose, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aprepitant (125 mg/80 mg) er et substrat, en moderat hæmmer, samt inducer af CYP3A4. Aprepitant inducerer også CYP2C9. CYP3A4 hæmmes under behandling med EMEND. Efter afsluttet behandling forårsager EMEND en forbigående mild induktion af CYP2C9, CYP3A4 samt glukuronidering. Aprepitant ser ikke ud til at interagere med transportstoffet P-glykoprotein, som den udeblevne interaktion mellem aprepitant og digoxin viser.

Aprepitants effekt på andre aktive substansers farmakokinetik

CYP3A4-hæmning

Som en moderat hæmmer af CYP3A4 kan aprepitant (125 mg/80 mg) øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede aktive substanser, som metaboliseres gennem CYP3A4. Den totale eksponering for oralt administrerede CYP3A4-substrater kan øges op til ca. 3 gange under 3-dages behandlingen med EMEND. Virkningen af aprepitant på plasmakoncentrationen af intravenøst administrerede CYP3A4-substrater forventes at være mindre. EMEND må ikke anvendes samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.3). Aprepitants hæmning af CYP3A4 kan resultere i forhøjet plasmakoncentration af disse aktive substanser, hvilket kan medføre potentielt alvorlige eller livstruende reaktioner. Det tilrådes at udvise forsigtighed ved samtidig administration af EMEND og orale aktive substanser, der primært metaboliseres gennem CYP3A4, og som har et smalt terapeutisk virkningsområde såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og quinidin (se pkt. 4.4).

Kortikosteroider

Dexamethason: Den normale orale dexamethasondosis bør reduceres med ca. 50 %, når den samtidig administreres med EMEND 125 mg/80 mg dosisregime. Dexamethasondosis blev i kliniske studier for kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi (CINV) valgt for at tage højde for lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.2). Når EMEND blev administreret som et behandlingsregime med 125 mg administreret samtidig med 20 mg dexamethason oralt på dag 1, og EMEND administreret som 80 mg/dag med dexamethason 8 mg indgivet samtidig oralt på dag 2 til 5, forhøjedes AUC for dexamethason, et CYP3A4-substrat, 2,2 gange på dag 1 og 5.

Methylprednisolon: Den normale intravenøse methylprednisolondosis bør reduceres med ca. 25 %, og den normale orale methylprednisolondosis bør reduceres med ca. 50 %, når de administreres samtidigt med EMEND 125 mg/80 mg dosisregime. Når EMEND blev administreret som et behandlingsregime med 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 sammen med methylprednisolon 125 mg

intravenøst på dag 1 og 40 mg oralt på dag 2 og 3, øgedes AUC for methylprednisolon, et CYP3A4-substrat, 1,3 gange på dag 1 og 2,5 gange på dag 3.

På grund af aprepitants inducerende virkning på CYP3A4 kan AUC for methylprednisolon, ved kontinuerlig administration af methylprednisolon, mindskes i op til 2 uger efter behandlingsstart med EMEND. Denne virkning forventes at være mere udtalt for oralt administreret methylprednisolon.

Kemoterapeutika

Når EMEND, i farmakokinetiske undersøgelser, blev givet som et regimen på 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3, påvirkede det ikke docetaxels farmakokinetik, når dette blev administreret intravenøst på dag 1 eller vinorelbin, når dette blev administreret intravenøst på dag 1 eller dag 8. Da effekten af EMEND på oralt administrerede CYP3A4-substraters farmakokinetik er større end EMENDs effekt på intravenøst administrerede CYP3A4-substraters farmakokinetik, kan interaktion med oralt administrerede kemoterapeutika, som metaboliseres primært eller delvist af CYP3A4 (fx etoposid, vinorelbin) ikke udelukkes. Forsigtighed tilrådes og yderligere monitorering kan være nødvendig hos patienter, som får lægemidler, der primært eller delvist metaboliseres af CYP3A4 (se pkt. 4.4). Efter markedsføring er der rapporteret om neurotoksicitet, der er en potentiel bivirkning af ifosfamid, efter samtidig administration af aprepitant og ifosfamid.

Immunsuppressiva

Under det 3-dages CINV-regimen forventes en forbigående moderat stigning efterfulgt af et let fald i eksponeringen af immunsuppressiva, der metaboliseres af CYP3A4 (fx ciclosporin, tacrolimus, everolimus og sirolimus). På grund af 3-dages regimens korte varighed og de tidsbestemte begrænsede ændringer i eksponeringen frarådes dosisreduktion af immunsuppressiva i de 3 dage, hvor EMEND også administreres.

Midazolam

Ved samtidig administration af EMEND (125 mg/80 mg) og midazolam eller andre benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) bør muligheden for forhøjede plasmakoncentrationer af midazolam eller andre benzodiazepiner overvejes.

EMEND forhøjede AUC for midazolam, et følsomt CYP3A4-substrat, 2,3 gange på dag 1 og 3,3 gange på dag 5, når en oral enkeltdosis midazolam 2 mg administreredes samtidig på dag 1 og dag 5 med et EMEND behandlingsregime på 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2-5.

I et andet studie med intravenøs administration af midazolam blev EMEND givet som 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3, og midazolam 2 mg blev indgivet intravenøst inden administration af 3 dages EMEND-behandlingsregime og på dag 4, 8 og 15. EMEND øgede AUC for midazolam med 25 % på dag 4 og nedsatte AUC for midazolam med 19 % på dag 8 og 4 % på dag 15. Disse effekter vurderedes ikke at være klinisk vigtige.

I et tredje studie med intravenøs og oral administration af midazolam blev EMEND givet som 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 sammen med ondansetron 32 mg på dag 1, dexamethason 12 mg på dag 1 og 8 mg på dag 2-4. Denne kombination (dvs. EMEND, ondansetron og dexamethason) sænkede AUC for oral midazolam 16 % på dag 6, 9 % på dag 8, 7 % på dag 15 og 17 % på dag 22. Disse effekter vurderedes ikke at være klinisk vigtige.

Et supplerende studie blev udført med intravenøs administration af midazolam og EMEND. Intravenøs midazolam 2 mg blev givet 1 time efter oral administration af en enkelt dosis EMEND 125 mg. Plasma AUC for midazolam øgedes 1,5 gange. Denne virkning blev ikke anset for at være klinisk signifikant.

Induktion

Som en mild inducer af CYP2C9, CYP3A4 og glukuronidering kan aprepitant nedsætte plasmakoncentrationen af substrater, der elimineres på denne måde inden for to uger efter behandlingsstart. Denne virkning viser sig eventuelt først efter afslutning af en 3-dages behandling med EMEND. For CYP2C9 og CYP3A4-substrater er induktionen forbigående, og maksimal effekt opnås 3-5 dage efter afslutning af 3-dages EMEND behandling. Effekten opretholdes i nogle få dage, aftager derefter langsomt og er uden klinisk signifikans to uger efter afslutning af EMEND behandling. Mild induktion af glukuronidering ses også med 80 mg oral aprepitant givet i 7 dage. Der mangler data vedrørende effekt på CYP2C8 og CYP2C19. Der bør udvises forsigtighed, når warfarin, acenocoumarol, tolbutamid, phenytoin eller andre aktive substanser, som vides at blive metaboliseret af CYP2C9, administreres i denne periode.

Warfarin

Hos patienter i kronisk warfarinbehandling bør prothrombintiden (INR) overvåges nøje under behandling med EMEND og i 2 uger efter hvert 3-dages behandlingsregime med EMEND til kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi (se pkt. 4.4). Når en enkelt dosis EMEND 125 mg administreredes på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 til raske personer, som var stabiliseret på kronisk warfarinbehandling, var der ikke virkning af EMEND på plasma AUC for R(+) eller S(-) warfarin bestemt på dag 3; der var imidlertid et 34 % fald i S(-)warfarins (et CYP2C9-substrat) dalkoncentration fulgt af et 14 % fald i INR 5 dage efter afsluttet behandling med EMEND.

Tolbutamid

Når en enkelt dosis tolbutamid 500 mg blev indgivet oralt, inden administration af 3 dages behandlingsregimen af EMEND, og på dag 4, 8 og 15, nedsatte EMEND, administreret som 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3, AUC for tolbutamid (et CYP2C9-substrat) med 23 % på dag 4, 28 % på dag 8 og 15 % på dag 15.

Hormonale kontræptiva

Virkningen af hormonale kontræptiva kan være nedsat i op til 28 dage efter administration af EMEND. Der bør anvendes alternative ikke-hormonale back-up kontræptionsmetoder under behandling med EMEND og i 2 måneder efter den sidste dosis EMEND.

I et klinisk studie blev der i 21 dage givet enkelte doser oral kontræption, indeholdende ethinyløstradiol og norethindron. EMEND blev samtidigt givet som 125 mg på dag 8 og som 80 mg /dag på dag 9 og 10 sammen med ondansetron 32 mg intravenøst på dag 8 og oral dexamethason givet som 12 mg på dag 8 og som 8 mg/dag på dag 9, 10 og 11. I dette studie var der fra dag 9 til og med dag 21 op til 64 % fald i dalkoncentrationen for etinyløstradiol og et fald på op til 60 % i dalkoncentrationen for norethindron.

5-HT₃-antagonister

I kliniske interaktionsstudier havde aprepitant ingen vigtig klinisk virkning på farmakokinetikken for ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (dolasetrans aktive metabolit).

Andre lægemidlers virkning på aprepitants farmakokinetik

Samtidig administration af EMEND og aktive substanser, som hæmmer CYP3A4-aktivitet (fx ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og proteasehæmmere), bør kun ske med stor forsigtighed, idet kombinationen forventes at resultere i mange gange forhøjede plasmakoncentrationer af aprepitant (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af EMEND og aktive substanser, som er stærke inducere af CYP3A4-aktivitet (fx rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital), bør undgås, idet kombinationen resulterer i reducerede plasmakoncentrationer af aprepitant. Dette kan nedsætte virkningen af EMEND. EMEND og naturlægemidler med perikon (*Hypericum perforatum*) bør ikke administreres samtidigt.

