ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMEND 125 mg Hartkapseln
EMEND 80 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel EMEND 125 mg enthält 125 mg Aprepitant.
Eine Kapsel EMEND 80 mg enthält 80 mg Aprepitant.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Kapsel enthält 125 mg Sucrose (in der 125-mg-Kapsel).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Kapsel enthält 80 mg Sucrose (in der 80-mg-Kapsel).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

Die EMEND 125 mg Kapseln sind opak mit weißem Unterteil und rosa Oberteil mit der Aufschrift „462“ und „125 mg“, in schwarzer Tinte radial aufgedruckt auf dem Unterteil. Die EMEND 80 mg Kapseln sind opak mit weißem Unter- und Oberteil mit der Aufschrift „461“ und „80 mg“, in schwarzer Tinte radial aufgedruckt auf dem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

EMEND 125 mg/80 mg wird als Teil einer Kombinationstherapie angewendet (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene
EMEND wird über 3 Tage als Teil eines Therapieschemas, das ein Kortikosteroid und einen 5-HT_3-Antagonisten einschließt, angewendet. Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg oral einmal täglich eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 und an den Tagen 2 und 3 je 80 mg oral einmal täglich morgens.

Folgende Schemata werden bei Erwachsenen zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei emetogener Chemotherapie empfohlen:

Therapieschema bei hoch emetogener Chemotherapie:

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
EMEND	125 mg oral	80 mg oral	80 mg oral	--
Dexamethason	12 mg oral	8 mg oral	8 mg oral	8 mg oral
5-HT_3-Antagonist	5-HT_3-Antagonist in Standarddosierung. Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation des gewählten 5-HT_3-Antagonisten	--	--	--

Dexamethason sollte 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 sowie an den Tagen 2 bis 4 morgens gegeben werden. Die Dosis von Dexamethason berücksichtigt die Wechselwirkungen des Wirkstoffs.

Therapieschema bei moderat emetogener Chemotherapie:

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
EMEND	125 mg oral	80 mg oral	80 mg oral
Dexamethason	12 mg oral	--	--
5-HT_3-Antagonist	5-HT_3-Antagonist in Standarddosierung. Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation des gewählten 5-HT_3-Antagonisten	--	--

Dexamethason sollte 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 gegeben werden. Die Dosis von Dexamethason berücksichtigt die Wechselwirkungen des Wirkstoffs.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche (12 bis 17 Jahre)

EMEND wird über 3 Tage als Teil eines Therapieschemas angewendet, das einen 5-HT_3-Antagonisten enthält. Die empfohlene Dosis EMEND Kapseln beträgt 125 mg oral an Tag 1 und 80 mg oral an den Tagen 2 und 3. EMEND wird eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie an den Tagen 1, 2 und 3 verabreicht. Falls an den Tagen 2 und 3 keine Chemotherapie gegeben wird, sollte EMEND morgens angewendet werden. Die Empfehlungen zur Dosierung des ausgewählten 5-HT_3-Antagonisten können der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) entnommen werden. Falls ein Kortikosteroid, wie z. B. Dexamethason, gleichzeitig mit EMEND angewendet wird, sollten nur 50 % der üblichen Dosis des Kortikosteroids gegeben werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit der 80-mg- und 125-mg-Kapseln bei Kindern unter 12 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Entsprechende Dosierungsempfehlungen für Säuglinge, Kleinkinder und Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥6 Monate, <12 Jahre) entnehmen Sie bitte der Fachinformation zum Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Allgemein

Die Datenlage zur Wirksamkeit in Kombination mit anderen Kortikosteroiden und 5-HT_3-Antagonisten ist begrenzt. Weitere Informationen zur Anwendung in Kombination mit Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.5). Bitte beachten Sie die jeweilige Fachinformation des gleichzeitig angewendeten 5-HT_3-Antagonisten.

Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Geschlecht
Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder für Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es stehen derzeit für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung nur begrenzte, für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine klinischen Daten zur Verfügung. Aprepitant sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung
Die Hartkapseln müssen unzerkaut geschluckt werden.
EMEND kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung
Es stehen derzeit für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung nur begrenzte, für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine Daten zur Verfügung. EMEND sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A4-Interaktionen
EMEND darf nur mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit oral verabreichten Wirkstoffen behandelt werden, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Mutterkornalkaloid-Derivaten, Fentanyl und Chinidin (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus muss eine gleichzeitige Anwendung mit Irinotecan mit besonderer Vorsicht angegangen werden, da diese Kombination zu erhöhter Toxizität führen kann.

Gleichzeitige Anwendung mit Warfarin (einem CYP2C9-Substrat)
Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin müssen während der Therapie mit EMEND und innerhalb von 14 Tagen nach jeder 3-Tages-Therapie mit EMEND hinsichtlich der *International Normalized Ratio* (INR) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit hormonalen Kontrazeptiva
Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach der Anwendung von EMEND vermindert sein. Daher sollten während der Behandlung mit EMEND sowie noch 2 Monate im Anschluss an die letzte EMEND Dosis alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile
EMEND Kapseln enthalten Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aprepitant (125 mg/80 mg) ist ein Substrat, ein moderater Inhibitor und ein Induktor von CYP3A4. Darüber hinaus induziert Aprepitant CYP2C9. Während der Therapie mit EMEND wird CYP3A4 gehemmt. Nach Beendigung der Therapie verursacht EMEND vorübergehend eine leichte Induktion von CYP2C9, CYP3A4 sowie der Glukuronidierung. Eine Wechselwirkung zwischen Aprepitant und dem P-Glykoprotein-Transporter ist, in Anbetracht der fehlenden Wechselwirkung zwischen Aprepitant und Digoxin, nicht anzunehmen.

Wirkung von Aprepitant auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe
CYP3A4-Hemmung
Durch die moderate CYP3A4-Hemmung kann Aprepitant (125 mg/80 mg) die Plasmakonzentrationen anderer, über CYP3A4 metabolisierter, gleichzeitig angewendeter Wirkstoffe erhöhen. Die Gesamtexposition oral verabreichter CYP3A4-Substrate kann während der 3-Tages-Therapie mit EMEND bis etwa zum 3-Fachen ansteigen; bei intravenös verabreichten CYP3A4-Substraten ist eine geringere Wirkung von Aprepitant auf die Plasmakonzentrationen zu erwarten. EMEND darf nicht gleichzeitig mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die CYP3A4-Hemmung durch Aprepitant könnte zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe führen und möglicherweise nachfolgende schwerwiegende oder lebensbedrohliche Reaktionen hervorrufen. Bei gleichzeitiger Anwendung von EMEND und oral verabreichten Wirkstoffen, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kortikosteroide
Dexamethason: Die üblichen oralen Dosen von Dexamethason sollten bei einer Kombination mit EMEND im 125-mg/80-mg-Therapieschema um ca. 50 % verringert werden. Die Dexamethasondosen in klinischen Studien zu Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie (CINV) wurden unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen des Wirkstoffs ausgewählt (siehe Abschnitt 4.2). EMEND als Teil eines Therapieschemas in einer Dosis von 125 mg in Kombination mit 20 mg Dexamethason oral an Tag 1 und EMEND in einer Dosis von 80 mg/Tag in Kombination mit 8 mg Dexamethason oral an den Tagen 2 bis 5 führte an den Tagen 1 und 5 zu einer Zunahme der AUC von Dexamethason, einem CYP3A4-Substrat, um das 2,2-Fache.

Methylprednisolon: Bei einer Kombination mit EMEND im 125-mg/80-mg-Therapieschema sollte die übliche intravenös verabreichte Dosis von Methylprednisolon um ca. 25 % und die übliche orale Dosis von Methylprednisolon um ca. 50 % verringert werden. EMEND als Teil eines Therapieschemas in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an Tag 2 und 3 führte zu einer Zunahme der AUC von Methylprednisolon, einem CYP3A4-Substrat, um das 1,3-Fache an Tag 1 und das 2,5-Fache an Tag 3, wenn Methylprednisolon gleichzeitig intravenös in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und oral in Dosen von 40 mg an Tag 2 und 3 verabreicht wurde.

Bei Dauertherapie mit Methylprednisolon kann zu späteren Zeitpunkten innerhalb der 2 Wochen nach Beginn der Einnahme von EMEND aufgrund der induzierenden Wirkung von Aprepitant auf CYP3A4 die AUC von Methylprednisolon verringert werden. Dieser Effekt kann bei oral verabreichtem Methylprednisolon ausgeprägter sein.

Chemotherapeutika
In pharmakokinetischen Studien hatte EMEND, im Therapieschema mit 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 verabreicht, keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von an Tag 1 intravenös verabreichtem Docetaxel oder von an Tag 1 oder Tag 8 intravenös verabreichtem Vinorelbin. Da die Wirkung von EMEND auf die Pharmakokinetik oral verabreichter CYP3A4-Substrate größer ist als auf die intravenös verabreichter CYP3A4-Substrate, kann eine Interaktion mit oral verabreichten Chemotherapeutika, die überwiegend oder teilweise über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Etoposid, Vinorelbin), nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die ganz oder teilweise über CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel erhalten, wird zur Vorsicht geraten und eine zusätzliche Überwachung kann angebracht sein (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung wurden Fälle von Neurotoxizität, einer potentiellen Nebenwirkung von Ifosfamid, nach gleichzeitiger Verabreichung von Aprepitant und Ifosfamid berichtet.

Immunsuppressiva
Während des 3-Tages-CINV-Therapieschemas wird ein vorübergehend moderater Anstieg gefolgt von einem leichten Abfall der Exposition von Immunsuppressiva, die über CYP3A4 (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus und Sirolimus) metabolisiert werden, erwartet. In Anbetracht der kurzen Dauer des 3-Tages-Therapieschemas und den zeitabhängig begrenzten Änderungen der Exposition wird eine Dosisreduktion der Immunsuppressiva während der 3 Tage gemeinsamen Verabreichens mit EMEND nicht empfohlen.

Midazolam
Die möglichen Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen von Midazolam oder anderen über CYP3A4 metabolisierten Benzodiazepinen (Alprazolam, Triazolam) sind bei gleichzeitiger Anwendung von EMEND (125 mg/80 mg) mit diesen Arzneimitteln zu berücksichtigen.

EMEND vergrößerte die AUC von Midazolam, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, um das 2,3-Fache an Tag 1 und das 3,3-Fache an Tag 5, wenn Midazolam in einer oralen Einzeldosis von je 2 mg an Tag 1 und 5 im Rahmen eines Therapieschemas mit EMEND in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2-5 verabreicht wurde.

In einer anderen Studie mit intravenöser Anwendung von Midazolam wurde EMEND in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an Tag 2 und 3 verabreicht und 2 mg Midazolam wurden intravenös vor der 3-Tages-Therapie sowie an den Tagen 4, 8 und 15 verabreicht. EMEND vergrößerte die AUC von Midazolam um 25 % an Tag 4 und verringerte die AUC von Midazolam um 19 % an Tag 8 und um 4 % an Tag 15. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant betrachtet.

In einer dritten Studie mit intravenöser und oraler Anwendung von Midazolam wurde EMEND in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 verabreicht, zusammen mit Ondansetron in einer Dosis von 32 mg an Tag 1 und mit Dexamethason in einer Dosis von 12 mg an Tag 1 und 8 mg an den Tagen 2-4. Diese Kombination (d. h. EMEND, Ondansetron und Dexamethason) verringerte die AUC von oralem Midazolam um 16 % an Tag 6, um 9 % an Tag 8, um 7 % an Tag 15 und um 17 % an Tag 22. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant erachtet.

Eine weitere Studie wurde mit intravenös verabreichtem Midazolam und EMEND abgeschlossen: Eine Stunde nach oraler Gabe einer 125-mg-Einzeldosis EMEND wurden 2 mg Midazolam intravenös verabreicht. Die Plasma-AUC von Midazolam wurde 1,5fach erhöht. Dieser Effekt wurde als nicht klinisch relevant erachtet.

Induktion
Aprepitant kann als leichter Induktor von CYP2C9, CYP3A4 und der Glukuronidierung für zwei Wochen nach Therapiebeginn die Plasmakonzentrationen der Substrate, die über diese Stoffwechselwege eliminiert werden, verringern. Dieser Effekt ist möglicherweise erst nach Ende der 3-tägigen Therapie mit EMEND bemerkbar. Bei CYP2C9- und CYP3A4-Substraten ist die Induktion vorübergehend. Sie erreicht ihren maximalen Effekt 3-5 Tage nach Ende der 3-Tages-Therapie mit EMEND. Der Effekt hält einige Tage an, nimmt danach langsam ab und ist 2 Wochen nach Ende der EMEND Therapie klinisch unbedeutend. Eine leichte Induktion der Glukuronidierung wird nach

7-tägiger Einnahme von 80 mg Aprepitant oral ebenfalls beobachtet. Hinsichtlich der Wirkungen auf CYP2C8 und CYP2C19 sind keine Daten vorhanden. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Warfarin, Acenocoumarol, Tolbutamid, Phenytoin oder andere Wirkstoffe, die bekanntermaßen über CYP2C9 metabolisiert werden, in diesem Zeitraum angewendet werden.

Warfarin
Bei Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin muss während der Therapie mit EMEND und innerhalb 2 Wochen nach jeder 3-Tages-Therapie mit EMEND bei Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie die Prothrombinzeit (INR) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn gesunde Probanden, die unter Dauertherapie mit Warfarin stabil eingestellt waren, eine Einzeldosis EMEND von 125 mg an Tag 1 und von 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 erhielten, wurde an Tag 3 keine Wirkung von EMEND auf die AUC von R(+)- oder S(-)-Warfarin festgestellt, jedoch nahm die Minimalkonzentration von S(-)-Warfarin (einem CYP2C9-Substrat) 5 Tage nach Beendigung der Behandlung mit EMEND um 34 % ab, begleitet von einer Verringerung der INR um 14 %.