Ketoconazol

Når en enkelt 125 mg dosis aprepitant administreredes på dag 5 af et 10-dages behandlingsregime med 400 mg/dag ketoconazol, der er en stærk CYP3A4-hæmmer, øgedes AUC for aprepitant ca. 5 gange og aprepitants gennemsnitshalveringstid øgedes ca. 3 gange.

Rifampicin

Når en enkelt 375 mg dosis aprepitant administreredes på dag 9 i et 14-dages behandlingsregime med 600 mg/dag rifampicin, der er en stærk CYP3A4-inducer, faldt AUC for aprepitant med 91 % og gennemsnitshalveringstiden faldt med 68 %.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception hos mænd og kvinder

Virkningen af hormonale kontraceptiva kan være nedsat under behandling og i 28 dage efter administration af EMEND. Alternative ikke-hormonale back-up kontraceptionsmetoder bør anvendes under behandling med EMEND og i 2 måneder efter den sidste EMEND-dosis (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Der er for aprepitant ingen kliniske data vedrørende eksponerede graviditeter. Risikoen for reproduktionstoksicitet på grund af aprepitant er ikke tilstrækkeligt belyst, idet der i dyreforsøg ikke kunne opnås resultater for eksponering over terapeutiske doser til mennesker med 125 mg/80 mg dosering. Disse undersøgelser indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal-/fetaludvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Den mulige virkning på reproduktion af forandringer i neurokininregulering er ikke kendt. EMEND bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Amning

Aprepitant udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det er ukendt, om aprepitant udskilles i human mælk. Derfor frarådes amning under behandling med EMEND.

Fertilitet

Risikoen for indvirkning af aprepitant på fertilitet er ikke tilstrækkeligt belyst, idet der i dyrestudier ikke kunne opnås resultater for eksponering over terapeutiske doser til mennesker. Disse fertilitetsstudier viste ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til parringsaktivitet, fertilitet, embryonal-/fetaludvikling eller sædkvalitet og motilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

EMEND kan i mindre grad påvirke evnen til at køre på cykel og betjene maskiner. Svimmelhed og træthed kan forekomme efter administration af EMEND (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen for aprepitant blev undersøgt hos ca. 6.500 voksne i flere end 50 studier og 184 børn og unge i 2 betydningsfulde kliniske studier med pædiatriske patienter.

Højemetogen kemoterapibehandling (HEC): De almindeligste bivirkninger, som blev rapporteret med højere incidens hos voksne i aprepitantbehandling, end hos patienterne i standardbehandling var: Hikke (4,6 % *versus* 2,9 %), forhøjet ALAT (2,8 % *versus* 1,1 %), dyspepsi (2,6% *versus* 2,0%), obstipation (2,4 % *versus* 2,0 %), hovedpine (2,0 % *versus* 1,8 %) og nedsat appetit (2,0 % *versus* 0,5 %).

Moderat emetogen kemoterapibehandling (MEC): Den almindeligste bivirkning, som blev rapporteret med højere incidens hos de patienter, der var i aprepitantbehandling end i standardbehandling, var træthed (1,4 % *versus* 0,9 %).

De hyppigst forekomne bivirkninger, som blev rapporteret med højere incidens ved aprepitantbehandling end ved kontrolbehandling hos de pædiatriske patienter, mens de fik emetogen cancerkemoterapi, var hikke (3,3 % *versus* 0,0 %) og ansigtsrødme (1,1 % *versus* 0,0 %).

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger blev observeret i en poollet analyse af HEC- og MEC-studier med en højere incidens med aprepitant end med standardbehandling eller ved anvendelse efter markedsføring. Frekvenskategorierne, der er angivet i tabellen, er baseret på studier med voksne. De frekvenser, som blev observeret i studierne med pædiatriske patienter, var sammelignelige eller lavere, medmindre det er angivet i tabellen. Nogle mindre almindelige bivirkninger i den voksne population blev ikke observeret i de pædiatriske studier.

Frekvenser defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Infektioner og parasitære sygdomme	Candidiasis, stafylokokinfektion	Sjælden
Blod og lymfesystem	Febril neutropeni, anæmi.	Ikke almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Almindelig
	Polydipsi	Sjælden
Psykiske forstyrrelser	Angst	Ikke almindelig
	Desorientering, euforisk stemning	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Almindelig
	Svimmelhed, døsighed	Ikke almindelig
	Kognitive forstyrrelser, letargi, dysgeusi	Sjælden
Øjne	Conjunctivitis	Sjælden
Øre og labyrint	Tinnitus	Sjælden
Hjerte	Palpitationer	Ikke almindelig
	Bradykardi, kardiovaskulær sygdom	Sjælden
Vaskulære sygdomme	Hedeture, ansigtsrødme	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hikke	Almindelig
	Orofaryngeale smerter, nysen, hoste, næseflåd, halsirritation	Sjælden

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvens
Mave-tarmkanalen	Obstipation, dyspepsi	Almindelig
	Ructus, kvalme [†] , opkastning [†] , gastroesophageal refluxlidelse, mavesmerter, mundtørhed, flatulens	Ikke almindelig
	Perforeret duodenalulcus, stomatitis, oppustethed, hård afføring, neutropen colitis	Sjælden
Hud og subkutane væv	Udslæt, akne	Ikke almindelig
	Lysfølsomhedsreaktion, hyperhidrose, seborré, hudlæsioner, kløende udslæt, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse	Sjælden
	Pruritus, urticaria	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelsvækkelse, muskelspasmer	Sjælden
Nyrer og urinveje	Dysuri	Ikke almindelig
	Pollakisuri	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed.	Almindelig
	Asteni, utilpashed	Ikke almindelig
	Ødemer, gener i brystet, gangforstyrrelser	Sjælden
Undersøgelser	Stigning i ALAT	Almindelig
	Stigning i ASAT, øget alkalisk fosfatase i blodet	Ikke almindelig
	Positiv test for røde blodlegemer i urinen, hyponatriæmi, vægttab, fald i neutrofil, glucose i urinen, øget urinmængde	Sjælden

[†]Kvalme og opkastning var effektparametre de første 5 dage efter kemoterapibehandling og først derefter indberettet som bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkningsprofilen hos voksne i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) i HEC- og MEC-studierne i op til 6 efterfølgende kemoterapicykler var de samme, som sås i første cyklus.

I et supplerende aktivt kontrolleret klinisk studie med 1.169 voksne patienter, der fik aprepitant og HEC, var bivirkningsprofilen generelt den samme som i andre HEC-studier med aprepitant.

Non-CINV-studier

Der blev observeret yderligere bivirkninger hos voksne patienter, som blev behandlet med en enkelt 40 mg dosis af aprepitant mod postoperativ kvalme og opkastning (PONV), med en højere incidens end for ondansetron: Smerter i øvre del af abdomen, anormale tarmlyde, obstipation*, dysartri, dyspnø, hypoæstesi, søvnløshed, myosis, kvalme, sensoriske forstyrrelser, mavegener, sub-ileus*, nedsat synsskarphe, hvæsende vejrtrækning.

*Rapporteret hos patienter, der tog en højere dosis aprepitant.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør EMEND seponeres og almindelig understøttende behandling og overvågning iværksættes. På grund af aprepitants antiemetiske virkning vil lægemiddelinduceret opkastning sandsynligvis ikke være effektiv.

Aprepitant kan ikke fjernes ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og kvalmestillende lægemidler, ATC-kode: A04AD12

Aprepitant er en selektiv højaffinitets antagonist på human substans P neurokinin 1 (NK₁) receptorer.

3-dages aprepitantregime hos voksne

I 2 randomiserede, dobbeltblindede studier omfattende totalt 1.094 voksne patienter, der fik kemoterapi, inkluderende cisplatin ≥ 70 mg/m², blev aprepitant i kombination med et ondansetron/dexamethason behandlingsregime (se pkt. 4.2) sammenlignet med standardbehandlingsregime (placebo plus ondansetron 32 mg intravenøst på dag 1 plus dexamethason 20 mg oralt på dag 1 og 8 mg oralt to gange dagligt på dag 2 til 4). Selvom en intravenøs ondansetrondosis på 32 mg blev anvendt i kliniske studier, er dette ikke længere den anbefalede dosis. Se produktformationen for den valgte 5-HT₃-antagonist for information om hensigtsmæssig dosering.

Virkingen var baseret på evaluering af følgende sammensatte mål: Komplet respons (defineret som ingen emetiske episoder og ingen brug af erstatningsterapi) primært i cyklus 1. Resultaterne evalueredes for hvert enkelt studie og kombineret for begge studier.

En opsummering af nøgleresultaterne for den kombinerede analyse kan ses i tabel 1.

Tabel 1
Procent voksne patienter, som responderer pr. behandlingsgruppe og fase - cyklus 1
Højemetogen kemoterapibehandling

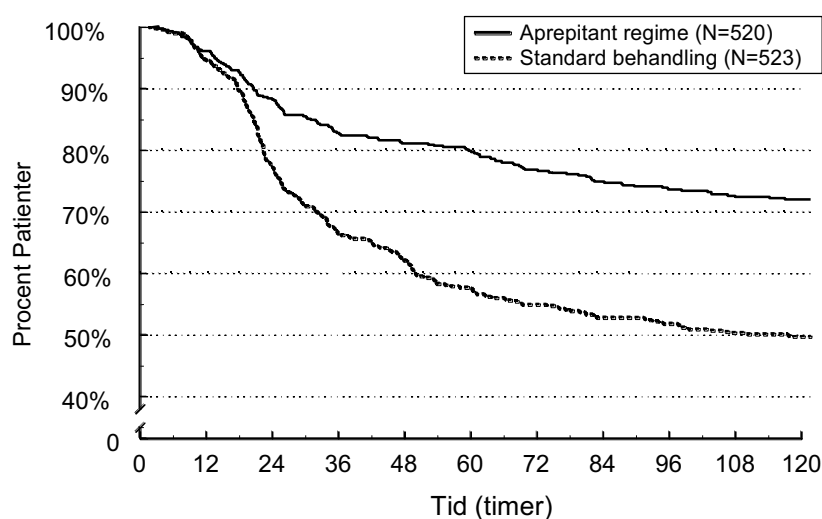
SAMMENSATTE MÅL	Aprepitant behandlingsregime (N=521) [†]	Standardbehandling (N=524) [†]	Forskelle*	
	%	%	%	(95 % CI)
Komplet respons (ingen opkastning og ingen erstatningsterapi)				
Total (0-120 timer)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 timer	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 timer	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
INDIVIDUELLE MÅL				
Ingen opkastning (ingen opkastning episoder uden hensyn til brug af erstatningsterapi)				
Total (0-120 timer)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 timer	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 timer	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Ingen signifikant kvalme (maks. VAS <25 mm på en skala fra 0-100 mm)				
Total (0-120 timer)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 timer	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Konfidensintervallerne (CI) er ikke korrigeret for køn og samtidig kemoterapibehandling, som var inkluderet i den primære analyse af odds ratio og logistiske modeller.

[†] En patient i aprepitantregimet havde kun data i den akutte fase og blev ekskluderet fra analyserne fra den totale og forsinkede fase; en patient i standardregimet havde kun data i den forsinkede fase og blev ekskluderet fra analyserne fra den totale og akutte fase.

Den anslåede tid indtil første opkastning i den kombinerede analyse er vist ved Kaplan-Meier plot i figur 1.

Figur 1
Procent voksne patienter, som forbliver opkastningsfrie over tid - cyklus 1
Højemetogen kemoterapibehandling



Statistisk signifikante forskelle i virkning observeredes i hver af de to individuelle studier.

I samme to kliniske studier fortsatte 851 voksne patienter i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) og op til 5 yderligere kemoterapibehandlinger. Virkningen af aprepitant behandlingsregimet vedligeholdtes tilsyneladende i alle behandlingerne.

I et randomiseret, dobbeltblindet studie omfattende totalt 866 voksne patienter (864 kvinder, 2 mænd), der fik kemoterapi, inkluderende cyclophosphamid 750-1.500 mg/m²; eller cyclophosphamid 500-1.500 mg/m² og doxorubicin (≤ 60 mg/m²) eller epirubicin (≤ 100 mg/m²), blev aprepitant i kombination med et ondansetron/dexamethason behandlingsregime (se pkt. 4.2) sammenlignet med standardbehandlingsregime (placebo plus ondansetron 8 mg oralt (to gange på dag 1 og hver 12. time på dag 2 og 3) plus dexamethason 20 mg oralt på dag 1).

Virkningen var baseret på evaluering af følgende sammensatte mål: Komplet respons (defineret som ingen emetiske episoder og ingen brug af erstatningsterapi) primært i cyklus 1.

En opsummering af nøgleresultaterne for den kombinerede analyse kan ses i tabel 2.

Tabel 2
Procent voksne patienter, som responderer pr. behandlingsgruppe og fase - cyklus 1
Moderat emetogen kemoterapibehandling

SAMMENSATTE MÅL	Aprepitant behandlingsregime (N=433) [†] %	Standardbehandling (N=424) %	Forskelle* %	(95% CI)
Komplet respons (ingen opkastning og ingen erstatningsterapi)				
Total (0-120 timer)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 timer	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 timer	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
INDIVIDUELLE MÅL				
Ingen opkastning (ingen opkastning episoder uden hensyn til brug af erstatningsterapi)				
Total (0-120 timer)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 timer	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 timer	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Ingen signifikant kvalme (maks. VAS < 25 mm på en skala fra 0-100 mm)				
Total (0-120 timer)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 timer	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 timer	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Konfidensintervallerne (CI) er ikke korigeret for køn (< 55 år, ≥ 55 år) og investigatorgruppe, som var inkluderet i den primære analyse af odds ratio og logistiske modeller.

[†] En patient i aprepitantregimet havde kun data i den akutte fase og blev ekskluderet fra analyserne fra den totale og forsinkede fase

I samme kliniske studie fortsatte 744 voksne patienter i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) og op til 3 yderligere kemoterapibehandlinger. Virkningen af aprepitant behandlingsregimet vedligeholdtes tilsyneladende i alle behandlingerne.

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, klinisk multicenterstudie med parallelle grupper blev aprepitantregimet sammenlignet med standardbehandling hos 848 voksne patienter (652 kvinder, 196 mænd), som fik et kemoterapiregime, der inkluderede i.v.-behandling med oxaliplatin, carboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotecan, daunorubicin, doxorubicin, cyclophosphamid (<1.500 mg/m²) eller cytarabin (>1 g/m²). De patienter, der fik aprepitantregimet, fik kemoterapi for forskellige tumortyper, herunder 52% med brystcancer, 21% med gastrointestinal cancer, herunder kolorektal cancer, 13% med lungecancer og 6% med gynækologisk cancer. Aprepitantregimet i kombination med et ondansetron/dexamethason-regime (se pkt. 4.2) blev sammenlignet med

standardbehandlingen (placebo i kombination med ondansetron 8 mg oralt (to gange på dag 1 og hver 12. time på dag 2 og 3) plus dexamethason 20 mg oralt på dag 1).

Virkningen var baseret på vurderingen af følgende primære og vigtige sekundære endepunkter: Ingen opkastning i hele perioden (0-120 timer efter kemoterapi), vurdering af sikkerhed og tolerabilitet af aprepitantregimet mht. kvalme og opkastning i forbindelse med kemoterapi (CINV) samt komplet respons (defineret som ingen opkastning og ingen anvendelse af erstatningsterapi) totalt i perioden (0-120 timer efter kemoterapi). Desuden vurderedes "*no significant nausea*" i hele perioden (0-120 timer efter kemoterapi) som et eksplorativt endepunkt, og i de akutte og forsinkede faser som en post-hoc analyse.

En opsummering af nøgleresultaterne fra studierne fremgår af tabel 3.

Tabel 3
Procent voksne patienter, som responderer pr. behandlingsgruppe og -fase i undersøgelse 2 – cyklus 1
Moderat emetogen kemoterapi

	Aprepitant behandlingsregime (N= 425) %	Standard- terapi (N= 406) %	Forskelle*	
			%	(95 % CI)
Komplet respons (ingen opkastning og ingen erstatningsterapi)				
Totalt (0-120 timer)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 timer	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 timer	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Ingen opkastning (ingen opkastning episoder uden hensyn til brug af erstatningsterapi)				
Totalt (0-120 timer)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 timer	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 timer	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Ingen signifikant kvalme (maks. VAS <25 mm på en skala fra 0-100 mm)				
Totalt (0-120 timer)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 timer	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 timer	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

* Konfidensintervallerne (CI) blev beregnet uden justering for køn og region, som blev inkluderet i den primære analyse med anvendelse af logistiske modeller.

Fordelen ved aprepitant-kombinationsterapi i den totale studiepopulation var hovedsageligt drevet af de resultater, der sås hos patienter, der blev dårligt kontrolleret med standardregimet, som for eksempel hos kvinder, selvom resultaterne numerisk var bedre, når man så bort fra alder, tumortype eller køn. Komplet respons på aprepitantregimet og standardbehandlingen opnåedes hos henholdsvis 209/324 (65%) og 161/320 (50%) blandt kvinderne og hos 83/101 (82%) og 68/87 (78%) blandt mændene.

Pædiatrisk population

I et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt komparatorkontrolleret klinisk studie, som inkluderede 302 børn og unge (i alderen 6 måneder til 17 år), der fik moderat emetogen eller højemetogen kemoterapi, blev aprepitantregimet sammenlignet med et kontrolregime mht. forebyggelse af CINV. Virkningen af aprepitantregimet blev evalueret i en enkelt cyklus (cyklus 1). Patienterne fik mulighed for at få ikke-blindet aprepitant i efterfølgende cyklusser (valgfrie cyklusser 2-6); virkningen blev dog ikke vurderet i disse valgfrie cyklusser. Aprepitantregimet for unge i alderen 12 til 17 år (n=47) bestod af EMEND kapsler 125 mg oralt på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 i kombination med ondansetron på dag 1. Aprepitantregimet for børn i alderen 6 måneder til under 12 år (n=105) bestod af EMEND pulver til oral suspension 3,0 mg/kg (op til 125 mg) oralt på dag 1 og 2,0 mg/kg (op til 80 mg) oralt på dag 2 og 3 i kombination med ondansetron på dag 1. Kontrolregimet for unge i alderen 12 til 17 år (n=48) og børn i alderen 6 måneder til under 12 år (n=102) bestod af placebo for aprepitant på dag 1, 2

og 3 i kombination med ondansetron på dag 1. Henholdsvis EMEND eller placebo og ondansetron blev administreret 1 time og 30 minutter før initiering af kemoterapi. Brug af intravenøs dexamethason blev tilladt som en del af antiemetika-regimet for pædiatriske patienter i begge aldersgrupper efter lægens vurdering. En dosisreduktion (50 %) af dexamethason var påkrævet for pædiatriske patienter, der fik aprepitant. Ingen dosisreduktion var påkrævet for pædiatriske patienter, der fik kontrolregimet. 29 % af de pædiatriske patienter i aprepitantregimet og 28 % i kontrolregimet brugte dexamethason som en del af regimet i cyklus 1.

EMENDs antiemetiske aktivitet blev vurderet over en 5-dags (120 timer) periode efter initiering af kemoterapi på dag 1. Det primære endepunkt var komplet respons i den forsinkede fase (25 til 120 timer efter initiering af kemoterapi) i cyklus 1. En opsummering af nøgleresultaterne i studierne fremgår af tabel 4.