Tolbutamid
EMEND, in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 gegeben, verkleinerte die AUC von Tolbutamid (einem CYP2C9-Substrat) um 23 % an Tag 4, um 28 % an Tag 8 und um 15 % an Tag 15, wenn vor der 3-Tages-Therapie mit EMEND und an den Tagen 4, 8 und 15 eine Einzeldosis von 500 mg Tolbutamid oral verabreicht wurde.

Hormonale Kontrazeptiva
Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach einer Therapie mit EMEND vermindert sein. Alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit EMEND und während der 2 Monate nach der letzten Dosis EMEND ergriffen werden.

In einer klinischen Studie wurde an den Tagen 1 bis 21 je eine Einzeldosis eines aus Ethinylestradiol und Norethindron bestehenden oralen Kontrazeptivums zusammen mit EMEND, in einem Therapieschema mit 125 mg an Tag 8 und 80 mg/Tag an den Tagen 9 und 10 sowie Ondansetron 32 mg intravenös an Tag 8 und Dexamethason oral 12 mg an Tag 8 und 8 mg/Tag an den Tagen 9, 10 und 11, verabreicht. In dieser Studie sanken an den Tagen 9 bis 21 die Ethinylestradiol-Minimalkonzentrationen um 64 % und die Norethindron-Minimalkonzentrationen um 60 %.

5-HT_3-Antagonisten
In klinischen Interaktionsstudien hatte Aprepitant keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik von Ondansetron, Granisetron oder Hydrodolasetron (aktiver Metabolit von Dolasetron).

<u>Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Aprepitant</u>
Bei gleichzeitiger Anwendung von EMEND mit Wirkstoffen, die die CYP3A4-Aktivität inhibieren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Proteaseinhibitoren) sollte man Vorsicht walten lassen, da durch die Kombination um das Mehrfache erhöhte Plasmakonzentrationen von Aprepitant zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von EMEND mit Wirkstoffen, die die CYP3A4-Aktivität stark induzieren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital), sollte vermieden werden, da die Kombination zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Aprepitant führt und damit möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von EMEND. Eine gleichzeitige Einnahme von EMEND mit pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, wird nicht empfohlen.

Ketoconazol
Die Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis von Aprepitant an Tag 5 eines 10-tägigen Therapieschemas mit 400 mg Ketoconazol pro Tag (ein starker CYP3A4-Inhibitor) vergrößerte die AUC von Aprepitant um das ca. 5-Fache und verlängerte die mittlere terminale Halbwertszeit von Aprepitant um das ca. 3-Fache.

Rifampicin
Die Anwendung einer 375-mg-Einzeldosis von Aprepitant an Tag 9 eines 14-tägigen Therapieschemas von 600 mg Rifampicin pro Tag (ein starker CYP3A4-Induktor) verkleinerte die AUC von Aprepitant um 91 % und verkürzte die mittlere terminale Halbwertszeit um 68 %.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen
Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach Einnahme von EMEND vermindert sein. Alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit EMEND und während der 2 Monate nach der letzten Dosis EMEND ergriffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft
Für Aprepitant liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangerschaften vor. Das reproduktionstoxische Potential von Aprepitant wurde nicht vollständig bestimmt, da in Tierstudien keine höheren Expositionsspiegel als beim Menschen unter therapeutischer Exposition einer Dosis von 125 mg/80 mg erreicht werden konnten. Diese Studien zeigten keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Potentielle Auswirkungen der Veränderungen der Neurokininregulation auf die Reproduktion sind unbekannt. EMEND darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit
Aprepitant geht in die Milch säugender Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Aprepitant beim Menschen in die Muttermilch übergeht; deshalb wird während der Behandlung mit EMEND Stillen nicht empfohlen.

Fertilität
Das Potential für Auswirkungen von Aprepitant auf die Fertilität konnte nicht vollständig bestimmt werden, da in Tierstudien keine höheren Expositionsspiegel erreicht wurden als beim Menschen unter therapeutischer Exposition. Diese Fertilitätsstudien zeigten keinen direkt oder indirekt schädlichen Effekt bezüglich Paarungsverhalten, Fertilität, embryonaler/fetaler Entwicklung oder Anzahl und Beweglichkeit der Spermien (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

EMEND kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Schwindel und Abgeschlagenheit können nach der Einnahme von EMEND auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Unbedenklichkeit von Aprepitant wurde an ca. 6.500 Erwachsenen in mehr als 50 Studien sowie in 2 pivotalen pädiatrischen klinischen Studien an 184 Kindern und Jugendlichen untersucht.

Bei hoch emetogener Chemotherapie (HEC) waren die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen unter Aprepitant-Therapie mit einer höheren Inzidenz als unter Standardtherapie berichtet wurden: Schluckauf (4,6 % vs. 2,9 %), erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT) (2,8 % vs. 1,1 %), Dyspepsie (2,6 % vs. 2,0 %), Obstipation (2,4 % vs. 2,0 %), Kopfschmerzen (2,0 % vs. 1,8 %) und verminderter Appetit (2,0 % vs. 0,5 %). Die häufigste Nebenwirkung, die bei Patienten

unter Aprepitant-Therapie bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC) mit einer höheren Inzidenz als unter Standardtherapie berichtet wurde, war Abgeschlagenheit (1,4 % vs. 0,9 %).

Bei emetogener Chemotherapie waren die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen unter Aprepitant-Therapie mit einer höheren Inzidenz als unter Standardtherapie berichtet wurden, Schluckauf (3,3 % vs. 0,0 %) und Hitzegefühl (1,1 % vs. 0,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Folgende Nebenwirkungen wurden in einer gepoolten Analyse von HEC- und MEC-Studien unter Aprepitant häufiger als unter Standardtherapie bei Erwachsenen oder bei Kindern und Jugendlichen oder nach Markteinführung beobachtet. Die in der Tabelle dargestellten Häufigkeitskategorien basieren auf den Studien an Erwachsenen; die in pädiatrischen Studien beobachteten Häufigkeiten waren ähnlich oder geringer, sofern in der Tabelle nicht anders angegeben. Einige bei Erwachsenen weniger häufige Nebenwirkungen wurden in den pädiatrischen Studien nicht beobachtet.

Häufigkeiten werden definiert als: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000) und Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis, Staphylokokkeninfektion	selten
Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystems	febrile Neutropenie, Anämie	gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	häufig
	Polydipsie	selten
Psychiatrische Erkrankungen	Angstgefühl	gelegentlich
	Orientierungsstörung, euphorische Stimmung	selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
	Schwindelgefühl, Somnolenz	gelegentlich
	kognitive Störung, Lethargie, Geschmacksstörung	selten
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	selten
Herzerkrankungen	Palpitationen	gelegentlich
	Bradykardie, kardiovaskuläre Erkrankungen	selten
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen/Hitzegefühl	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Schluckauf	häufig
	Schmerzen im Oropharynx, Niesen, Husten, postnasale Schleimbildung, Rachenreizung	selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Dyspepsie	häufig
	Aufstoßen, Übelkeit†, Erbrechen†, gastroösophageale Refluxerkrankung, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, Flatulenz	gelegentlich
	Ulcus duodeni mit Perforation, Stomatitis, aufgetriebener Bauch, harter Stuhl, neutropenische Kolitis	selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Akne	gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hyperhidrosis, Seborrhö, Hautläsion, Hautausschlag mit Juckreiz, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse	selten
	Pruritus, Urtikaria	nicht bekannt
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Muskelschwäche, Muskelspasmen	selten
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Dysurie	gelegentlich
	Pollakisurie	selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abgeschlagenheit	häufig
	Asthenie, Unwohlsein	gelegentlich
	Ödeme, Brustkorbbeschwerden, Gangstörungen	selten
Untersuchungen	erhöhte ALT-Werte	häufig
	erhöhte AST-Werte, erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase im Blut	gelegentlich
	Erythrozyten im Urin nachweisbar, Natriumwerte im Blut erniedrigt, Gewichtsabnahme, erniedrigte Neutrophilenzahl, Glukose im Urin nachweisbar, vermehrte Urinausscheidung	selten

† Übelkeit und Erbrechen waren Wirksamkeitsparameter in den ersten 5 Tagen nach Chemotherapie und wurden erst danach als Nebenwirkungen berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Die Nebenwirkungsprofile bei Erwachsenen entsprachen in der jeweiligen Studienverlängerung der HEC- und MEC-Studien bei bis zu 6 weiteren Therapiezyklen im Allgemeinen denen im 1. Therapiezyklus beobachteten.

In einer zusätzlichen klinischen Studie mit einem aktiven Kontrollregime mit 1.169 erwachsenen Patienten, die Aprepitant und HEC erhielten, war das Nebenwirkungsprofil mit dem in anderen HEC-Studien mit Aprepitant grundsätzlich vergleichbar.

Nicht-CINV Studien
Bei erwachsenen Patienten, die mit einer einmaligen 40 mg Dosis Aprepitant bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV) behandelt wurden, sind weitere Nebenwirkungen mit größerer Häufigkeit als unter Ondansetron beobachtet worden: Schmerzen im Oberbauch, veränderte Darmgeräusche, Obstipation*, Dysarthrie, Dyspnoe, Hypästhesie, Schlaflosigkeit, Miosis, Übelkeit, sensorische Störungen, Magenbeschwerden, Subileus*, reduzierte Sehschärfe, Giemen.
* Bei Patienten unter höherer Aprepitant-Dosis beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten EMEND abgesetzt und die üblichen unterstützenden Maßnahmen sowie die Überwachung des Patienten eingeleitet werden. Aufgrund der antiemetischen Wirkung von Aprepitant ist eine Arzneimittel-induzierte Emesis möglicherweise nicht erfolgreich.

Aprepitant kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, ATC-Code: A04AD12

Aprepitant ist ein selektiver, hochaffiner Human-Substanz-P-Neurokinin-1(NK_1)-Rezeptor-Antagonist.

3-Tages-Therapieschema mit Aprepitant bei Erwachsenen
In 2 randomisierten doppelblinden Studien mit insgesamt 1.094 erwachsenen Patienten unter Chemotherapie einschließlich Cisplatin ≥ 70 mg/m^2 wurde Aprepitant in Kombination mit einem Ondansetron/Dexamethason-Therapieschema (siehe Abschnitt 4.2) mit der Standardtherapie (Placebo plus Ondansetron 32 mg intravenös an Tag 1 plus Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 8 mg oral 2-mal/Tag an Tag 2 bis 4) verglichen. Obwohl in den klinischen Studien Ondansetron in einer Dosis von 32 mg intravenös angewendet wurde, stellt dies nicht mehr die empfohlene Dosierung dar. Siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des gleichzeitig angewendeten 5-HT_3-Antagonisten für eine geeignete Dosierungsempfehlung.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender zusammengesetzter Parameter beurteilt: vollständiges Ansprechen (per Definition keine emetische Episode und keine Notwendigkeit zusätzlicher antiemetischer Therapie) hauptsächlich während des 1. Therapiezyklus. Die Ergebnisse wurden für jede Studie einzeln und für beide Studien kombiniert ausgewertet.

Eine Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der kombinierten Analyse ist in Tabelle 1 dargestellt.

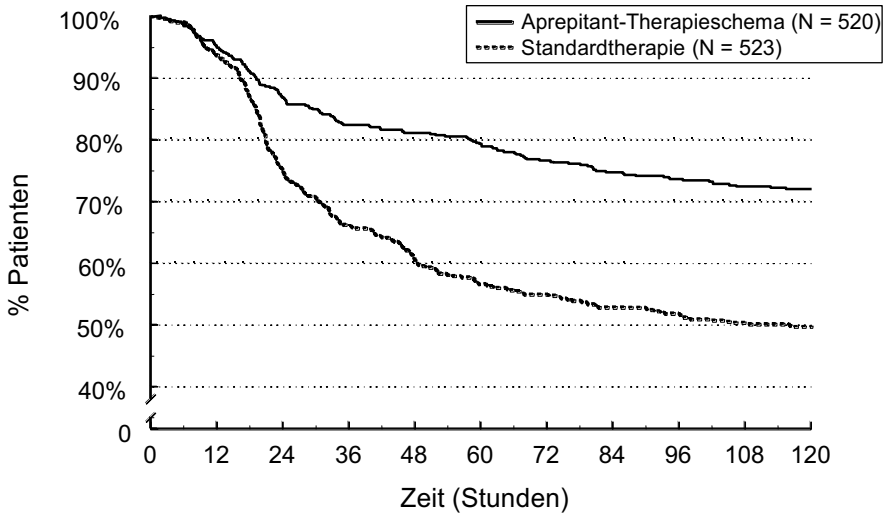
Tabelle 1
Prozent der erwachsenen Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie, die auf die Therapie ansprachen (nach Behandlungsgruppe und -phase) – 1. Zyklus

ZUSAMMENGESETZTE MESSPARAMETER	Aprepitant-Therapie-schema (N = 521)†	Standard-therapie (N = 524)†	Differenzen*	
	%	%	%	(95 % KI)
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis, keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 Stunden	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 Stunden	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
EINZELNE MESSPARAMETER				
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet des Gebrauchs zusätzlicher antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 Stunden	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 Stunden	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0-100 mm)				
Gesamt (0-120 Stunden)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 Stunden	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Geschlecht und begleitender Chemotherapie ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen („odds ratios“ und logistische Regressionsmodelle) mit einbezogen.
† Für einen Patienten unter Aprepitant-Therapieschema liegen nur Daten der akuten Phase vor, er wurde aus der Gesamtanalyse und der Analyse der verzögerten Phase ausgeschlossen; für einen Patienten unter Standardtherapie liegen nur Daten der verzögerten Phase vor, er wurde von der Gesamtanalyse und der Analyse der akuten Phase ausgeschlossen.