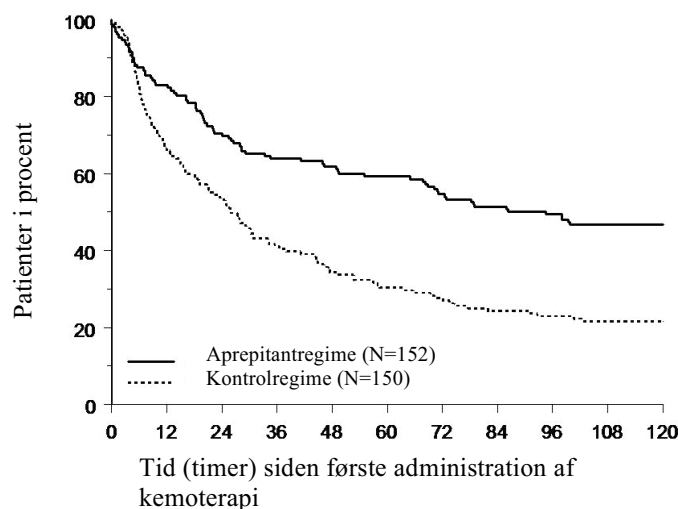
Tabel 4
Antal (%) pædiatriske patienter med komplet respons og ingen opkastning ud fra behandlingsgruppe og fase – cyklus 1 (*Intent to treat-population*)

	Aprepitantregime n/m (%)	Kontrolregime n/m (%)
PRIMÆRT ENDEPUNKT		
Komplet respons* – forsinket fase	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
ANDRE FORUDSPECIFICEREDE ENDEPUNKTER		
Komplet respons* – akut fase	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Komplet respons* – total fase	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Ingen opkastning [§] – total fase	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Komplet respons = Ingen opkastning eller opkastningsførmørelser og ingen brug af erstatningsterapi. [†] p < 0,01 ved sammenligning med kontrolregimet. [‡] p < 0,05 ved sammenligning med kontrolregimet. [§] Ingen opkastning = Ingen opkastning eller opkastningsførmørelser. n/m = Antal patienter med ønsket respons/antal inkluderede patienter på dette tidspunkt. Akut fase: 0 til 24 timer efter initiering af kemoterapi. Forsinket fase: 25 til 120 timer efter initiering af kemoterapi. Total fase: 0 til 120 timer efter initiering af kemoterapi.		

Den anslåede tid til første opkastning efter initiering af kemoterapibehandling var længere med aprepitantregimet (anslået mediantid til første opkastning var 94,5 timer) sammenlignet med kontrolregimet (anslået mediantid til første opkastning var 26,0 timer) som vist i Kaplan-Meier-kurverne i figur 2.

Figur 2

Tid til første opkastningsepisode fra start af administration af kemoterapi - pædiatriske patienter i den totale fase - cyklus 1 (*Intent to treat*-population)



En analyse af virkningen i subpopulationerne i cyklus 1 viste at, uanset alderskategori, køn, brug af dexamethason til antiemetika-profylakse og kemoterapiens emetogenicitet, aprepitantregimet gav bedre kontrol end kontrolregimet med hensyn til endepunkterne for komplet respons.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aprepitant udviser nonlinear farmakokinetik. Såvel clearance som absolut biotilgængelighed falder ved øget dosis.

Absorption

Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed for aprepitant er 67 % for 80 mg kapslen og 59 % for 125 mg kapslen. Den gennemsnitlige peakplasmakoncentration (C_{max}) for aprepitant fremkom efter ca. 4 timer (t_{max}). Oral administration af kapslerne sammen med et normalt morgenmåltid på ca. 800 kilokalorier resulterede i en øgning på op til 40 % i AUC for aprepitant. Denne øgning ansås ikke for værende klinisk relevant.

Farmakokinetikken for aprepitant er nonlinear i det kliniske dosisområde. For raske unge voksne var øgningen i $AUC_{0-\infty}$ 26 % højere end dosisproportionaliteten mellem 80 mg og 125 mg enkeltdoser administreret på fuld mave.

Efter oral administration af en enkelt 125 mg dosis af EMEND på dag 1 og 80 mg én gang dagligt på dag 2 og 3 var $AUC_{0-24 \text{ timer}}$ (middel $\pm$ SD) henholdsvis $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g} \cdot \text{t}/\text{ml}$ på dag 1 og $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g} \cdot \text{t}/\text{ml}$ på dag 3. C_{max} var henholdsvis $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$ på dag 1 og $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$ på dag 3.

Fordeling

Aprepitant er stærkt proteinbundet, med et gennemsnit på 97 %. Den geometriske gennemsnitsværdi af distributionsvolumen ved steady state (V_{dss}) er ca. 66 liter hos mennesker.

Biotransformation

Aprepitant metaboliseres i stort omfang. Hos raske, unge voksne tegner aprepitant sig for ca. 19 % af radioaktiviteten i plasma over 72 timer efter en enkelt intravenøs administreret 100 mg dosis af [^{14}C]-fosaprepitant, der er et prodrug for aprepitant, hvilket indikerer en væsentlig tilstedeværelse af metabolitter i plasma. Der er identificeret tolv metabolitter af aprepitant i human plasma. Metabolisme af aprepitant finder hovedsagelig sted via oxidation i morfolinringen og i sidekæderne, og de resulterende metabolitter var kun svagt aktive. *In vitro* studier, som anvendte humane levermikrosomer, indikerer, at aprepitant hovedsagelig metaboliseres via CYP3A4 og muligvis med mindre deltagelse via CYP1A2 og CYP2C19.

Elimination

Aprepitant udskilles omdannet i urinen. Metabolitterne udskilles i urinen og via galdevejene over i fæces. Efter en enkelt intravenøs administreret 100 mg dosis af [^{14}C]-fosaprepitant, der er et prodrug for aprepitant til raske personer genfandtes 57% af radioaktiviteten i urinen og 45 % i fæces.

Plasmaclearance af aprepitant er dosisafhængig, idet clearance faldt ved øget dosis og varierede fra ca. 60 til 72 ml/min i det terapeutiske dosisområde. Den terminale halveringstid varierede fra ca. 9 til 13 timer.

Farmakokinetik hos specielle populationer

Køn: Efter oral administration af en enkelt 125 mg dosis aprepitant er $C_{\max}$ for aprepitant 16% højere hos kvinder sammenlignet med mænd. Halveringstiden for aprepitant er 25 % lavere hos kvinder sammenlignet med mænd, og $t_{\max}$ ses cirka samtidig. Disse forskelle anses ikke for at være klinisk relevante. Dosisjustering af EMEND er ikke nødvendig set i forhold til køn.

Nedsat leverfunktion: Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) har ingen klinisk relevant indflydelse på farmakokinetikken for aprepitant. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let nedsat leverfunktion. Konklusioner vedrørende indflydelse af moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) på farmakokinetikken for aprepitant kan ikke udledes af de tilgængelige data. Der er ingen kliniske eller farmakokinetiske data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Nedsat nyrefunktion: En enkelt 240 mg dosis aprepitant blev administreret til patienter med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) og til hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion faldt $\text{AUC}_{0-\infty}$ for total-aprepitant (ubunden og proteinbundet) med 21 % og $C_{\max}$ faldt med 32 %, set i forhold til raske personer. For hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom faldt $\text{AUC}_{0-\infty}$ af total-aprepitant med 42 % og $C_{\max}$ faldt med 32 %. Grundet beskedne fald i proteinbindingen for aprepitant hos patienter med nyresygdom påvirkedes AUC for det farmakologisk aktive, ubundne aprepitant ikke signifikant hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer. Hæmodialyse påbegyndt 4 eller 48 timer efter dosering havde ingen signifikant virkning på farmakokinetikken for aprepitant; mindre end 0,2 % af dosis genfandtes i dialysatet.

Dosisjustering af EMEND er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion eller for hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom.

Pædiatrisk population: Som en del af et 3-dags regime resulterede dosering af aprepitant-kapsler (125/80/80-mg) hos unge patienter (i alderen 12 til 17 år) i et $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ på over $17 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ på dag 1 med koncentrationer ($C_{\min}$) ved afslutningen af dag 2 og 3 på over $0,4 \mu\text{g/ml}$ hos størstedelen af patienterne. Den gennemsnitlige peakplasmakoncentration ($C_{\max}$) var cirka $1,3 \mu\text{g/ml}$ på dag 1, hvilken forekom efter cirka 4 timer. Som en del af et 3-dags regime resulterede dosering af aprepitant pulver til oral suspension (3/2/2-mg/kg) hos patienter i alderen 6 måneder til under 12 år i et $\text{AUC}_{0-24\text{t}}$ på over $17 \mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ på dag 1 med koncentrationer ($C_{\min}$) ved afslutningen af dag 2 og 3 på over $0,1 \mu\text{g/ml}$ hos størstedelen af patienterne. Den gennemsnitlige peakplasmakoncentration ($C_{\max}$) var cirka $1,2 \mu\text{g/ml}$ på dag 1, og forekom efter mellem 5 og 7 timer.

En farmakokinetisk populationsanalyse af aprepitant hos pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til og med 17 år) tyder på, at køn og race har ingen klinisk betydningsfuld effekt på aprepitants farmakokinetik.

Relation mellem koncentration og effekt

Ved brug af en høj-specifik NK_1 -receptortracer har positron emissionstomografi (PET) undersøgelser i raske unge mænd vist, at aprepitant penetrerer hjernebarrieren og sætter sig på NK_1 -receptorer på en dosis- og plasmakoncentrationsafhængig måde. Plasmakoncentrationer af aprepitant opnået efter 3-

dages behandlingsregime med EMEND hos voksne anses for at optage mere end 95 % af hjernens NK₁-receptorer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelt dosis og gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Det bør imidlertid anføres, at systemisk eksponering til gnavere var den samme eller lavere end terapeutisk eksponering til mennesker ved 125 mg/80 mg dosering. Selvom der ikke sås bivirkninger i reproduktionsundersøgelser med humane doser, er optagelsen hos dyr ikke tilstrækkelig til at udføre en sikker risikovurdering for mennesker.