Die geschätzte Dauer bis zur jeweils ersten Emesis in der kombinierten Analyse ist in der Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 1 dargestellt.

Abbildung 1
Prozent der erwachsenen Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie ohne Emesis bei Zyklus 1



Statistisch signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit wurden auch individuell in jeder der beiden Studien beobachtet.

Im Rahmen dieser beiden Studien nahmen 851 erwachsene Patienten an einer Mehrfachzyklen-Studienverlängerung mit bis zu 5 zusätzlichen Chemotherapiezyklen teil. Die Wirksamkeit des Aprepitant-Therapieschemas blieb offensichtlich über alle Therapiezyklen hinweg gleichmäßig erhalten.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie wurden insgesamt 866 erwachsene Patienten (864 Frauen, 2 Männer) eingeschlossen, die eine Chemotherapie mit 750-1.500 mg/m^2 Cyclophosphamid oder mit 500-1.500 mg/m^2 Cyclophosphamid und Doxorubicin (≤ 60 mg/m^2) oder mit Epirubicin (≤ 100 mg/m^2) erhielten. Die Patienten wurden mit Aprepitant nach einem Therapieschema in Kombination mit Ondansetron/Dexamethason (siehe Abschnitt 4.2) im Vergleich zu einem Standardtherapieschema (Placebo plus 8 mg Ondansetron oral [2-mal an Tag 1 und alle 12 Stunden an Tag 2 und 3] plus 20 mg Dexamethason oral an Tag 1) behandelt.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender zusammengesetzter Parameter beurteilt: vollständiges Ansprechen (per Definition keine emetische Episode und keine Notwendigkeit zusätzlicher antiemetischer Therapie) hauptsächlich während des 1. Therapiezyklus.

Eine Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der Studie ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2
Prozent der erwachsenen Patienten, die auf die Therapie ansprachen
(nach Behandlungsgruppe und -phase) – 1. Zyklus
Moderat emetogene Chemotherapie

ZUSAMMENGESETZTE MESSPARAMETER	Aprepitant-Therapie-schema (N = 433)†	Standard-therapie (N = 424)	Differenzen*	
	%	%	%	(95 % KI)
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis, keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 Stunden	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 Stunden	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
EINZELNE MESSPARAMETER				
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet des Gebrauchs zusätzlicher antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 Stunden	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 Stunden	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0-100 mm)				
Gesamt (0-120 Stunden)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 Stunden	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 Stunden	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Alter (< 55 Jahre, ≥ 55 Jahre) und Studiengruppe ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen („odds ratios“ und logistische Regressionsmodelle) mit einbezogen.
† Für einen Patienten unter Aprepitant-Therapieschema liegen nur Daten der akuten Phase vor, er wurde aus der Gesamtanalyse und der Analyse der verzögerten Phase ausgeschlossen.

Im Rahmen dieser Studie nahmen 744 erwachsene Patienten an einer Mehrfachzyklen-Studienverlängerung mit bis zu 3 zusätzlichen Chemotherapiezyklen teil. Die Wirksamkeit des Aprepitant-Therapieschemas blieb offensichtlich über alle Therapiezyklen hinweg gleichmäßig erhalten.

In einer zweiten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallelarmigen klinischen Studie wurde das Aprepitant-Therapieschema mit der Standardtherapie bei 848 erwachsenen Patienten (652 Frauen, 196 Männer) unter einem Chemotherapieregime, das jegliche intravenöse Dosen Oxaliplatin, Carboplatin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid intravenös (< 1.500 mg/m^2) oder Cytarabin intravenös (> 1 g/m^2) mit einbezog, verglichen. Die Patienten unter dem Aprepitant-Regime erhielten eine Chemotherapie aufgrund unterschiedlicher Tumorarten, darunter 52 % mit Brustkrebs, 21 % mit gastrointestinalen Tumoren einschl. kolorektalem Karzinom, 13 % mit Lungenkrebs und 6 % mit gynäkologischen Tumoren. Das Aprepitant-Regime in Kombination mit Ondansetron/Dexamethasonregime (siehe Abschnitt 4.2) wurde mit der Standardtherapie (Placebo in Kombination mit Ondansetron 8 mg oral [zweimal an Tag 1 und alle 12 Stunden an den Tagen 2 und 3] plus Dexamethason 20 mg oral an Tag 1) verglichen.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender primärer und entscheidender sekundärer Endpunkte beurteilt: Kein Erbrechen während des Gesamtzeitraums (0 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie), einer Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des Aprepitant-Regimes bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV) sowie dem vollständigen Ansprechen (definiert als kein Erbrechen und keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation) während des Gesamtzeitraums (0 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie). Darüber hinaus wurde „Keine Signifikante Übelkeit im Gesamtzeitraum (0 bis 120 Stunden nach

Chemotherapie)“ als ein Studienendpunkt gewertet und in der akuten und verzögerten Phase in die Post-Hoc-Analyse eingeschlossen.

Eine Zusammenfassung der entscheidenden Studienergebnisse ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3
Prozent der erwachsenen Patienten, die auf die Therapie ansprachen
(nach Behandlungsgruppe und -phase) Studie 2 – Zyklus 1
Moderat emetogene Chemotherapie

	Aprepitant-Therapie-schema (N = 425) %	Standard-therapie (N = 406) %	Differenzen* %	(95 % KI)
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis, keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 Stunden	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 Stunden	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet des Gebrauchs weiterer antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 Stunden	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 Stunden	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0-100 mm)				
Gesamt (0-120 Stunden)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 Stunden	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 Stunden	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Geschlecht und Gebiet ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen unter Anwendung logistischer Modelle mit einbezogen.

Der Vorteil der Aprepitant-Kombinationstherapie in der Studiengesamtpopulation entstand hauptsächlich durch die Ergebnisse der Patienten, die unter Standardregime schlecht kontrolliert waren, wie beispielsweise Frauen, obwohl die Ergebnisse unabhängig von Alter, Geschlecht oder Tumorart zahlenmäßig besser ausfielen. Vollständiges Ansprechen auf das Aprepitant-Regime bzw. die Standardtherapie wurde erreicht bei 209/324 (65 %) bzw. 161/320 (50 %) bei Frauen und 83/101 (82 %) bzw. 68/87 (78 %) bei Männern.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, Verum-kontrollierten klinischen Studie, in die 302 Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren) eingeschlossen wurden, die eine moderat oder hoch emetogene Chemotherapie erhielten, wurde das Aprepitant-Regime mit einem Kontrollregime zur Prävention von CINV verglichen. Die Wirksamkeit des Aprepitant-Regimes wurde nur in einem Zyklus (Zyklus 1) beurteilt. Die Patienten hatten die Möglichkeit, in den nachfolgenden Zyklen Aprepitant unverblindet zu erhalten (optionale Zyklen 2-6), jedoch wurde die Wirksamkeit in diesen optionalen Zyklen nicht bewertet. Das Aprepitant-Regime für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 47) bestand aus EMEND Kapseln zu 125 mg oral an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 in Kombination mit Ondansetron an Tag 1. Das Aprepitant-Regime für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥6 Monate, <12 Jahre; n = 105) bestand aus EMEND Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu 3,0 mg/kg (bis 125 mg) an Tag 1 und 2,0 mg/kg (bis 80 mg) an den Tagen 2 und 3 in Kombination mit Ondansetron an Tag 1. Das Kontrollregime für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 48) und Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥6 Monate, <12 Jahre; n = 102) bestand aus Placebo anstelle von Aprepitant an den Tagen 1, 2 und 3 in Kombination mit Ondansetron an Tag 1. EMEND oder Placebo und Ondansetron wurden 1 Stunde bzw. 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie gegeben. Intravenöses Dexamethason war nach Ermessen des Arztes als Teil des antiemetischen Therapieschemas bei pädiatrischen Patienten beider

Altersgruppen erlaubt. Bei den pädiatrischen Patienten, die Aprepitant erhielten, war eine Dosisreduktion von Dexamethason (um 50 %) vorgeschrieben. Bei den pädiatrischen Patienten, die mit dem Kontrollregime behandelt wurden, war keine Dosisreduktion verlangt. Von den pädiatrischen Patienten erhielten 29 % im Aprepitant-Regime und 28 % im Kontrollregime Dexamethason als Teil des Regimes in Zyklus 1.

Die antiemetische Wirkung von EMEND wurde über einen Zeitraum von 5 Tagen (120 Stunden) nach Beginn der Chemotherapie an Tag 1 untersucht. Als primärer Endpunkt galt das vollständige Ansprechen während der verzögerten Phase (25 bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie) in Zyklus 1. Die relevanten Studienergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

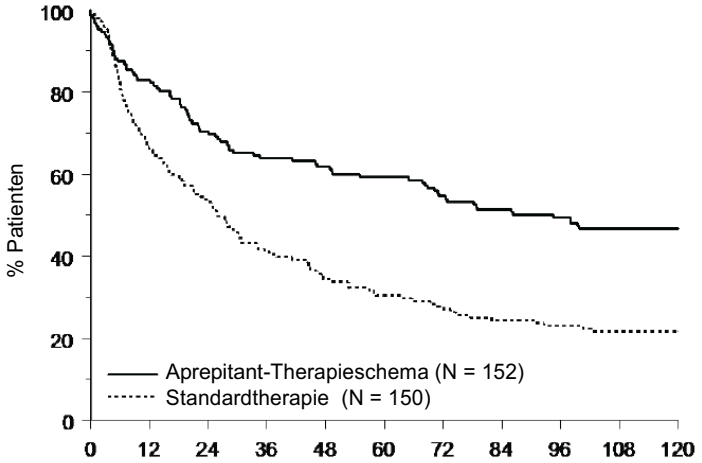
Tabelle 4
Anzahl (%) der pädiatrischen Patienten mit vollständigem Ansprechen und ohne Erbrechen (nach Behandlungsgruppe und -phase) – Zyklus 1 (Intent-to-Treat-Population)

	Aprepitant-Regime n/m (%)	Kontrollregime n/m (%)
PRIMÄRER ENDPUNKT		
Vollständiges Ansprechen* - verzögerte Phase	77/152 (50,7)†	39/150 (26,0)
ANDERE PRÄSPEZIFIZIERTE ENDPUNKTE		
Vollständiges Ansprechen* - akute Phase	101/152 (66,4)‡	78/150 (52,0)
Vollständiges Ansprechen* - Gesamtphase	61/152 (40,1)†	30/150 (20,0)
Kein Erbrechen§ - Gesamtphase	71/152 (46,7)†	32/150 (21,3)

*Vollständiges Ansprechen = kein Erbrechen oder Würgen oder trockenes Erbrechen und keine Anwendung von Notfallmedikation.
†$p < 0,01$ im Vergleich zum Kontrollregime.
‡$p < 0,05$ im Vergleich zum Kontrollregime.
§Kein Erbrechen = kein Erbrechen oder Würgen oder trockenes Erbrechen.
n/m = Anzahl der Patienten mit erwünschtem Ansprechen/Anzahl der zum Zeitpunkt eingeschlossenen Patienten.
Akute Phase: 0 bis 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.
Verzögerte Phase: 25 bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.
Gesamtphase: 0 bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.

Wie in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 2 dargestellt, war die geschätzte Zeitspanne bis zum ersten Erbrechen nach Beginn der Chemotherapie unter dem Aprepitant-Regime länger (die geschätzte mediane Zeitspanne bis zum ersten Erbrechen betrug 94,5 Stunden) als in der Kontrollregime-Gruppe (die geschätzte mediane Zeitspanne bis zum ersten Erbrechen betrug 26,0 Stunden).

Abbildung 2
Zeitspanne bis zur ersten emetischen Episode von Beginn der Chemotherapie-Gabe in der Gesamtphase - pädiatrische Patienten - Zyklus 1 (Intent-to-Treat-Population)



Eine Analyse der Wirksamkeit in den Subpopulationen in Zyklus 1 zeigte, dass unabhängig von Alter, Geschlecht, Anwendung von Dexamethason zur antiemetischen Prophylaxe und Emetogenität der Chemotherapie das Aprepitant-Regime hinsichtlich der Endpunkte zum vollständigen Ansprechen eine bessere Kontrolle der Emesis ermöglichte als das Kontrollregime.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aprepitant zeigt eine nichtlineare Pharmakokinetik. Sowohl Clearance als auch absolute Bioverfügbarkeit nehmen mit steigender Dosis ab.

Resorption
Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit von Aprepitant beträgt ca. 67 % für die 80-mg-Kapsel und 59 % für die 125-mg-Kapsel. Die mittlere Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) von Aprepitant trat nach etwa 4 Stunden (t_{max}) auf. Die orale Anwendung einer Kapsel in Verbindung mit einem standardisierten 800 Kcal Frühstück führte zu einer Zunahme von bis zu 40 % der AUC von Aprepitant. Diese Zunahme wird als nicht klinisch relevant angesehen.

Die Pharmakokinetik von Aprepitant ist im klinischen Dosisbereich nichtlinear. Bei jungen gesunden Erwachsenen stieg die $AUC_{0-\infty}$ zwischen der 80-mg- und der 125-mg-Einzeldosis um 26 % mehr als dosisproportional an, wenn die Dosen nach einer Mahlzeit eingenommen wurden.

Nach oraler Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis EMEND an Tag 1 und 80 mg einmal täglich an Tag 2 und 3 betrug die $AUC_{0-24\,h}$ (Mittelwert ± SD) 19,6 ± 2,5 µg•h/ml an Tag 1 und 21,2 ± 6,3 µg•h/ml an Tag 3. Die C_{max} betrug 1,6 ± 0,36 µg/ml an Tag 1 und 1,4 ± 0,22 µg/ml an Tag 3.