I et toksicitetsstudie med unge rotter, som blev behandlet fra dag 10 til dag 63 postnalt, førte aprepitant til en tidligere vaginalåbning hos hunner fra 250 mg/kg to gange dagligt og til en forsinket præputal separation hos hanner fra 10 mg/kg to gange dagligt. Der var ingen margin for klinisk relevant eksponering. Der var ingen behandlingsrelateret indvirkning på parring, fertilitet eller embryonal- og fosteroverlevelse og ingen patologiske ændringer i de reproduktive organer. I et toksicitetsstudie med unge hunde, som blev behandlet fra dag 14 til dag 42 postnalt, blev der set reduceret testikelvægt og størrelse af Leydig-celler hos hanner ved 6 mg/kg/dag, og øget uterusvægt, hypertrofi af livmoderen og livmoderhalsen og ødemer i det vaginale væv blev set hos hunner fra 4 mg/kg/dag. Der var ingen margin for klinisk relevant eksponering for aprepitant. Disse fund anses ikke for at være kliniske relevante ved kortidsbehandling i henhold til det anbefalede dosisregime.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hydroxypropylcellulose (E463)
Natriumlaurylsulfat
Saccharose
Lactose (vandfrit)
Rødt jernoxid (E172)
Natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet foliepose: 2 år

Efter rekonstitution: Den orale suspension kan opbevares ved almindelig temperatur (højest 30 °C) i op til 3 timer. Den kan også opbevares i køleskab (mellem 2 °C og 8 °C) i op til 72 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperatur for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PET/aluminium/LLDPE-folieposer.
Karton til engangsbrug

Hver karton indeholder en foliepose med pulver til oral suspension, en 1 ml og en 5 ml dispenseringsprøjte til oral anvendelse (polypropylen med silikonegummi stempelpakning), en hætte og et blandebeholder (polypropylen).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Indholdet af hver foliepose til engangsbrug skal opløses i 4,6 ml vand, hvilket giver en slutkoncentration på 25 mg pr. ml.

- For yderligere oplysninger om klargøring og administration af suspensionen se indlægssedlen og instruktionen til læger og sundhedspersonale vedrørende klargøring af den orale suspension.
- Brug den orale 5 ml dispenseringsprøjte til at afmåle de 4,6 ml vand, som skal tilsættes i blandebeholderen.
- Hæld hele folieposens indhold ned i 4,6 ml vand og bland.
- Afmål den anbefalede volumen (dosis) af suspensionen med dispenseringsprøjten, når alt er blandet. Vælg den orale dispenseringsprøjte på baggrund af dosis. Brug den orale 1 ml dispenseringsprøjte, hvis dosis er 1 ml eller mindre, og brug den orale 5 ml dispenseringsprøjte, hvis dosis er på mere end 1 ml. Giv dosis oralt. Hvis dosis ikke gives umiddelbart efter afmåling, kan den fyldte dispenseringsprøjte til oral anvendelse opbevares i køleskab (mellem 2 °C og 8 °C) i op til 72 timer før anvendelse.
- Den orale suspension kan opbevares ved almindelig temperatur (højst 30 °C) i op til 3 timer før anvendelse.
- Bortskaf eventuel resterende suspension og affald.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/03/262/011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. november 2003

Dato for seneste fornyelse: 22. september 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE – STANDARDPAKNING (KARTON)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EMEND 80 mg hårde kapsler
aprepitant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 80 mg aprepitant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hård kapsel
2-dages behandlingspakke indeholdende: 2 x 80 mg hårde kapsler
5 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/262/001 1 hård kapsel
EU/1/03/262/002 2 x 1 hård kapsel
EU/1/03/262/003 5 x 1 hård kapsel

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

emend 80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ DEN INDRE EMBALLAGE (INDEHOLDENDE 2 HÅRDE KAPSLER 80 mg)

INDRE EMBALLAGE - TRIPPELPAKNING - 2 dages behandlingspakke

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EMEND 80 mg hårde kapsler
aprepitant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 80 mg aprepitant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

2-dages behandlingspakning indeholdende:
2 x 80 mg hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs vedlagte information før anvendelse.

Se vedlagte information for yderligere oplysninger om, hvordan EMEND indtages.

HVORNÅR og HVORDAN indtages EMEND?

Din læge har ordineret EMEND, et antiemetikum, for at afhjælpe kvalme og opkastning i forbindelse med kemoterapi.

HVORDAN:

EMEND 80 mg hårde kapsler skal tages en gang om dagen i 2 fortløbende dage.
EMEND kapsler kan indtages med eller uden mad.

Tryk ikke alle kapslerne ud på en gang.

Kapslerne trykkes ud gennem denne side.

Start på behandling.

HVORNÅR:

Tag en EMEND 80 mg kapsel hver morgen. Start dagen efter din kemoterapibehandling.

Dag 1

Dag 2

EMEND 80 mg kapsel

Da kvalme og opkastning kan forekomme i dagene efter kemoterapi er det vigtigt, at du tager EMEND i 2 fortløbende dage, som foreskrevet af lægen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN.
--

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/262/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERTEKST****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EMEND 80 mg hårde kapsler
aprepitant

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE – STANDARDPAKNING (KARTON)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EMEND 125 mg hårde kapsler
aprepitant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 125 mg aprepitant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hård kapsel
5 x 1 hård kapsel

5. ANVENDELSESOMRÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/262/004 1 hård kapsel
EU/1/03/262/005 5 x 1 hård kapsel

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

emend 125 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTERTEKST****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EMEND 125 mg hårde kapsler
aprepitant

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

MSD

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE – TRIPPELPAKNING (KARTON) - pakning til 3 dages behandling****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EMEND 125 mg hårde kapsler
EMEND 80 mg hårde kapsler
aprepitant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 125 mg hård kapsel indeholder 125 mg aprepitant.
Hver 80 mg hård kapsel indeholder 80 mg aprepitant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3-dages behandlingspakning indeholdende:
1 x 125 mg hård kapsel og
2 x 80 mg hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/262/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

emend 125 mg/80 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE (INDEHOLDENDE 1 HÅRD KAPSEL 125 MG OG 2 HÅRDE KAPSLER 80 MG)

INDRE EMBALLAGE - TRIPPELPAKNING - 3 dages behandlingspakke

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EMEND 125 mg hårde kapsler
EMEND 80 mg hårde kapsler
aprepitant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver 125 mg hård kapsel indeholder 125 mg aprepitant.
Hver 80 mg hård kapsel indeholder 80 mg aprepitant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3-dages behandlingspakning indeholdende:
1 x 125 mg hård kapsel og
2 x 80 mg hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.

Læs vedlagte information før anvendelse.

Se vedlagte information for yderligere oplysninger om, hvordan EMEND indtages.

HVORNÅR og HVORDAN indtages EMEND?

Din læge har ordineret EMEND, et antiemetikum, for at afhjælpe kvalme og opkastning i forbindelse med kemoterapi.

HVORDAN:

EMEND skal tages en gang om dagen i 3 fortløbende dage.
EMEND kapsler kan indtages med eller uden mad.

Tryk ikke alle kapslerne ud på en gang.

Kapslerne trykkes ud gennem denne side.

Start på behandling.

HVORNÅR:

Tag en EMEND 125 mg kapsel gennem munden 1 time FØR du skal starte din kemoterapibehandling.

Dag 1

EMEND 125 mg kapsel.

HVORNÅR:

Tag en EMEND 80 mg kapsel hver morgen de to efterfølgende dage.

Dag 2

Dag 3

EMEND 80 mg kapsel.

Da kvalme og opkastning kan forekomme i dagene efter kemoterapi er det vigtigt, at du tager EMEND i 3 fortløbende dage, som foreskrevet af lægen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN.
--

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/262/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON EMEND 125 mg pulver til oral suspension****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EMEND 125 mg pulver til oral suspension
aprepitant
Til børn i alderen 6 måneder til under 12 år

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver foliepose indeholder 125 mg aprepitant. Efter rekonstitution indeholder 1 ml oral suspension 25 mg aprepitant.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder saccharose og lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til oral suspension.

En foliepose, to dispenseringsprøjter til oral anvendelse, en hætte og et blandebeholder.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/03/262/011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

emend 125 mg pulver til suspension

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

Foliepose til EMEND 125 mg pulver til oral suspension

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EMEND 125 mg pulver til oral suspension
aprepitant
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

EMEND 125 mg hårde kapsler

EMEND 80 mg hårde kapsler

aprepitant

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger. Hvis du har et barn, der tager EMEND, skal du læse denne information grundigt.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller barnet personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller barnet får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage eller give EMEND
3. Sådan skal du tage EMEND
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

EMEND indeholder det aktive stof aprepitant og tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes "neurokinin 1 (NK₁) receptorantagonister". I hjernen er der et særligt område, som kontrollerer kvalme og opkastning. EMEND virker ved at blokere signalerne til dette område, hvorved kvalme og opkastning mindskes. EMEND kapsler bruges hos voksne og unge fra 12-års alderen **i kombination med anden medicin** til at forebygge kvalme og opkastning i forbindelse med kemoterapibehandling (behandling af kræft), der er kraftige og moderate udløser af kvalme og opkastning (fx cisplatin, cyclophosphamid, doxorubicin eller epirubicin).

2. Det skal du vide, før du begynder at tage eller give EMEND

Tag ikke EMEND

- hvis du eller barnet er allergisk over for aprepitant eller et af de øvrige indholdsstoffer i EMEND (angivet i punkt 6).
- sammen med medicin, som indeholder pimozid (til behandling af psykiske lidelser), terfenadin og astemizol (til behandling af høfeber og andre allergitilstande), cisaprid (til behandling af problemer med fordøjelsen). Fortæl lægen, hvis du eller barnet anvender disse lægemidler, da behandlingen i så fald skal justeres, før du eller barnet begynder behandling med EMEND.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager EMEND eller giver lægemidlet til barnet.

Før behandling med EMEND skal du fortælle lægen, hvis du eller barnet har en leversygdom, da leveren er vigtig ved nedbrydning af medicinen i kroppen. Det kan derfor være nødvendigt for lægen at kontrollere din eller barnets leverfunktion.

Børn og unge

Giv ikke EMEND 80 mg og 125 mg kapsler til børn under 12 år, da 80 mg og 125 mg kapsler ikke er undersøgt hos denne gruppe.

Brug af anden medicin sammen med EMEND

EMEND kan påvirke anden medicin både under og efter behandling med EMEND. Der er noget medicin, som ikke må tages sammen med EMEND (såsom pimozid, terfenadin, astemizol og cisaprid) eller som kræver justering af dosis (se også "Tag ikke EMEND").

Virkningen af EMEND eller anden medicin kan påvirkes, hvis du eller barnet tager EMEND sammen med anden medicin, herunder de lægemidler, der er nævnt nedenfor. Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet tager et eller flere af følgende lægemidler:

- Hormonholdigt lægemiddel til forebyggelse af graviditet som fx p-piller, plastre, implantater og visse former for hormonspiral virker måske ikke tilstrækkeligt, når de tages sammen med EMEND. Du skal anvende et andet eller et supplerende ikke-hormonalt graviditetsforebyggende middel under behandling med EMEND og i op til 2 måneder efter, du har taget EMEND.
- Ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus (medicin der hæmmer dannelsen af antistoffer)
- Alfentanil, fentanyl (til behandling af smerter)
- Quinidin (til behandling af uregelmæssig hjerterytme)
- Irinotecan, etoposid, vinorelbin, ifosfamid (medicin til behandling af cancer)
- Lægemidler der indeholder sekalealkaloider, såsom ergotamin og diergotamin (til behandling af migræne)
- Warfarin, acenocoumarol (midler til blodfortynding; det kan måske være nødvendigt at tage blodprøver)
- Rifampicin, clarithromycin, telithromycin (antibiotika til behandling af infektioner)
- Phenytoin (til behandling af krampeanfald)
- Carbamazepin (til behandling af depression og epilepsi)
- Midazolam, triazolam, phenobarbital (beroligende midler eller sovemidler)
- Perikon (et naturlægemiddel til behandling af depression)
- Proteasehæmmere (til behandling af hiv-infektioner)
- Ketoconazol undtagen shampoo (til behandling af Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)
- Itraconazol, voriconazol, posaconazol (til behandling af svampeinfektioner)
- Nefazodon (til behandling af depression)
- Kortikosteroider (såsom dexamethason og methylprednisolon)
- Angstdæmpende medicin (såsom alprazolam)
- Tolbutamid (medicin til behandling af diabetes).

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet og amning

Du må ikke tage dette lægemiddel under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis du eller barnet er gravid eller ammer, har mistanke om, at du eller barnet er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen til råds, før du eller barnet tager dette lægemiddel.

For information om forebyggelse af graviditet se "Brug af anden medicin sammen med EMEND".

Det er ukendt, om EMEND udskilles i modermælk; derfor anbefales det ikke at amme under behandling med dette lægemiddel. Før du eller barnet tager dette lægemiddel, er det vigtigt at fortælle lægen, om du eller barnet ammer eller planlægger at amme.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Bemærk, at nogle mennesker bliver svimle eller søvnige efter at have anvendt EMEND. Hvis du eller barnet bliver svimmel eller søvnig, skal du eller barnet undgå at køre bil, køre på cykel eller betjene maskiner eller værktøj, efter at have fået dette lægemiddel (se punkt 4 Bivirkninger).

EMEND indeholder saccharose

EMEND kapsler indeholder saccharose. Kontakt lægen, før du eller barnet tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig eller barnet, at du eller barnet ikke tåler visse sukkerarter.

EMEND indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage EMEND

Tag altid lægemidlet eller giv lægemidlet til barnet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Tag altid EMEND sammen med anden medicin for at forebygge kvalme og opkastning. Efter behandlingen med EMEND kan lægen bede dig eller barnet om at fortsætte med at tage andre lægemidler, herunder et kortikosteroid (fx dexamethason) og et "5-HT₃-antagonist" (fx ondansetron) til at forebygge kvalme og opkastning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Den sædvanlige dosis er:

Dag 1:

- En 125 mg kapsel 1 time før du starter på kemoterapibehandlingen

og

Dag 2 og 3:

- En 80 mg kapsel hver dag.
- Tag EMEND om morgenen, hvis du ikke skal have kemoterapi.
- Tag EMEND 1 time før kemoterapibehandlingen starter, hvis du skal have kemoterapi.

EMEND kan tages med eller uden mad.

Slug kapslen hel sammen med væske.

Hvis du har taget for meget EMEND

Du eller barnet må ikke tage flere kapsler end lægen har foreskrevet. Hvis du eller barnet har taget for mange kapsler, skal du eller barnet straks kontakte lægen.

Hvis du har glemt at tage EMEND

Hvis du eller barnet har glemt at tage en dosis, skal du kontakte lægen for vejledning. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop med at tage EMEND og kontakt straks lægen, hvis du eller barnet bemærker en eller flere af følgende bivirkninger, som kan være alvorlige, og for hvilke akut lægebehandling kan være nødvendig:

- Nældefeber, udslæt, kløe, vejrtræknings- eller synkebesvær (hyppigheden er ikke kendt, kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data); disse symptomer er tegn på en allergisk reaktion.

Andre bivirkninger, som er rapporteret, er anført nedenfor.

Almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 10 personer):

- Forstoppelse, fordøjelsesbesvær

- Hovedpine
- Træthed
- Appetitløshed
- Hikke
- Forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet.

Ikke almindelige bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 100 personer):

- Svimmelhed, søvnighed
- Akne, udslæt
- Angst
- Opstød, kvalme, opkastning, halsbrand, mavesmerter, mundtørhed, luftafgang fra tarmen
- Øget smertefuld og sviende fornemmelse ved vandladning
- Svaghed, generel utilpashed
- Hedeure/rødme i ansigtet eller huden
- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Feber med øget risiko for infektion, fald i antal røde blodlegemer.

Sjældne bivirkninger (kan berøre op til 1 ud af 1.000 personer):

- Koncentrationsbesvær, manglende energi, smagsforstyrrelser
- Øget hudfølsomhed over for solen, kraftigt øget svedtendens, fedtet hud, sår på huden, kløende udslæt, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse (sjældent alvorlig hudreaktion)
- Eufori (ekstrem lykkefølelse), desorientering
- Bakterieinfektion, svampeinfektion
- Svær forstoppelse, mavesår, betændelse i tyndtarmen og tyktarmen, sår i munden, oppustethed
- Hyppig vandladning, større urinmængde end normalt, sukker eller blod i urinen
- Ubehag i brystet, hævelser, ændringer i måden at gå på
- Hoste, slim bagest i svælget, irritation i svælget, nysen, ondt i halsen
- Tåreflåd og øjenkløe
- Ringen for ørerne
- Muskelspasmer, muskelsvækkelse
- Udtalt tørst
- Langsom hjerterytme (puls), sygdom i hjerte- eller blodkar
- Fald i antal hvide blodlegemer, lavt indhold af natrium i blodet, vægttab.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller barnet oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Tag ikke kapslen ud af blisterpakningen, før du er klar til at indtage den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

EMEND indeholder:

- Aktivt stof: Aprepitant. Hver 125 mg kapsel indeholder 125 mg aprepitant. Hver 80 mg kapsel indeholder 80 mg aprepitant.
- Øvrige indholdsstoffer: Saccharose, mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), hydroxypropylcellulose (E463), natriumlaurylsulfat, gelatine, titandioxid (E171), shellak, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E172). 125 mg kapslen indeholder også rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

125 mg kapslen er ugenomsigtig med hvid kerne og lyserød kappe med "462" og "125 mg" præget med sort blæk på kapslen.

80 mg kapslen er ugenomsigtig med hvid kerne og kappe med "461" og "80 mg" præget med sort blæk på kapslen.

EMEND 125 mg og 80 mg hårde kapsler fås i følgende pakningsstørrelser:

- Aluminiumblisterpakning indeholdende 1 stk. 80 mg kapsel
- 2-dages behandlingspakning indeholdende 2 stk. 80 mg kapsler
- 5 stk. aluminiumblisterpakninger hver indeholdende 1 stk. 80 mg kapsel
- Aluminiumblisterpakning indeholdende 1 stk. 125 mg kapsel
- 5 stk. aluminiumblisterpakning hver indeholdende 1 stk. 125 mg kapsel
- 3-dages behandlingspakning indeholdende 1 stk. 125 mg kapsel og 2 stk. 80 mg kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.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 ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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 67025300
dpoc.latvia@msd.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
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
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@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

EMEND 125 mg pulver til oral suspension aprepitant

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger. Denne indlægsseddel er skrevet til den forælder eller plejer, som skal give medicinen til barnet – læs denne information grundigt.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til barnet personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis barnet får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at give EMEND
3. Sådan skal du give EMEND
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

EMEND indeholder det aktive stof ”aprepitant”. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes ”neurokinin 1 (NK₁)-receptorantagonister”. I hjernen er der et særligt område, som kontrollerer kvalme og opkastning. EMEND virker ved at blokere signalerne til dette område, hvorved kvalme og opkastning mindskes. Pulver til oral suspension anvendes hos børn i alderen 6 måneder til under 12 år **i kombination med anden medicin** til at forebygge kvalme og opkastning i forbindelse med kemoterapibehandling (behandling af kræft), der er kraftige og moderate udløser af kvalme og opkastning (fx cisplatin, cyclophosphamid, doxorubicin eller epirubicin).

2. Det skal du vide, før du begynder at give EMEND

Giv ikke EMEND

- hvis barnet er allergisk over for aprepitant eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis barnet bruger lægemidler, der indeholder ”pimozid” (til behandling af psykiske lidelser).
- hvis barnet bruger ”terfenadin” eller ”astemizol” (til behandling af høfeber og andre allergitilstande).
- hvis barnet bruger ”cisaprid” - (til behandling af problemer med fordøjelsen).