Verteilung
Aprepitant ist stark an Proteine gebunden, im Durchschnitt zu 97 %. Das geometrische Mittel des scheinbaren Verteilungsvolumens im Steady State (Vd_{ss}) beträgt beim Menschen ca. 66 l.

Biotransformation
Aprepitant wird weitgehend metabolisiert. Bei gesunden jungen Erwachsenen trägt Aprepitant zu ca. 19 % der Radioaktivität bei, die 72 Stunden nach einer intravenösen Einzeldosis von 100 mg [^{14}C]-markiertem Fosaprepitant, einem Prodrug von Aprepitant, im Plasma auftritt, was für ein beträchtliches Vorhandensein von Metaboliten im Plasma spricht. Im menschlichen Plasma wurden zwölf Aprepitant-Metaboliten identifiziert. Die Metabolisierung von Aprepitant erfolgt zum großen Teil über Oxidation am Morpholinring und an seinen Seitenketten, wobei die entstehenden

Metaboliten nur schwach aktiv sind. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen ergaben, dass Aprepitant hauptsächlich über CYP3A4 und möglicherweise geringfügig über CYP1A2 und CYP2C19 metabolisiert wird.

Elimination
Aprepitant wird nicht in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Metaboliten werden mit dem Urin und biliär über die Fäzes ausgeschieden. Nach einer intravenösen 100-mg-Einzeldosis [^{14}C]-markiertem Fosaprepitant, einem Prodrug von Aprepitant, wurden bei gesunden Probanden ca. 57 % der Radioaktivität im Urin und 45 % in den Fäzes wiedergefunden.

Die Plasma-Clearance von Aprepitant ist dosisabhängig, nimmt mit steigender Dosis ab und reicht von ca. 60-72 ml/min im therapeutischen Dosisbereich. Die terminale Halbwertszeit beträgt zwischen 9 und 13 Stunden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen
Ältere Patienten: Nach oraler Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis von Aprepitant an Tag 1 und 80 mg an den Tagen 2 bis 5 war die $AUC_{0\text{-}24\,h}$ von Aprepitant an Tag 1 ca. 21 % und an Tag 5 ca. 36 % größer bei älteren (≥ 65 Jahre) als bei jüngeren Erwachsenen. Die C_{max} war bei älteren an Tag 1 um 10 % und an Tag 5 um 24 % höher als bei jüngeren Erwachsenen. Diesen Unterschieden wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Daher ist für ältere Patienten keine Dosisanpassung von EMEND erforderlich.

Geschlecht: Nach oraler Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis von Aprepitant ist die C_{max} von Aprepitant bei Frauen um 16 % höher als bei Männern. Die Halbwertszeit von Aprepitant ist bei Frauen ca. 25 % kürzer als bei Männern und t_{max} tritt in etwa gleichzeitig ein. Diesen Unterschieden wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Daher ist für EMEND keine geschlechtsbedingte Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung: Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) beeinflusst die Pharmakokinetik von Aprepitant in keinem klinisch relevanten Ausmaß. Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die vorhandenen Daten lassen keine Schlüsse auf den Einfluss von mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) auf die Pharmakokinetik von Aprepitant zu. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen derzeit weder klinische noch pharmakokinetische Daten vor.

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse wurde eine Einzeldosis von 240 mg Aprepitant angewendet.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sank die $AUC_{0\text{-}\infty}$ von Gesamt-Aprepitant (ungebunden und proteingebunden) um 21 % und die C_{max} um 32 % im Vergleich zu gesunden Probanden. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse sank die $AUC_{0\text{-}\infty}$ von Gesamt-Aprepitant um 42 % und die C_{max} um 32 %. Aufgrund mäßiger Verringerung der Proteinbindung von Aprepitant bei Patienten mit Nierenerkrankungen wurde die AUC des pharmakologisch aktiven ungebundenen Aprepitant von Patienten mit Nierenfunktionsstörung gegenüber gesunden Probanden nicht signifikant verändert. Eine Hämodialyse, die 4 bzw. 48 Stunden nach der Einnahme durchgeführt wurde, hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Aprepitant; weniger als 0,2 % der Dosis wurden im Dialysat wiedergefunden.

Daher ist für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse keine Dosisanpassung von EMEND erforderlich.

Kinder und Jugendliche: Im Rahmen eines 3-Tage-Therapieschemas führte die Einnahme von Aprepitant-Kapseln (125/80/80 mg) bei der Mehrzahl der jugendlichen Patienten (im Alter zwischen 12 bis 17 Jahren) zu einer $AUC_{0\text{-}24\,h}$ von über 17 µg•h/ml an Tag 1, mit Konzentrationen (C_{min}) am Ende der Tage 2 und 3 von über 0,4 µg/ml. Die mediane Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) betrug ungefähr 1,3 µg/ml an Tag 1 und trat nach etwa 4 Stunden auf. Im Rahmen eines

3-Tage-Therapieschemas führte die Anwendung von Aprepitant-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (3/2/2 mg/kg) bei der Mehrzahl der Patienten im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥6 Monate, <12 Jahre) zu einer $AUC_{0\text{-}24\,h}$ von über 17 µg•h/ml an Tag 1, mit Konzentrationen (C_{min}) am Ende der Tage 2 und 3 von über 0,1 µg/ml. Die mediane Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) betrug ungefähr 1,2 µg/ml an Tag 1 und trat nach etwa 5 bis 7 Stunden auf.

Eine populationspharmakokinetische Analyse bei pädiatrischen Patienten (im Alter zwischen 6 Monaten und 17 Jahren) legt nahe, dass Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aprepitant haben.

Konzentrations-Wirkungsbeziehung
Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-Untersuchungen unter Verwendung eines hochspezifischen NK_1-Rezeptor-Tracers bei gesunden jungen Männern zeigten, dass Aprepitant die Blut-Hirn-Schranke passiert und dosis- und plasmakonzentrationsabhängig an NK_1-Rezeptoren bindet. Man geht davon aus, dass die nach einer 3-Tages-Therapie mit EMEND erreichten Plasmakonzentrationen von Aprepitant bei Erwachsenen dazu führen, dass mehr als 95 % der zerebralen NK_1-Rezeptoren besetzt sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität nach Einzeldosen und nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential, zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Hierbei sollte jedoch beachtet werden, dass die systemische Exposition bei Nagetieren ähnlich oder sogar niedriger war als die therapeutische Exposition beim Menschen unter 125 mg/80 mg. Insbesondere in Reproduktionsstudien werden die Daten für eine angemessene Risikoabschätzung beim Menschen als unzureichend betrachtet, obwohl mit den beim Menschen vergleichbaren Expositionswerten keine schädlichen Effekte beobachtet wurden.

In einer Toxizitätsstudie an Jungtieren, in der Ratten von Tag 10 nach der Geburt bis Tag 63 behandelt wurden, führte Aprepitant bei weiblichen Tieren ab einer Dosierung von 250 mg/kg zweimal täglich zu einer früheren Öffnung der Vagina und bei männlichen Tieren ab einer Dosierung von 10 mg/kg zweimal täglich zu einer verzögerten präputialen Trennung. Es gab keine Sicherheitsabstände zur klinisch relevanten Exposition. Behandlungsbedingte Effekte auf Paarung, Fertilität, embryonales/fetales Überleben oder pathologische Veränderungen der Fortpflanzungsorgane wurden nicht beobachtet. In einer Toxizitätsstudie an Jungtieren, in der Hunde von Tag 14 nach der Geburt bis Tag 42 behandelt wurden, wurde bei männlichen Tieren bei einer Dosierung von 6 mg/kg/Tag ein vermindertes Hodengewicht und eine verminderte Größe der Leydig-Zellen beobachtet. Bei weiblichen Tieren wurden ab einer Dosierung von 4 mg/kg/Tag eine Gewichtszunahme des Uterus, eine Hypertrophie von Uterus und Zervix sowie Ödeme in den Vaginalgeweben beobachtet. Es gab keine Sicherheitsabstände zur klinisch relevanten Exposition gegenüber Aprepitant. Bei Kurzzeitbehandlung laut empfohlenem Dosisregime sind diese Befunde wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Sucrose
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Hyprolose (E 463)
Natriumdodecylsulfat

Kapselhülle (125 mg)
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

Kapselhülle (80 mg)
Gelatine
Titandioxid (E 171)

Drucktinte
Schellack
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Verschiedene Packungsgrößen, die z. T. unterschiedliche Stärken enthalten, sind erhältlich.

Aluminiumblisterpackung mit einer 80-mg-Hartkapsel.
Aluminiumblisterpackung mit zwei 80-mg-Hartkapseln.
5 Aluminiumblisterpackungen mit jeweils einer 80–mg-Hartkapsel.

Aluminiumblisterpackung mit einer 125-mg-Hartkapsel.
5 Aluminiumblisterpackungen mit jeweils einer 125-mg-Hartkapsel.

Aluminiumblisterpackung mit einer 125-mg-Hartkapsel und zwei 80-mg-Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. November 2003
Datum der letzten Zulassungsverlängerung: 22. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMEND 125 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 125 mg Aprepitant. Nach Rekonstitution enthält 1 ml der Suspension zum Einnehmen 25 mg Aprepitant.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält ca. 125 mg Sucrose und 468,7 mg (wasserfreie) Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Rosa bis hellrosa Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥6 Monate, <12 Jahre).

EMEND Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird als Teil einer Kombinationstherapie angewendet (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Suspension zum Einnehmen sollte nur von medizinischem Fachpersonal zubereitet und dosiert werden.

Dosierung
Kinder und Jugendliche
Säuglinge, Kleinkinder und Kinder (≥6 Monate, <12 Jahre, nicht unter 6 kg)
EMEND wird über 3 Tage als Teil eines Therapieschemas, das einen 5-HT_3-Antagonisten enthält, angewendet. Die empfohlene Dosis EMEND Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist abhängig vom Körpergewicht, wie in nachfolgender Tabelle dargestellt. An den Tagen 1, 2 und 3 wird EMEND eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie eingenommen. Falls an den Tagen 2 und 3 keine Chemotherapie gegeben wird, sollte EMEND morgens angewendet werden. Die Empfehlungen zur Dosierung des ausgewählten 5-HT_3-Antagonisten können der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) entnommen werden. Falls ein Kortikosteroid wie z. B. Dexamethason gleichzeitig mit EMEND angewendet wird, sollten nur 50 % der üblichen Dosis des Kortikosteroids gegeben werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Empfohlene Dosis der EMEND Suspension zum Einnehmen für pädiatrische Patienten im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥6 Monate, <12 Jahre)

	Tag 1	**Tag 2**	**Tag 3**
EMEND Suspension zum Einnehmen 25 mg/ml	3 mg/kg einnehmen Höchstdosis 125 mg	2 mg/kg einnehmen Höchstdosis 80 mg	2 mg/kg einnehmen Höchstdosis 80 mg

Die Wirksamkeit des 125 mg Pulvers zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Kindern ab 12 Jahren ist nicht erwiesen. Für Jugendliche von 12 bis 17 Jahren steht EMEND als Kapseln mit 80 mg oder 125 mg zur Verfügung.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EMEND Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Säuglingen unter 6 Monaten oder mit einem Körpergewicht von unter 6 kg sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Allgemein
Die Datenlage zur Wirksamkeit in Kombination mit anderen Kortikosteroiden und 5-HT_3-Antagonisten ist begrenzt. Weitere Informationen zur Anwendung in Kombination mit Kortikosteroiden (siehe Abschnitt 4.5). Bitte beachten Sie die jeweilige Fachinformation des gleichzeitig angewendeten 5-HT_3-Antagonisten.

Spezielle Patientengruppen
Geschlecht
Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder für Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es stehen derzeit für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung nur begrenzte, für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine klinischen Daten zur Verfügung. Aprepitant sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung
Die Suspension zum Einnehmen kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.
Einzelheiten für die Zubereitung und Anwendung der Suspension, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung
Es stehen derzeit für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung nur begrenzte, für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine Daten zur Verfügung. EMEND sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A4-Interaktionen
EMEND darf nur mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit oral verabreichten Wirkstoffen behandelt werden, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Mutterkornalkaloid-Derivaten, Fentanyl und Chinidin (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus muss eine gleichzeitige Anwendung mit Irinotecan mit besonderer Vorsicht angegangen werden, da diese Kombination zu erhöhter Toxizität führen kann.

Gleichzeitige Anwendung mit Warfarin (einem CYP2C9-Substrat)
Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin müssen während der Therapie mit EMEND und innerhalb von 14 Tagen nach jeder 3-Tages-Therapie mit EMEND hinsichtlich der *International Normalized Ratio* (INR) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit hormonalen Kontrazeptiva
Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach der Anwendung von EMEND vermindert sein. Daher sollten während der Behandlung mit EMEND sowie noch 2 Monate im Anschluss an die letzte EMEND Dosis alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile
EMEND Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Sucrose und Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose- oder Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, völligem Lactase-Mangel oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aprepitant (125 mg/80 mg) ist ein Substrat, ein moderater Inhibitor und ein Induktor von CYP3A4. Darüber hinaus induziert Aprepitant CYP2C9. Während der Therapie mit EMEND wird CYP3A4 gehemmt. Nach Beendigung der Therapie verursacht EMEND vorübergehend eine leichte Induktion von CYP2C9, CYP3A4 sowie der Glukuronidierung. Eine Wechselwirkung zwischen Aprepitant und dem P-Glykoprotein-Transporter ist, in Anbetracht der fehlenden Wechselwirkung zwischen Aprepitant und Digoxin, nicht anzunehmen.

Wirkung von Aprepitant auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe
CYP3A4-Hemmung
Durch die moderate CYP3A4-Hemmung kann Aprepitant (125 mg/80 mg) die Plasmakonzentrationen anderer, über CYP3A4 metabolisierter, gleichzeitig angewendeter Wirkstoffe erhöhen. Die Gesamtexposition oral verabreichter CYP3A4-Substrate kann während der 3-Tages-Therapie mit EMEND bis etwa zum 3-Fachen ansteigen; bei intravenös verabreichten CYP3A4-Substraten ist eine geringere Wirkung von Aprepitant auf die Plasmakonzentrationen zu erwarten. EMEND darf nicht gleichzeitig mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die CYP3A4-Hemmung durch Aprepitant könnte zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe führen und möglicherweise nachfolgende schwerwiegende oder lebensbedrohliche Reaktionen hervorrufen. Bei gleichzeitiger Anwendung von EMEND und oral verabreichten Wirkstoffen, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kortikosteroide
Dexamethason: Die üblichen oralen Dosen von Dexamethason sollten bei einer Kombination mit EMEND im 125-mg/80-mg-Therapieschema um ca. 50 % verringert werden. Die Dexamethasondosen in klinischen Studien zu Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie (CINV) wurden unter

Berücksichtigung der Wechselwirkungen des Wirkstoffs ausgewählt (siehe Abschnitt 4.2). EMEND als Teil eines Therapieschemas in einer Dosis von 125 mg in Kombination mit 20 mg Dexamethason oral an Tag 1 und EMEND in einer Dosis von 80 mg/Tag in Kombination mit 8 mg Dexamethason oral an den Tagen 2 bis 5 führte an den Tagen 1 und 5 zu einer Zunahme der AUC von Dexamethason, einem CYP3A4-Substrat, um das 2,2-Fache.

Methylprednisolon: Bei einer Kombination mit EMEND im 125-mg/80-mg-Therapieschema sollte die übliche intravenös verabreichte Dosis von Methylprednisolon um ca. 25 % und die übliche orale Dosis von Methylprednisolon um ca. 50 % verringert werden. EMEND als Teil eines Therapieschemas in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an Tag 2 und 3 führte zu einer Zunahme der AUC von Methylprednisolon, einem CYP3A4-Substrat, um das 1,3-Fache an Tag 1 und das 2,5-Fache an Tag 3, wenn Methylprednisolon gleichzeitig intravenös in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und oral in Dosen von 40 mg an Tag 2 und 3 verabreicht wurde.

Bei Dauertherapie mit Methylprednisolon kann zu späteren Zeitpunkten innerhalb der 2 Wochen nach Beginn der Einnahme von EMEND aufgrund der induzierenden Wirkung von Aprepitant auf CYP3A4 die AUC von Methylprednisolon verringert werden. Dieser Effekt kann bei oral verabreichtem Methylprednisolon ausgeprägter sein.

Chemotherapeutika
In pharmakokinetischen Studien hatte EMEND, im Therapieschema mit 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 verabreicht, keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von an Tag 1 intravenös verabreichtem Docetaxel oder von an Tag 1 oder Tag 8 intravenös verabreichtem Vinorelbin. Da die Wirkung von EMEND auf die Pharmakokinetik oral verabreichter CYP3A4-Substrate größer ist als auf die intravenös verabreichter CYP3A4-Substrate, kann eine Interaktion mit oral verabreichten Chemotherapeutika, die überwiegend oder teilweise über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Etoposid, Vinorelbin), nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die ganz oder teilweise über CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel erhalten, wird zur Vorsicht geraten und eine zusätzliche Überwachung kann angebracht sein (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung wurden Fälle von Neurotoxizität, einer potentiellen Nebenwirkung von Ifosfamid, nach gleichzeitiger Verabreichung von Aprepitant und Ifosfamid berichtet.

Immunsuppressiva
Während des 3-Tages-CINV-Therapieschemas wird ein vorübergehend moderater Anstieg gefolgt von einem leichten Abfall der Exposition von Immunsuppressiva, die über CYP3A4 (z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus und Sirolimus) metabolisiert werden, erwartet. In Anbetracht der kurzen Dauer des 3-Tages-Therapieschemas und den zeitabhängig begrenzten Änderungen der Exposition wird eine Dosisreduktion der Immunsuppressiva während der 3 Tage gemeinsamen Verabreichens mit EMEND nicht empfohlen.

Midazolam
Die möglichen Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen von Midazolam oder anderen über CYP3A4 metabolisierten Benzodiazepinen (Alprazolam, Triazolam) sind bei gleichzeitiger Anwendung von EMEND (125 mg/80 mg) mit diesen Arzneimitteln zu berücksichtigen.

EMEND vergrößerte die AUC von Midazolam, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, um das 2,3-Fache an Tag 1 und das 3,3-Fache an Tag 5, wenn Midazolam in einer oralen Einzeldosis von je 2 mg an Tag 1 und 5 im Rahmen eines Therapieschemas mit EMEND in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2-5 verabreicht wurde.

In einer anderen Studie mit intravenöser Anwendung von Midazolam wurde EMEND in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an Tag 2 und 3 verabreicht und 2 mg Midazolam wurden intravenös vor der 3-Tages-Therapie sowie an den Tagen 4, 8 und 15 verabreicht. EMEND vergrößerte die AUC von Midazolam um 25 % an Tag 4 und verringerte die AUC von Midazolam um 19 % an Tag 8 und um 4 % an Tag 15. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant betrachtet.

In einer dritten Studie mit intravenöser und oraler Anwendung von Midazolam wurde EMEND in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 verabreicht, zusammen mit Ondansetron in einer Dosis von 32 mg an Tag 1 und mit Dexamethason in einer Dosis von 12 mg an Tag 1 und 8 mg an den Tagen 2-4. Diese Kombination (d. h. EMEND, Ondansetron und Dexamethason) verringerte die AUC von oralem Midazolam um 16 % an Tag 6, um 9 % an Tag 8, um 7 % an Tag 15 und um 17 % an Tag 22. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant erachtet.

Eine weitere Studie wurde mit intravenös verabreichtem Midazolam und EMEND abgeschlossen: Eine Stunde nach oraler Gabe einer 125-mg-Einzeldosis EMEND wurden 2 mg Midazolam intravenös verabreicht. Die Plasma-AUC von Midazolam wurde 1,5fach erhöht. Dieser Effekt wurde als nicht klinisch relevant erachtet.

Induktion
Aprepitant kann als leichter Induktor von CYP2C9, CYP3A4 und der Glukuronidierung für zwei Wochen nach Therapiebeginn die Plasmakonzentrationen der Substrate, die über diese Stoffwechselwege eliminiert werden, verringern. Dieser Effekt ist möglicherweise erst nach Ende der 3-tägigen Therapie mit EMEND bemerkbar. Bei CYP2C9- und CYP3A4-Substraten ist die Induktion vorübergehend. Sie erreicht ihren maximalen Effekt 3-5 Tage nach Ende der 3-Tages-Therapie mit EMEND. Der Effekt hält einige Tage an, nimmt danach langsam ab und ist 2 Wochen nach Ende der EMEND Therapie klinisch unbedeutend. Eine leichte Induktion der Glukuronidierung wird nach 7-tägiger Einnahme von 80 mg Aprepitant oral ebenfalls beobachtet. Hinsichtlich der Wirkungen auf CYP2C8 und CYP2C19 sind keine Daten vorhanden. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Warfarin, Acenocoumarol, Tolbutamid, Phenytoin oder andere Wirkstoffe, die bekanntermaßen über CYP2C9 metabolisiert werden, in diesem Zeitraum angewendet werden.

Warfarin
Bei Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin muss während der Therapie mit EMEND und innerhalb 2 Wochen nach jeder 3-Tages-Therapie mit EMEND bei Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie die Prothrombinzeit (INR) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn gesunde Probanden, die unter Dauertherapie mit Warfarin stabil eingestellt waren, eine Einzeldosis EMEND von 125 mg an Tag 1 und von 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 erhielten, wurde an Tag 3 keine Wirkung von EMEND auf die AUC von R(+)- oder S(-)-Warfarin festgestellt, jedoch nahm die Minimalkonzentration von S(-)-Warfarin (einem CYP2C9-Substrat) 5 Tage nach Beendigung der Behandlung mit EMEND um 34 % ab, begleitet von einer Verringerung der INR um 14 %.

Tolbutamid
EMEND, in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 gegeben, verkleinerte die AUC von Tolbutamid (einem CYP2C9-Substrat) um 23 % an Tag 4, um 28 % an Tag 8 und um 15 % an Tag 15, wenn vor der 3-Tages-Therapie mit EMEND und an den Tagen 4, 8 und 15 eine Einzeldosis von 500 mg Tolbutamid oral verabreicht wurde.

Hormonale Kontrazeptiva
Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach einer Therapie mit EMEND vermindert sein. Alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit EMEND und während der 2 Monate nach der letzten Dosis EMEND ergriffen werden.

In einer klinischen Studie wurde an den Tagen 1 bis 21 je eine Einzeldosis eines aus Ethinylestradiol und Norethindron bestehenden oralen Kontrazeptivums zusammen mit EMEND, in einem Therapieschema mit 125 mg an Tag 8 und 80 mg/Tag an den Tagen 9 und 10 sowie Ondansetron 32 mg intravenös an Tag 8 und Dexamethason oral 12 mg an Tag 8 und 8 mg/Tag an den Tagen 9, 10 und 11, verabreicht. In dieser Studie sanken an den Tagen 9 bis 21 die Ethinylestradiol-Minimalkonzentrationen um 64 % und die Norethindron-Minimalkonzentrationen um 60 %.

5-HT_3-Antagonisten
In klinischen Interaktionsstudien hatte Aprepitant keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik von Ondansetron, Granisetron oder Hydrodolasetron (aktiver Metabolit von Dolasetron).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Aprepitant
Bei gleichzeitiger Anwendung von EMEND mit Wirkstoffen, die die CYP3A4-Aktivität inhibieren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Proteaseinhibitoren) sollte man Vorsicht walten lassen, da durch die Kombination um das Mehrfache erhöhte Plasmakonzentrationen von Aprepitant zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von EMEND mit Wirkstoffen, die die CYP3A4-Aktivität stark induzieren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital), sollte vermieden werden, da die Kombination zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Aprepitant führt und damit möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von EMEND. Eine gleichzeitige Einnahme von EMEND mit pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, wird nicht empfohlen.

Ketoconazol
Die Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis von Aprepitant an Tag 5 eines 10-tägigen Therapieschemas mit 400 mg Ketoconazol pro Tag (ein starker CYP3A4-Inhibitor) vergrößerte die AUC von Aprepitant um das ca. 5-Fache und verlängerte die mittlere terminale Halbwertszeit von Aprepitant um das ca. 3-Fache.

Rifampicin
Die Anwendung einer 375-mg-Einzeldosis von Aprepitant an Tag 9 eines 14-tägigen Therapieschemas von 600 mg Rifampicin pro Tag (ein starker CYP3A4-Induktor) verkleinerte die AUC von Aprepitant um 91 % und verkürzte die mittlere terminale Halbwertszeit um 68 %.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen
Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach Einnahme von EMEND vermindert sein. Alternative nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit EMEND und während der 2 Monate nach der letzten Dosis EMEND ergriffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft
Für Aprepitant liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangerschaften vor. Das reproduktionstoxische Potential von Aprepitant wurde nicht vollständig bestimmt, da in Tierstudien keine höheren Expositionsspiegel als beim Menschen unter therapeutischer Exposition einer Dosis von 125 mg/80 mg erreicht werden konnten. Diese Studien zeigten keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Potentielle Auswirkungen der Veränderungen der Neurokininregulation auf die Reproduktion sind unbekannt. EMEND darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit
Aprepitant geht in die Milch säugender Ratten über. Es ist nicht bekannt, ob Aprepitant beim Menschen in die Muttermilch übergeht; deshalb wird während der Behandlung mit EMEND Stillen nicht empfohlen.

Fertilität
Das Potential für Auswirkungen von Aprepitant auf die Fertilität konnte nicht vollständig bestimmt werden, da in Tierstudien keine höheren Expositionsspiegel erreicht wurden als beim Menschen unter therapeutischer Exposition. Diese Fertilitätsstudien zeigten keinen direkt oder indirekt schädlichen Effekt bezüglich Paarungsverhalten, Fertilität, embryonaler/fetaler Entwicklung oder Anzahl und Beweglichkeit der Spermien (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

EMEND kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Schwindel und Abgeschlagenheit können nach der Einnahme von EMEND auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Unbedenklichkeit von Aprepitant wurde an ca. 6.500 Erwachsenen in mehr als 50 Studien sowie in 2 pivotalen pädiatrischen klinischen Studien an 184 Kindern und Jugendlichen untersucht.

Bei hoch emetogener Chemotherapie (HEC) waren die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen unter Aprepitant-Therapie mit einer höheren Inzidenz als unter Standardtherapie berichtet wurden: Schluckauf (4,6 % vs. 2,9 %), erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT) (2,8 % vs. 1,1 %), Dyspepsie (2,6 % vs. 2,0 %), Obstipation (2,4 % vs. 2,0 %), Kopfschmerzen (2,0 % vs. 1,8 %) und verminderter Appetit (2,0 % vs. 0,5 %). Die häufigste Nebenwirkung, die bei Erwachsenen unter Aprepitant-Therapie bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC) mit einer höheren Inzidenz als unter Standardtherapie berichtet wurde, war Abgeschlagenheit (1,4 % vs. 0,9 %).

Bei emetogener Chemotherapie waren die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen unter Aprepitant-Therapie mit einer höheren Inzidenz als unter Standardtherapie berichtet wurden, Schluckauf (3,3 % vs. 0,0 %) und Hitzegefühl (1,1 % vs. 0,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Folgende Nebenwirkungen wurden in einer gepoolten Analyse von HEC- und MEC-Studien unter Aprepitant häufiger als unter Standardtherapie oder nach Markteinführung beobachtet. Die in der Tabelle dargestellten Häufigkeitskategorien basieren auf den Studien an Erwachsenen; die in pädiatrischen Studien beobachteten Häufigkeiten waren ähnlich oder geringer, sofern in der Tabelle nicht anders angegeben. Einige bei Erwachsenen weniger häufige Nebenwirkungen wurden in den pädiatrischen Studien nicht beobachtet.