Du må ikke give barnet dette lægemiddel, hvis noget af ovenstående gælder for barnet. Fortæl barnets læge, hvis barnet anvender et eller flere af ovenstående lægemidler. Dette skyldes, at behandlingen skal justeres, før barnet begynder at tage dette lægemiddel. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du giver lægemidlet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du giver dette lægemiddel til barnet.

Leverproblemer

Før behandlingen med EMEND påbegyndes skal du fortælle lægen, hvis barnet har leverproblemer. Dette skyldes, at leveren er vigtig ved nedbrydning af lægemidlet i kroppen. Det kan derfor være nødvendigt for lægen at kontrollere barnets leverfunktion under behandlingen.

Børn og unge

Giv ikke EMEND pulver til oral suspension til børn under 6 måneder eller som vejer under 6 kg, eller til unge mellem 12 og 18 år, da pulver til oral suspension ikke er undersøgt hos denne gruppe.

Brug af anden medicin sammen med EMEND

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis barnet tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette skyldes, at EMEND kan påvirke virkningen af andre lægemidler i løbet af og efter behandlingen med EMEND. Andre lægemidler kan også påvirke virkningen af dette lægemiddel.

Giv ikke EMEND og fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis barnet bruger et eller flere af følgende lægemidler (se også "Giv ikke EMEND"). Dette skyldes, at behandlingen skal justeres, før barnet begynder behandlingen med EMEND:

- pimozid - til behandling af psykiske lidelser
- terfenadin og astemizol - til behandling af høfeber og andre allergitilstande
- cisaprid - til behandling af problemer med fordøjelsen.

Giv ikke dette lægemiddel og fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis noget af ovenstående gælder for barnet.

Tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis barnet tager et eller flere af følgende lægemidler:

- lægemidler, der påvirker immunsystemet – såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus
- alfentanil, fentanyl (til behandling af smerter)
- quinidin (til behandling af uregelmæssig hjerterytme)
- irinotecan, etoposid, vinorelbin, ifosfamid (medicin til behandling af kræft)
- lægemidler, der indeholder "sekalealkaloider" – såsom ergotamin og diergotamin (til behandling af migræne)
- warfarin, acenocoumarol (blodfortyndende medicin). Dit barn skal eventuelt have taget blodprøver i løbet af behandlingen med EMEND
- rifampicin, clarithromycin, telithromycin (antibiotika til behandling af infektioner)
- phenytoin (til behandling af krampeanfald)
- carbamazepin (til behandling af depression og epilepsi)
- midazolam, triazolam, phenobarbital (beroligende midler eller sovemidler)
- perikon (et naturlægemiddel til behandling af depression)
- proteasehæmmere (til behandling af hiv-infektioner)
- ketoconazol undtagen shampoo (til behandling af Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)
- itraconazol, voriconazol, posaconazol (til behandling af svampeinfektioner)
- nefazodon (til behandling af depression)
- kortikosteroider (såsom dexamethason og methylprednisolon)
- angstdæmpende medicin såsom alprazolam
- tolbutamid (medicin til behandling af sukkersyge diabetes)
- præventionsmidler, herunder p-piller, plastre, implantater og visse former for hormonspiral. Disse virker måske ikke tilstrækkeligt, når de tages sammen med dette lægemiddel. Du skal anvende et andet eller et supplerende ikke-hormonelt præventionsmiddel under behandlingen med dette lægemiddel og i op til 2 måneder efter, at behandlingen er afsluttet.

Hvis noget af ovenstående gælder for barnet (eller hvis du er i tvivl), skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du giver dette lægemiddel til barnet.

Graviditet og amning

Lægemidlet må ikke bruges under graviditet eller amning, medmindre det er klart nødvendigt.

For information vedrørende graviditet, amning eller prævention skal du spørge din læge til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Bemærk, at nogle mennesker bliver svimle eller søvnige efter at have anvendt EMEND. Hvis barnet bliver svimmel eller søvnig, skal de undgå at køre på cykel eller betjene værktøj eller maskiner.

EMEND indeholder saccharose og lactose

Pulver til oral suspension indeholder saccharose og lactose. Kontakt lægen, før du giver denne medicin til barnet, hvis lægen har fortalt dig, at barnet ikke kan tåle visse sukkerarter.

EMEND indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. foliepose, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du give EMEND

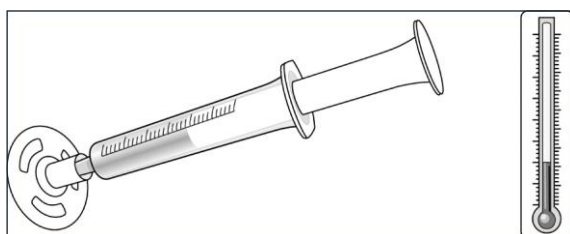
Læger og sundhedspersonale: Se instruktionen til læger og sundhedspersonale vedrørende klargøring af den orale suspension sidst i denne indlægsseddel. Denne fortæller, hvordan du skal tilberede en dosis EMEND pulver til oral suspension.

Forældre og plejere: Giv altid lægemidlet til barnet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller sygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

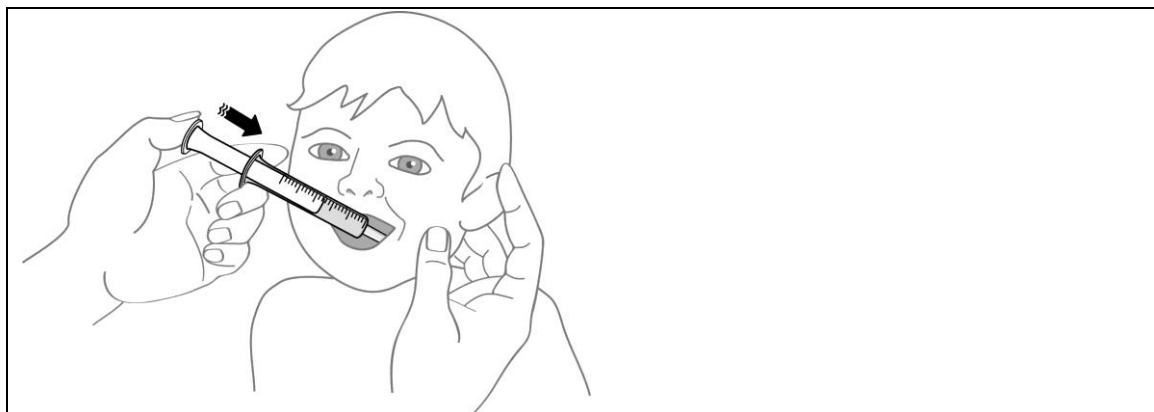
Det er meget vigtigt at dette lægemiddel gives nøjagtigt som angivet nedenfor.

For hver dosis EMEND vil du få en fyldt dispenseringsprøjte til oral anvendelse, som indeholder den dosis, der er ordineret til barnet.

Opbevar dispenseringsprøjten i køleskabet (mellem 2 °C og 8 °C), indtil du skal give medicinen til barnet.



Brug medicinen inden for 2 dage, efter du har fået den fra sundhedspersonen. Medicinen kan opbevares ved almindelig temperatur (højest 30 °C) i op til 3 timer før anvendelse.



Medicinens farve i dispenseringssprøjten kan have forskellige nuancer af lyserød (let til mørk lyserød). Dette er normalt, og det er ok at bruge medicinen.

- Tag hættten af dispenseringssprøjten til oral anvendelse.
- Placer spidsen af dispenseringssprøjten i barnets mund langs indersiden af kinden enten i højre eller venstre side.
- Tryk langsomt stemplet hele vejen ned, til al medicinen i dispenseringssprøjten er givet.

Kontakt barnets læge eller sundhedspersonale, hvis barnet ikke kunne tage hele dosen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

Hvor meget lægemiddel skal du give

- Lægen udregner den rigtige dosis af pulver til oral suspension på basis af barnets vægt.
- Du må ikke ændre dosis eller stoppe behandlingen uden først at tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvornår lægemidlet skal gives

Dag 1:

- Giv lægemidlet en time før kemoterapibehandlingen starter.

Dag 2 og dag 3:

- Giv lægemidlet om morgenen, hvis barnet ikke skal have kemoterapi.
- Giv lægemidlet en time før kemoterapibehandlingen starter, hvis barnet skal have kemoterapi.

EMEND kan gives med eller uden mad.

Giv altid dette lægemiddel sammen med anden medicin for at forebygge kvalme og opkastning. Efter behandlingen med EMEND kan lægen bede barnet fortsætte med at tage anden medicin til forebyggelse af kvalme og opkastning, som kan omfatte:

- et kortikosteroid – såsom dexamethason og
- en "5-HT₃ antagonist" – såsom ondansetron.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du har givet for meget EMEND

Du må ikke give barnet mere af dette lægemiddel, end lægen anbefaler. Hvis du har givet barnet for meget af lægemidlet, skal du straks kontakte lægen.

Hvis du har glemt at give EMEND

Kontakt lægen, hvis du har glemt at give barnet en dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at give dette lægemiddel og kontakt straks lægen, hvis du eller barnet bemærker et eller flere af følgende alvorlige bivirkninger. Barnet kan have behov for akut lægebehandling:

- allergisk reaktion – tegn på dette kan være nældefeber, udslæt, kløe, vejrtræknings- eller synkebesvær (det vides ikke, hvor ofte dette sker).

Stop med at give dette lægemiddel og kontakt straks lægen, hvis du bemærker et eller flere af ovenstående alvorlige bivirkninger.

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller barnet bemærker et eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- Forstoppelse eller fordøjelsesbesvær
- Hovedpine
- Træthedsfølelse
- Appetitløshed
- Hikke
- Forhøjet indhold af leverenzymmer i blodet (fremgår af blodprøver).