Häufigkeiten werden definiert als: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Sehr selten (< 1/10.000) und Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis, Staphylokokkeninfektion	selten
Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystems	febrile Neutropenie, Anämie	gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	häufig
	Polydipsie	selten
Psychiatrische Erkrankungen	Angstgefühl	gelegentlich
	Orientierungsstörung, euphorische Stimmung	selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
	Schwindelgefühl, Somnolenz	gelegentlich

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
	kognitive Störung, Lethargie, Geschmacksstörung	selten
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	selten
Herzerkrankungen	Palpitationen	gelegentlich
	Bradykardie, kardiovaskuläre Erkrankungen	selten
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen/Hitzegefühl	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Schluckauf	häufig
	Schmerzen im Oropharynx, Niesen, Husten, postnasale Schleimbildung, Rachenreizung	selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Dyspepsie	häufig
	Aufstoßen, Übelkeit†, Erbrechen†, gastroösophageale Refluxerkrankung, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, Flatulenz	gelegentlich
	Ulcus duodeni mit Perforation, Stomatitis, aufgetriebener Bauch, harter Stuhl, neutropenische Kolitis	selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Akne	gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hyperhidrosis, Seborrhö, Hautläsion, Hautausschlag mit Juckreiz, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse	selten
	Pruritus, Urtikaria	nicht bekannt
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Muskelschwäche, Muskelspasmen	selten
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Dysurie	gelegentlich
	Pollakisurie	selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abgeschlagenheit	häufig
	Asthenie, Unwohlsein	gelegentlich
	Ödeme, Brustkorbbeschwerden, Gangstörungen	selten
Untersuchungen	erhöhte ALT-Werte	häufig
	erhöhte AST-Werte, erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase im Blut	gelegentlich
	Erythrozyten im Urin nachweisbar, Natriumwerte im Blut erniedrigt, Gewichtsabnahme, erniedrigte Neutrophilenzahl, Glukose im Urin nachweisbar, vermehrte Urinausscheidung	selten

† Übelkeit und Erbrechen waren Wirksamkeitsparameter in den ersten 5 Tagen nach Chemotherapie und wurden erst danach als Nebenwirkungen berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsprofile bei Erwachsenen entsprachen in der jeweiligen Studienverlängerung der HEC- und MEC-Studien bei bis zu 6 weiteren Therapiezyklen im Allgemeinen denen im 1. Therapiezyklus beobachteten.

In einer zusätzlichen klinischen Studie mit einem aktiven Kontrollregime mit 1.169 Patienten, die Aprepitant und HEC erhielten, war das Nebenwirkungsprofil mit dem in anderen HEC-Studien mit Aprepitant grundsätzlich vergleichbar.

Nicht-CINV Studien
Bei erwachsenen Patienten, die mit einer einmaligen 40 mg Dosis Aprepitant bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV) behandelt wurden, sind weitere Nebenwirkungen mit größerer Häufigkeit als unter Ondansetron beobachtet worden: Schmerzen im Oberbauch, veränderte Darmgeräusche, Obstipation*, Dysarthrie, Dyspnoe, Hypästhesie, Schlaflosigkeit, Miosis, Übelkeit, sensorische Störungen, Magenbeschwerden, Subileus*, reduzierte Sehschärfe, Giemen.
* Bei Patienten unter höherer Aprepitant-Dosis beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten EMEND abgesetzt und die üblichen unterstützenden Maßnahmen sowie die Überwachung des Patienten eingeleitet werden. Aufgrund der antiemetischen Wirkung von Aprepitant ist eine Arzneimittel-induzierte Emesis möglicherweise nicht erfolgreich.

Aprepitant kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, ATC-Code: A04AD12

Aprepitant ist ein selektiver, hochaffiner Human-Substanz-P-Neurokinin-1(NK_1)-Rezeptor-Antagonist.

3-Tages-Therapieschema mit Aprepitant bei Erwachsenen
In 2 randomisierten doppelblinden Studien mit insgesamt 1.094 erwachsenen Patienten unter Chemotherapie einschließlich Cisplatin ≥ 70 mg/m^2 wurde Aprepitant in Kombination mit einem Ondansetron/Dexamethason-Therapieschema (siehe Abschnitt 4.2) mit der Standardtherapie (Placebo plus Ondansetron 32 mg intravenös an Tag 1 plus Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 8 mg oral 2-mal/Tag an Tag 2 bis 4) verglichen. Obwohl in den klinischen Studien Ondansetron in einer Dosis von 32 mg intravenös angewendet wurde, stellt dies nicht mehr die empfohlene Dosierung dar. Siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des gleichzeitig angewendeten 5-HT_3-Antagonisten für eine geeignete Dosierungsempfehlung.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender zusammengesetzter Parameter beurteilt: vollständiges Ansprechen (per Definition keine emetische Episode und keine Notwendigkeit zusätzlicher antiemetischer Therapie) hauptsächlich während des 1. Therapiezyklus. Die Ergebnisse wurden für jede Studie einzeln und für beide Studien kombiniert ausgewertet.

Eine Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der kombinierten Analyse ist in Tabelle 1 dargestellt.

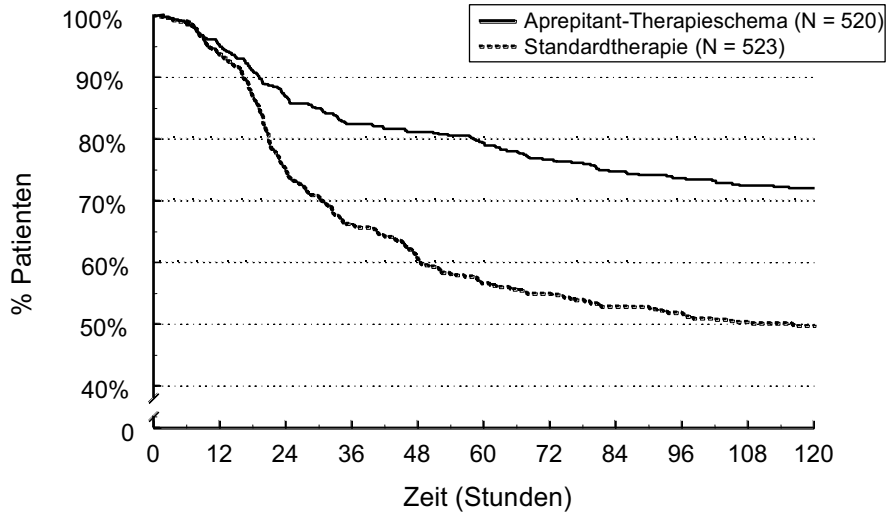
Tabelle 1
Prozent der erwachsenen Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie, die auf die Therapie ansprachen (nach Behandlungsgruppe und -phase) – 1. Zyklus

ZUSAMMENGESETZTE MESSPARAMETER	Aprepitant-Therapie-schema (N = 521)† %	Standard-therapie (N = 524)† %	Differenzen* %	(95 % KI)
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis, keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 Stunden	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 Stunden	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
EINZELNE MESSPARAMETER				
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet des Gebrauchs zusätzlicher antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 Stunden	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 Stunden	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0-100 mm)				
Gesamt (0-120 Stunden)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 Stunden	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Geschlecht und begleitender Chemotherapie ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen („odds ratios“ und logistische Regressionsmodelle) mit einbezogen.
† Für einen Patienten unter Aprepitant-Therapieschema liegen nur Daten der akuten Phase vor, er wurde aus der Gesamtanalyse und der Analyse der verzögerten Phase ausgeschlossen; für einen Patienten unter Standardtherapie liegen nur Daten der verzögerten Phase vor, er wurde von der Gesamtanalyse und der Analyse der akuten Phase ausgeschlossen.

Die geschätzte Dauer bis zur jeweils ersten Emesis in der kombinierten Analyse ist in der Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 1 dargestellt.

Abbildung 1
Prozent der erwachsenen Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie ohne Emesis bei Zyklus 1



Statistisch signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit wurden auch individuell in jeder der beiden Studien beobachtet.

Im Rahmen dieser beiden Studien nahmen 851 erwachsene Patienten an einer Mehrfachzyklen-Studienverlängerung mit bis zu 5 zusätzlichen Chemotherapiezyklen teil. Die Wirksamkeit des Aprepitant-Therapieschemas blieb offensichtlich über alle Therapiezyklen hinweg gleichmäßig erhalten.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie wurden insgesamt 866 erwachsene Patienten (864 Frauen, 2 Männer) eingeschlossen, die eine Chemotherapie mit 750-1.500 mg/m^2 Cyclophosphamid oder mit 500-1.500 mg/m^2 Cyclophosphamid und Doxorubicin (≤ 60 mg/m^2) oder mit Epirubicin (≤ 100 mg/m^2) erhielten. Die Patienten wurden mit Aprepitant nach einem Therapieschema in Kombination mit Ondansetron/Dexamethason (siehe Abschnitt 4.2) im Vergleich zu einem Standardtherapieschema (Placebo plus 8 mg Ondansetron oral [2-mal an Tag 1 und alle 12 Stunden an Tag 2 und 3] plus 20 mg Dexamethason oral an Tag 1) behandelt.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender zusammengesetzter Parameter beurteilt: vollständiges Ansprechen (per Definition keine emetische Episode und keine Notwendigkeit zusätzlicher antiemetischer Therapie) hauptsächlich während des 1. Therapiezyklus.

Eine Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der Studie ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2
Prozent der erwachsenen Patienten, die auf die Therapie ansprachen
(nach Behandlungsgruppe und -phase) – 1. Zyklus
Moderat emetogene Chemotherapie

ZUSAMMENGESETZTE MESSPARAMETER	Aprepitant-Therapie-schema (N = 433)†	Standard-therapie (N = 424)	Differenzen*	
	%	%	%	(95 % KI)
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis, keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 Stunden	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25–120 Stunden	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
EINZELNE MESSPARAMETER				
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet des Gebrauchs zusätzlicher antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 Stunden	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25–120 Stunden	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0-100 mm)				
Gesamt (0-120 Stunden)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 Stunden	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25–120 Stunden	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Alter (< 55 Jahre, ≥ 55 Jahre) und Studiengruppe ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen („odds ratios“ und logistische Regressionsmodelle) mit einbezogen.
† Für einen Patienten unter Aprepitant-Therapieschema liegen nur Daten der akuten Phase vor, er wurde aus der Gesamtanalyse und der Analyse der verzögerten Phase ausgeschlossen.

Im Rahmen dieser Studie nahmen 744 erwachsene Patienten an einer Mehrfachzyklen-Studienverlängerung mit bis zu 3 zusätzlichen Chemotherapiezyklen teil. Die Wirksamkeit des

Aprepitant-Therapieschemas blieb offensichtlich über alle Therapiezyklen hinweg gleichmäßig erhalten.

In einer zweiten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallelarmigen klinischen Studie wurde das Aprepitant-Therapieschema mit der Standardtherapie bei 848 erwachsenen Patienten (652 Frauen, 196 Männer) unter einem Chemotherapieregime, das jegliche intravenöse Dosen Oxaliplatin, Carboplatin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid intravenös (< 1.500 mg/m^2) oder Cytarabin intravenös (> 1 g/m^2) mit einbezog, verglichen. Die Patienten unter dem Aprepitant-Regime erhielten eine Chemotherapie aufgrund unterschiedlicher Tumorarten, darunter 52 % mit Brustkrebs, 21 % mit gastrointestinalen Tumoren einschl. kolorektalem Karzinom, 13 % mit Lungenkrebs und 6 % mit gynäkologischen Tumoren. Das Aprepitant-Regime in Kombination mit Ondansetron/Dexamethasonregime (siehe Abschnitt 4.2) wurde mit der Standardtherapie (Placebo in Kombination mit Ondansetron 8 mg oral [zweimal an Tag 1 und alle 12 Stunden an den Tagen 2 und 3] plus Dexamethason 20 mg oral an Tag 1) verglichen.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender primärer und entscheidender sekundärer Endpunkte beurteilt: Kein Erbrechen während des Gesamtzeitraums (0 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie), einer Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des Aprepitant-Regimes bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV) sowie dem vollständigen Ansprechen (definiert als kein Erbrechen und keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation) während des Gesamtzeitraums (0 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie). Darüber hinaus wurde „Keine Signifikante Übelkeit im Gesamtzeitraum (0 bis 120 Stunden nach Chemotherapie)“ als ein Studienendpunkt gewertet und in der akuten und verzögerten Phase in die Post-Hoc-Analyse eingeschlossen.

Eine Zusammenfassung der entscheidenden Studienergebnisse ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3
Prozent der erwachsenen Patienten, die auf die Therapie ansprachen
(nach Behandlungsgruppe und -phase) Studie 2 – Zyklus 1
Moderat emetogene Chemotherapie

	Aprepitant-Therapie-schema (N = 425) %	Standard-therapie (N = 406) %	Differenzen* %	(95 % KI)
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis, keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 Stunden	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 Stunden	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet des Gebrauchs weiterer antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0-120 Stunden)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 Stunden	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 Stunden	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0-100 mm)				
Gesamt (0-120 Stunden)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 Stunden	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 Stunden	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Geschlecht und Gebiet ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen unter Anwendung logistischer Modelle mit einbezogen.