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- Svimmelhed eller søvnighed
- Akne, udslæt
- Angst
- Opstød, kvalme, opkastning, halsbrand, mavesmerter, mundtørhed, luftafgang fra tarmen
- Smertefuld og sviende fornemmelse ved vandladning
- Svaghed, generel utilpashed
- Hedeture/rødme i ansigtet eller huden
- Hurtig eller uregelmæssig hjerterytme (puls)
- Feber med øget risiko for infektion, lavt antal røde blodlegemer (fremgår af blodprøver).

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- Koncentrationsbesvær, manglende energi, smagsforstyrrelse
- Øget hudfølsomhed over for solen, kraftigt øget svedtendens, fedtet hud, sår på huden, kløende udslæt, Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse (sjælden alvorlig hudreaktion)
- Eufori (ekstrem lykkefølelse), desorientering
- Bakterieinfektion, svampeinfektion
- Svær forstoppelse, mavesår, betændelse i tyndtarmen og tyktarmen, sår i munden, oppustethed
- Hyppig vandladning, større urinmængde end normalt, sukker eller blod i urinen
- Ubehag i brystet, hævelser, ændringer i måden at gå på
- Hoste, slim bagest i svælget, irritation i svælget, nysen, ondt i halsen
- Tåreflåd, øjenkløe
- Ringen for ørerne
- Muskelspasmer, muskelsvækkelse
- Udtalt tørst
- Langsom hjerterytme (puls), sygdom i hjerte- eller blodkar
- Lavt antal hvide blodlegemer, lavt indhold natrium i blodet, vægttab.

Indberetning af bivirkninger

Hvis barnet oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Før rekonstitution:

EMEND vil sædvanligvis blive opbevaret af sundhedspersonalet. Oplysninger vedrørende opbevaringen, hvis du skulle få brug for dem, er som følger:

Giv ikke dette lægemiddel til barnet efter den udløbsdato, der står på kartonen og folieposen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Efter rekonstitution:

Den orale suspension kan opbevares ved stuetemperatur (højest 30 °C) i op til 3 timer, før den gives. Den kan også opbevares i køleskab (mellem 2 °C og 8 °C) i op til 72 timer.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**EMEND indeholder:**

- Aktivt stof: aprepitant. Hver foliepose indeholder 125 mg aprepitant. Efter rekonstitution indeholder 1 ml oral suspension 25 mg aprepitant.
- Øvrige indholdsstoffer: hydroxypropylcellulose (E463), natriumlaurylsulfat, saccharose og lactose (se punkt 2 under "EMEND indeholder saccharose og lactose"), rød jernoxid (E172) og natriumstearyl fumarat.

Udseende og pakningsstørrelser

Pulver til oral suspension er et lyserødt til svagt lyserødt pulver i en foliepose til engangsbrug.

Karton til engangsbrug

Pakningsstørrelse: En karton indeholder en foliepose, en 1 ml og en 5 ml dispenseringsprøjte til oral anvendelse (polypropylen med silikonegummi stempelpakning), en hætte og et blandebæger (polypropylen).

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.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@msd.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 ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@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
medinfo.norway@msd.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

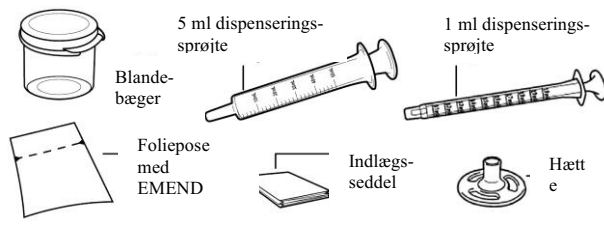
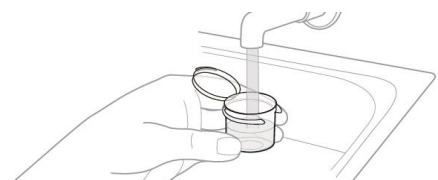
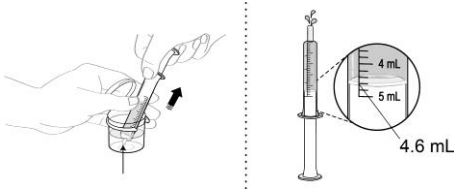
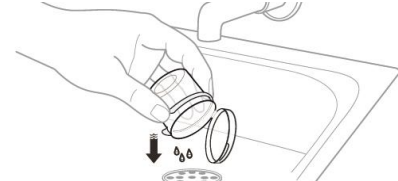
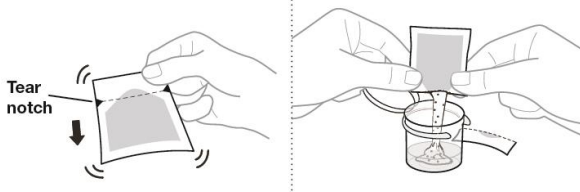
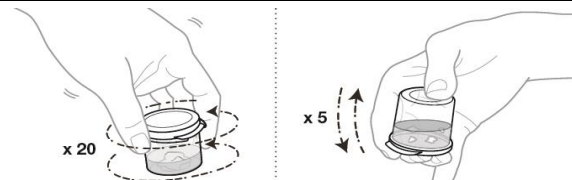
Denne indlægsseddel blev senest ændret

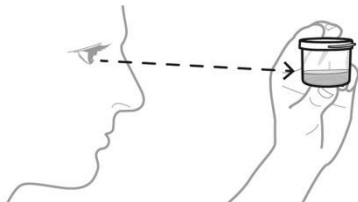
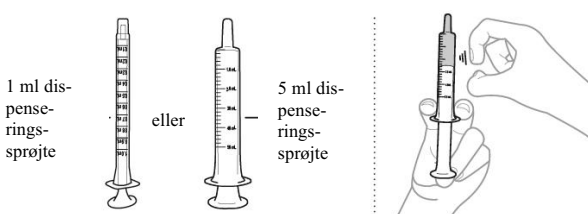
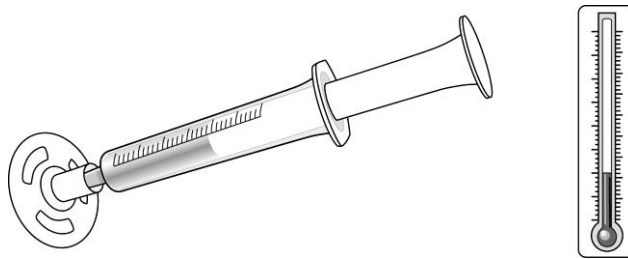
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktion til sundhedspersonalet vedrørende tilberedning af den orale suspension

Hver pakning med EMEND indeholder en foliepose med pulver til oral suspension, en 1 ml og en 5 ml dispenseringsprøjte til oral anvendelse, en hætte og et blandebæger.	 5 ml dispenseringsprøjte 1 ml dispenseringsprøjte Blande-bæger Foliepose med EMEND Indlægs-seddel Hætte
1. Fyld blande-bægeret med stuetempereret drikkevand.	
2. Fyld 5 ml dispenseringsprøjten til oral anvendelse med 4,6 ml vand fra blande-bægeret. Sørg for, at der ikke er luft i dispenseringsprøjten (hvis der er luft tilstede, skal det fjernes).	
3. Hæld alt det vand ud, der er tilbage i blande-bægeret.	
4. Sprøjt de 4,6 ml vand fra dispenseringsprøjten tilbage i blande-bægeret.	
5. Hver foliepose med EMEND til oral suspension indeholder 125 mg aprepitant, som skal hældes ned i de 4,6 ml vand, hvilket giver en endelig koncentration på 25 mg/ml. Hold folieposen med EMEND-pulveret til oral suspension lodret og ryst indholdet ned i bunden, før folieposen åbnes. 6. Hæld hele folieposens indhold ned i de 4,6 ml vand i blande-bægeret og luk låget, så det klikker på plads.	
7. Bland EMEND-suspensionen forsigtigt ved at slynge det rundt 20 gange; vend derefter forsigtigt blande-bægeret rundt 5 gange. For at forhindre skumdannelse må	

blandebeholderet ikke rystes. Blandingen bliver mudret lyserød til svagt lyserød.			
8. Tjek EMEND-blandingen for klumper eller skumdannelse: - Hvis der er klumper i blandingen, skal du gentage trin 7, indtil der ikke er flere klumper. - Hvis der er skumdannelse, skal du vente, til skummet forsvinder, før du fortsætter til trin 9.			
9. Fyld dispenseringssprøjten med den ordinerede dosis fra blandebeholderet i henhold til tabellen nedenfor. - Vælg dispenseringssprøjte på baggrund af dosis: - Brug 1 ml dispenseringssprøjten, hvis dosis er 1 ml eller mindre. - Brug 5 ml dispenseringssprøjten, hvis dosis er over 1 ml. - Det er normalt, at der er medicin tilbage i beholderet. Sørg for, at der ikke er luft i dispenseringssprøjten (hvis der er luft tilstede, skal det fjernes). Sørg for, at dispenseringssprøjten indeholder den ordinerede dosis.			
	Dag 1	Dag 2	Dag 3
EMEND oral suspension	3 mg/kg oralt Maksimal dosis 125 mg	2 mg/kg oralt Maksimal dosis 80 mg	2 mg/kg oralt Maksimal dosis 80 mg
25 mg/ml			
10. Sæt hættten på dispenseringssprøjten, indtil den klikker på plads. 11. Hvis dosis ikke gives umiddelbart efter afmåling, kan de(n) fyldte dispenseringssprøjte(r) til oral anvendelse opbevares i køleskab (mellem 2 °C og 8 °C) i op til 72 timer før anvendelse. Når dosis (doser) gives til plejere, skal de instrueres i at opbevare dispenseringssprøjten i køleskabet, indtil de er klar til at indgive dosis. 12. Den orale suspension kan opbevares ved almindelig temperatur (højest 30 °C) i op til 3 timer før administration.			

Kasser al overskydende suspension og affald heraf. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.	
--	--