Der Vorteil der Aprepitant-Kombinationstherapie in der Studiengesamtpopulation entstand hauptsächlich durch die Ergebnisse der Patienten, die unter Standardregime schlecht kontrolliert waren, wie beispielsweise Frauen, obwohl die Ergebnisse unabhängig von Alter, Geschlecht oder

Tumorart zahlenmäßig besser ausfielen. Vollständiges Ansprechen auf das Aprepitant-Regime bzw. die Standardtherapie wurde erreicht bei 209/324 (65 %) bzw. 161/320 (50 %) bei Frauen und 83/101 (82 %) bzw. 68/87 (78 %) bei Männern.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, Verum-kontrollierten klinischen Studie, in die 302 Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren) eingeschlossen wurden, die eine moderat oder hoch emetogene Chemotherapie erhielten, wurde das Aprepitant-Regime mit einem Kontrollregime zur Prävention von CINV verglichen. Die Wirksamkeit des Aprepitant-Regimes wurde nur in einem Zyklus (Zyklus 1) beurteilt. Die Patienten hatten die Möglichkeit, in den nachfolgenden Zyklen Aprepitant unverblindet zu erhalten (optionale Zyklen 2-6), jedoch wurde die Wirksamkeit in diesen optionalen Zyklen nicht bewertet. Das Aprepitant-Regime für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 47) bestand aus EMEND Kapseln zu 125 mg oral an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 in Kombination mit Ondansetron an Tag 1. Das Aprepitant-Regime für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥6 Monate, <12 Jahre; n = 105) bestand aus EMEND Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu 3,0 mg/kg (bis 125 mg) an Tag 1 und 2,0 mg/kg (bis 80 mg) an den Tagen 2 und 3 in Kombination mit Ondansetron an Tag 1. Das Kontrollregime für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 48) und Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥6 Monate, <12 Jahre; n = 102) bestand aus Placebo anstelle von Aprepitant an den Tagen 1, 2 und 3 in Kombination mit Ondansetron an Tag 1. EMEND oder Placebo und Ondansetron wurden 1 Stunde bzw. 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie gegeben. Intravenöses Dexamethason war nach Ermessen des Arztes als Teil des antiemetischen Therapieschemas bei pädiatrischen Patienten beider Altersgruppen erlaubt. Bei den pädiatrischen Patienten, die Aprepitant erhielten, war eine Dosisreduktion von Dexamethason (um 50 %) vorgeschrieben. Bei den pädiatrischen Patienten, die mit dem Kontrollregime behandelt wurden, war keine Dosisreduktion verlangt. Von den pädiatrischen Patienten erhielten 29 % im Aprepitant-Regime und 28 % im Kontrollregime Dexamethason als Teil des Regimes in Zyklus 1.

Die antiemetische Wirkung von EMEND wurde über einen Zeitraum von 5 Tagen (120 Stunden) nach Beginn der Chemotherapie an Tag 1 untersucht. Als primärer Endpunkt galt das vollständige Ansprechen während der verzögerten Phase (25 bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie) in Zyklus 1. Die relevanten Studienergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

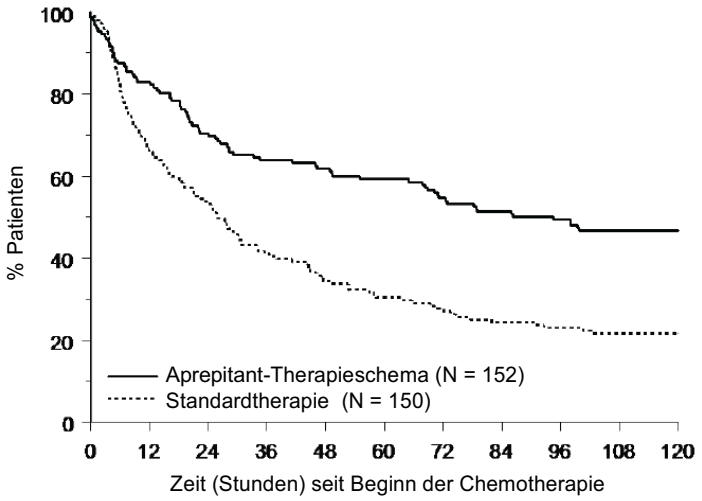
Tabelle 4
Anzahl (%) der pädiatrischen Patienten mit vollständigem Ansprechen und ohne Erbrechen (nach Behandlungsgruppe und -phase) – Zyklus 1 (Intent-to-Treat-Population)

	Aprepitant-Regime n/m (%)	Kontrollregime n/m (%)
PRIMÄRER ENDPUNKT		
Vollständiges Ansprechen* - verzögerte Phase	77/152 (50,7)†	39/150 (26,0)
ANDERE PRÄSPEZIFIZIERTE ENDPUNKTE		
Vollständiges Ansprechen* - akute Phase	101/152 (66,4)‡	78/150 (52,0)
Vollständiges Ansprechen* - Gesamtphase	61/152 (40,1)†	30/150 (20,0)
Kein Erbrechen§ - Gesamtphase	71/152 (46,7)†	32/150 (21,3)

*Vollständiges Ansprechen = kein Erbrechen oder Würgen oder trockenes Erbrechen und keine Anwendung von Notfallmedikation.
†$p < 0,01$ im Vergleich zum Kontrollregime.
‡$p < 0,05$ im Vergleich zum Kontrollregime.
§Kein Erbrechen = kein Erbrechen oder Würgen oder trockenes Erbrechen.
n/m = Anzahl der Patienten mit erwünschtem Ansprechen/Anzahl der zum Zeitpunkt eingeschlossenen Patienten.
Akute Phase: 0 bis 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.
Verzögerte Phase: 25 bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.
Gesamtphase: 0 bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.

Wie in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 2 dargestellt, war die geschätzte Zeitspanne bis zum ersten Erbrechen nach Beginn der Chemotherapie unter dem Aprepitant-Regime länger (die geschätzte mediane Zeitspanne bis zum ersten Erbrechen betrug 94,5 Stunden) als in der Kontrollregime-Gruppe (die geschätzte mediane Zeitspanne bis zum ersten Erbrechen betrug 26,0 Stunden).

Abbildung 2
Zeitspanne bis zur ersten emetischen Episode von Beginn der Chemotherapie-Gabe in der Gesamtphase - pädiatrische Patienten - Zyklus 1 (Intent-to-Treat-Population)



Eine Analyse der Wirksamkeit in den Subpopulationen in Zyklus 1 zeigte, dass unabhängig von Alter, Geschlecht, Anwendung von Dexamethason zur antiemetischen Prophylaxe und Emetogenität der Chemotherapie das Aprepitant-Regime hinsichtlich der Endpunkte zum vollständigen Ansprechen eine bessere Kontrolle der Emesis ermöglichte als das Kontrollregime.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aprepitant zeigt eine nichtlineare Pharmakokinetik. Sowohl Clearance als auch absolute Bioverfügbarkeit nehmen mit steigender Dosis ab.

Resorption
Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit von Aprepitant beträgt ca. 67 % für die 80-mg-Kapsel und 59 % für die 125-mg-Kapsel. Die mittlere Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) von Aprepitant trat nach etwa 4 Stunden (t_{max}) auf. Die orale Anwendung einer Kapsel in Verbindung mit einem standardisierten 800 Kcal Frühstück führte zu einer Zunahme von bis zu 40 % der AUC von Aprepitant. Diese Zunahme wird als nicht klinisch relevant angesehen.

Die Pharmakokinetik von Aprepitant ist im klinischen Dosisbereich nichtlinear. Bei jungen gesunden Erwachsenen stieg die $AUC_{0-\infty}$ zwischen der 80-mg- und der 125-mg-Einzeldosis um 26 % mehr als dosisproportional an, wenn die Dosen nach einer Mahlzeit eingenommen wurden.

Nach oraler Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis EMEND an Tag 1 und 80 mg einmal täglich an Tag 2 und 3 betrug die $AUC_{0-24\,h}$ (Mittelwert ± SD) 19,6 ± 2,5 µg•h/ml an Tag 1 und 21,2 ± 6,3 µg•h/ml an Tag 3. Die C_{max} betrug 1,6 ± 0,36 µg/ml an Tag 1 und 1,4 ± 0,22 µg/ml an Tag 3.

Verteilung
Aprepitant ist stark an Proteine gebunden, im Durchschnitt zu 97 %. Das geometrische Mittel des scheinbaren Verteilungsvolumens im Steady State (Vd_{ss}) beträgt beim Menschen ca. 66 l.

Biotransformation
Aprepitant wird weitgehend metabolisiert. Bei gesunden jungen Erwachsenen trägt Aprepitant zu ca. 19 % der Radioaktivität bei, die 72 Stunden nach einer intravenösen Einzeldosis von 100 mg [^{14}C]-markiertem Fosaprepitant, einem Prodrug von Aprepitant, im Plasma auftritt, was für ein beträchtliches Vorhandensein von Metaboliten im Plasma spricht. Im menschlichen Plasma wurden zwölf Aprepitant-Metaboliten identifiziert. Die Metabolisierung von Aprepitant erfolgt zum großen Teil über Oxidation am Morpholinring und an seinen Seitenketten, wobei die entstehenden Metaboliten nur schwach aktiv sind. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen ergaben, dass Aprepitant hauptsächlich über CYP3A4 und möglicherweise geringfügig über CYP1A2 und CYP2C19 metabolisiert wird.

Elimination
Aprepitant wird nicht in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Metaboliten werden mit dem Urin und biliär über die Fäzes ausgeschieden. Nach einer intravenösen 100-mg-Einzeldosis [^{14}C]-markiertem Fosaprepitant, einem Prodrug von Aprepitant, wurden bei gesunden Probanden ca. 57 % der Radioaktivität im Urin und 45 % in den Fäzes wiedergefunden.

Die Plasma-Clearance von Aprepitant ist dosisabhängig, nimmt mit steigender Dosis ab und reicht von ca. 60-72 ml/min im therapeutischen Dosisbereich. Die terminale Halbwertszeit beträgt zwischen 9 und 13 Stunden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen
Geschlecht: Nach oraler Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis von Aprepitant ist die C_{max} von Aprepitant bei Frauen um 16 % höher als bei Männern. Die Halbwertszeit von Aprepitant ist bei Frauen ca. 25 % kürzer als bei Männern und t_{max} tritt in etwa gleichzeitig ein. Diesen Unterschieden wird keine klinische Bedeutung beigemessen. Daher ist für EMEND keine geschlechtsbedingte Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung: Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) beeinflusst die Pharmakokinetik von Aprepitant in keinem klinisch relevanten Ausmaß. Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die vorhandenen Daten lassen keine Schlüsse auf den Einfluss von mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) auf die Pharmakokinetik von Aprepitant zu. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen derzeit weder klinische noch pharmakokinetische Daten vor.

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse wurde eine Einzeldosis von 240 mg Aprepitant angewendet.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sank die $AUC_{0-\infty}$ von Gesamt-Aprepitant (ungebunden und proteingebunden) um 21 % und die C_{max} um 32 % im Vergleich zu gesunden Probanden. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse sank die $AUC_{0-\infty}$ von Gesamt-Aprepitant um 42 % und die C_{max} um 32 %. Aufgrund mäßiger Verringerung der Proteinbindung von Aprepitant bei Patienten mit Nierenerkrankungen wurde die AUC des pharmakologisch aktiven ungebundenen Aprepitant von Patienten mit Nierenfunktionsstörung gegenüber gesunden Probanden nicht signifikant verändert. Eine Hämodialyse, die 4 bzw. 48 Stunden nach der Einnahme durchgeführt wurde, hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Aprepitant; weniger als 0,2 % der Dosis wurden im Dialysat wiedergefunden.

Daher ist für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse keine Dosisanpassung von EMEND erforderlich.

Kinder und Jugendliche: Im Rahmen eines 3-Tage-Therapieschemas führte die Einnahme von Aprepitant-Kapseln (125/80/80 mg) bei der Mehrzahl der jugendlichen Patienten (im Alter zwischen 12 bis 17 Jahren) zu einer $AUC_{0-24\,h}$ von über 17 µg•h/ml an Tag 1, mit Konzentrationen (C_{min}) am Ende der Tage 2 und 3 von über 0,4 µg/ml. Die mediane Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) betrug ungefähr 1,3 µg/ml an Tag 1 und trat nach etwa 4 Stunden auf. Im Rahmen eines

3-Tage-Therapieschemas führte die Anwendung von Aprepitant-Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (3/2/2 mg/kg) bei der Mehrzahl der Patienten im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥6 Monate, <12 Jahre) zu einer $AUC_{0\text{-}24\,h}$ von über 17 µg•h/ml an Tag 1, mit Konzentrationen (C_{min}) am Ende der Tage 2 und 3 von über 0,1 µg/ml. Die mediane Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) betrug ungefähr 1,2 µg/ml an Tag 1 und trat nach etwa 5 bis 7 Stunden auf.

Eine populationspharmakokinetische Analyse bei pädiatrischen Patienten (im Alter zwischen 6 Monaten und 17 Jahren) legt nahe, dass Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aprepitant haben.

Konzentrations-Wirkungsbeziehung
Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-Untersuchungen unter Verwendung eines hochspezifischen NK_1-Rezeptor-Tracers bei gesunden jungen Männern zeigten, dass Aprepitant die Blut-Hirn-Schranke passiert und dosis- und plasmakonzentrationsabhängig an NK_1-Rezeptoren bindet. Man geht davon aus, dass die nach einer 3-Tages-Therapie mit EMEND erreichten Plasmakonzentrationen von Aprepitant bei Erwachsenen dazu führen, dass mehr als 95 % der zerebralen NK_1-Rezeptoren besetzt sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität nach Einzeldosen und nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential, zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Hierbei sollte jedoch beachtet werden, dass die systemische Exposition bei Nagetieren ähnlich oder sogar niedriger war als die therapeutische Exposition beim Menschen unter 125 mg/80 mg. Insbesondere in Reproduktionsstudien werden die Daten für eine angemessene Risikoabschätzung beim Menschen als unzureichend betrachtet, obwohl mit den beim Menschen vergleichbaren Expositionswerten keine schädlichen Effekte beobachtet wurden.

In einer Toxizitätsstudie an Jungtieren, in der Ratten von Tag 10 nach der Geburt bis Tag 63 behandelt wurden, führte Aprepitant bei weiblichen Tieren ab einer Dosierung von 250 mg/kg zweimal täglich zu einer früheren Öffnung der Vagina und bei männlichen Tieren ab einer Dosierung von 10 mg/kg zweimal täglich zu einer verzögerten präputialen Trennung. Es gab keine Sicherheitsabstände zur klinisch relevanten Exposition. Behandlungsbedingte Effekte auf Paarung, Fertilität, embryonales/fetales Überleben oder pathologische Veränderungen der Fortpflanzungsorgane wurden nicht beobachtet. In einer Toxizitätsstudie an Jungtieren, in der Hunde von Tag 14 nach der Geburt bis Tag 42 behandelt wurden, wurde bei männlichen Tieren bei einer Dosierung von 6 mg/kg/Tag ein vermindertes Hodengewicht und eine verminderte Größe der Leydig-Zellen beobachtet. Bei weiblichen Tieren wurden ab einer Dosierung von 4 mg/kg/Tag eine Gewichtszunahme des Uterus, eine Hypertrophie von Uterus und Zervix sowie Ödeme in den Vaginalgeweben beobachtet. Es gab keine Sicherheitsabstände zur klinisch relevanten Exposition gegenüber Aprepitant. Bei Kurzzeitbehandlung laut empfohlenem Dosisregime sind diese Befunde wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hyprolose (E 463)
Natriumdodecylsulfat
Sucrose
Lactose (wasserfrei)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffneter Beutel: 2 Jahre
Nach Rekonstitution: Die Suspension zum Einnehmen kann bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) gelagert werden. Sie kann auch bis zu 72 Stunden im Kühlschrank (zwischen 2 °C und 8 °C) gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Für die Lagerungsbedingungen dieses Arzneimittels nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PET/Aluminium/LLDPE-Beutel.
Packung für eine einmalige Anwendung.
Jeder Umkarton enthält einen Beutel mit Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, eine 1-ml- und eine 5-ml-Dosierspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen mit Silikon-O-Ring), einen Schnappdeckel und einen Mischbecher (Polypropylen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt jedes Beutels für eine Anwendung muss in 4,6 ml Wasser suspendiert werden, um eine Endkonzentration von 25 mg/ml zu erhalten.

- Weitere Einzelheiten zur Zubereitung und Anwendung der Suspension, siehe Packungsbeilage und die Anleitung zur Herstellung der Suspension zum Einnehmen für das medizinische Fachpersonal.
- 4,6 ml Wasser mit der oralen 5-ml-Dosierspritze abmessen und in den Mischbecher geben.
- Den gesamten Inhalt des Beutels in diese 4,6 ml Wasser schütten und mischen.
- Nach dem Mischen das empfohlene Volumen (die Dosis) der Suspension mittels der oralen Dosierspritze abmessen. Gemäß Dosierung die entsprechende orale Dosierspritze auswählen. Die orale 1-ml-Dosierspritze, falls die Dosis 1 ml oder weniger beträgt, und die orale 5-ml-Dosierspritze, falls die Dosis mehr als 1 ml beträgt. Die Dosis oral geben. Falls die Dosis nicht unmittelbar nach ihrem Abmessen gegeben wird, kann die gefüllte orale Dosierspritze vor Anwendung bis zu 72 Stunden im Kühlschrank (zwischen 2 °C und 8 °C) gelagert werden.
- Vor Anwendung kann die Suspension zum Einnehmen bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) gelagert werden.
- Etwaige überschüssige Suspension und Abfallmaterial müssen entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/262/011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. November 2003
Datum der letzten Zulassungsverlängerung: 22. September 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Anforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG - STANDARDPACKUNG (UMKARTON)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMEND 80 mg Hartkapseln
Aprepitant

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Hartkapsel enthält 80 mg Aprepitant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sucrose. Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Hartkapsel
Eine 2-Tages-Therapie-Packung enthält: 2 x eine 80 mg Hartkapsel
5 x 1 Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL- ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/262/001 1 Hartkapsel
EU/1/03/262/002 2 x 1 Hartkapsel
EU/1/03/262/003 5 x 1 Hartkapsel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

EMEND 80 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS (EINSCHL. 2 HARTKAPSELN 80 MG)

BEHÄLTNIS – „TRIFOLD“ – 2-Tages-Therapie-Packung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMEND 80 mg Hartkapseln
Aprepitant

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Hartkapsel enthält 80 mg Aprepitant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sucrose. Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine 2-Tages-Therapie-Packung enthält:
2 x eine 80 mg Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Vor Einnahme beiliegende Gebrauchsinformation beachten.

Zusätzliche Informationen zur Einnahme von EMEND finden Sie in der beiliegenden Gebrauchsinformation.

WANN und WIE ist EMEND einzunehmen?

Ihr Arzt hat Ihnen das Antiemetikum EMEND zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie verschrieben.

WIE:
EMEND 80 mg Hartkapseln werden einmal am Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen.

Die Einnahme von EMEND Kapseln kann mit oder ohne Nahrung erfolgen.

Nicht alle Kapseln auf einmal entnehmen.

Zur Entnahme Kapseln von dieser Seite durchdrücken.

Therapiebeginn
WANN:
Eine EMEND 80 mg Kapsel jeden Morgen einnehmen. Beginnen Sie am Tag nach der Chemotherapie.

Tag 1

Tag 2

EMEND 80 mg Kapsel

Da Übelkeit und Erbrechen an den Tagen nach der Chemotherapie auftreten können, ist es wichtig, EMEND an 2 aufeinanderfolgenden Tagen einzunehmen, wie von Ihrem Arzt verordnet.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/262/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

TEXT DER BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMEND 80 mg Hartkapseln
Aprepitant

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG - STANDARDPACKUNG (UMKARTON)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMEND 125 mg Hartkapseln
Aprepitant

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Hartkapsel enthält 125 mg Aprepitant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sucrose. Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Hartkapsel
5 x 1 Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/262/004 1 Hartkapsel
EU/1/03/262/005 5 x 1 Hartkapsel

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

EMEND 125 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

TEXT DER BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMEND 125 mg Hartkapseln
Aprepitant

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

MSD

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE UMHÜLLUNG – „TRIFOLD“-Verpackung (UMKARTON) - 3-Tages-Therapie-Packung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMEND 125 mg Hartkapseln
EMEND 80 mg Hartkapseln
Aprepitant

2. ARZNEILICH WIRKSAME(R) BESTANDTEIL(E) WIRKSTOFF(E)

Eine 125 mg Hartkapsel enthält 125 mg Aprepitant.
Eine 80 mg Hartkapsel enthält 80 mg Aprepitant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sucrose. Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine 3-Tages-Therapie-Packung enthält:
1 x eine 125 mg Hartkapsel und
2 x eine 80 mg Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/262/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

EMEND 125 mg/80 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS (EINSCHL. 1 HARTKAPSEL 125 MG UND 2 HARTKAPSELN 80 MG)

BEHÄLTNIS – „TRIFOLD“ – 3-Tages -Therapie-Packung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMEND 125 mg Hartkapseln
EMEND 80 mg Hartkapseln
Aprepitant

2. WIRKSTOFF(E)

Eine 125 mg Hartkapsel enthält 125 mg Aprepitant.
Eine 80 mg Hartkapsel enthält 80 mg Aprepitant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sucrose. Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine 3-Tages-Therapie-Packung enthält:
1 x eine 125 mg Hartkapsel und
2 x eine 80 mg Hartkapsel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.

Vor Einnahme beiliegende Gebrauchsinformation beachten.

Zusätzliche Informationen zur Einnahme von EMEND finden Sie in der beiliegenden Gebrauchsinformation.

WANN und WIE ist EMEND einzunehmen?

Ihr Arzt hat Ihnen das Antiemetikum EMEND zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie verschrieben.

WIE:
EMEND wird einmal am Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen.
Die Einnahme von EMEND Kapseln kann mit oder ohne Nahrung erfolgen.
Nicht alle Kapseln auf einmal entnehmen.
Zur Entnahme Kapseln von dieser Seite durchdrücken.

Therapiebeginn
WANN:
Eine EMEND 125 mg Kapsel 1 Stunde VOR Beginn der Chemotherapie einnehmen.
Tag 1

EMEND 125 mg Kapsel
WANN:
Eine EMEND 80 mg Kapsel jeden Morgen an den nächsten beiden Tagen einnehmen.

Tag 2

Tag 3

EMEND 80 mg Kapsel

Da Übelkeit und Erbrechen an den Tagen nach der Chemotherapie auftreten können, ist es wichtig, EMEND an 3 aufeinanderfolgenden Tagen einzunehmen, wie von Ihrem Arzt verordnet.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/262/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON EMEND 125 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EMEND 125 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Aprepitant
Für Kinder von 6 Monaten bis unter 12 Jahren

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 125 mg Aprepitant. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Suspension zum Einnehmen 25 mg Aprepitant.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Sucrose und Lactose. Weitere Angaben siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Ein Beutel, zwei Dosierspritzen für Zubereitungen zum Einnehmen, ein Schnappdeckel und ein Mischbecher.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/03/262/011

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

EMEND 125 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Beutel für EMEND 125 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

EMEND 125 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Aprepitant
Zum Einnehmen

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Verw. bis
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.
Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

EMEND 125 mg Hartkapseln
EMEND 80 mg Hartkapseln
Aprepitant

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen. Wenn Sie ein Elternteil eines Kindes sind, das EMEND einnimmt, lesen Sie diese Informationen bitte sorgfältig.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt, den Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder dem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben.
- Wenn Sie oder das Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist EMEND und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme oder der Gabe von EMEND beachten?
3. Wie ist EMEND einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist EMEND aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist EMEND und wofür wird es angewendet?

EMEND enthält den Wirkstoff „Aprepitant“ und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Neurokinin-1(NK_1)-Rezeptorantagonisten“ bezeichnet wird. Im Gehirn gibt es einen speziellen Bereich, der Übelkeit und Erbrechen kontrolliert. EMEND wirkt über die Blockierung von Signalen an diesen Bereich, wodurch Übelkeit und Erbrechen vermindert werden. EMEND Kapseln werden bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren **zusammen mit anderen Arzneimitteln** zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen als Folge einer Chemotherapie (Krebsbehandlung) eingesetzt, die starke oder mäßige Übelkeit und Erbrechen auslösen kann (z. B. mit Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Epirubicin).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme oder der Gabe von EMEND beachten?

EMEND darf nicht eingenommen werden,
- wenn Sie oder das Kind allergisch gegen Aprepitant oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- zusammen mit Arzneimitteln, die Pimozid (Arzneimittel zur Behandlung bestimmter psychischer Erkrankungen), Terfenadin und Astemizol (Arzneimittel zur Behandlung von Heuschnupfen und anderen Allergien) oder Cisaprid (Arzneimittel zur Behandlung von Verdauungsstörungen) enthalten. Informieren Sie den Arzt, wenn Sie oder das Kind diese Arzneimittel einnehmen, da die Behandlung vor Beginn der Einnahme von EMEND geändert werden muss.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen oder dem Kind geben.

Teilen Sie dem Arzt vor der Behandlung mit EMEND mit, ob Sie oder das Kind eine Lebererkrankung haben, denn die Leber ist für den Abbau dieses Arzneimittels im Körper wichtig. Daher muss der Arzt gegebenenfalls den Zustand Ihrer Leber oder der des Kindes überwachen.

Kinder und Jugendliche
Geben Sie EMEND 80 mg und 125 mg Kapseln nicht Kindern im Alter von unter 12 Jahren, da die 80 mg und 125 mg Kapseln in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurden.

Einnahme von EMEND zusammen mit anderen Arzneimitteln
EMEND kann Auswirkungen auf andere Arzneimittel sowohl während als auch nach der Behandlung mit EMEND haben. Einige Arzneimittel (wie Pimozid, Terfenadin, Astemizol und Cisaprid) dürfen nicht zusammen mit EMEND eingenommen werden oder es muss die Dosis angepasst werden (siehe auch „EMEND darf nicht eingenommen werden“).

Die Wirkungen von EMEND oder anderen Arzneimitteln können beeinflusst werden, wenn Sie oder das Kind EMEND zusammen mit z. B. den folgenden unten aufgeführten Arzneimitteln anwenden. Bitte sprechen Sie mit dem Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Mittel zur Empfängnisverhütung, einschließlich der „Pille“, Hautpflastern, Implantaten und bestimmten hormonabgebenden „Spiralen“, wirken möglicherweise nicht richtig, wenn sie zusammen mit EMEND angewendet werden. Verwenden Sie während der Behandlung mit EMEND und noch 2 Monate im Anschluss an die Behandlung mit EMEND eine andere oder zusätzliche nicht hormonelle Verhütungsmethode.
- Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus (Immunsuppressiva),
- Alfentanil, Fentanyl (Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen),
- Chinidin (Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen),
- Irinotecan, Etoposid, Vinorelbin, Ifosfamid (Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen),
- Arzneimittel, die Mutterkornalkaloid-Abkömmlinge wie Ergotamin und Dihydroergotamin enthalten (zur Behandlung von Migräne),
- Warfarin, Acenocoumarol (Blutverdünner; Bluttests können erforderlich sein),
- Rifampicin, Clarithromycin, Telithromycin (Antibiotika zur Behandlung von Infektionen),
- Phenytoin (Arzneimittel zur Behandlung von Krampfanfällen),
- Carbamazepin (Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und Epilepsie),
- Midazolam, Triazolam, Phenobarbital (Arzneimittel zur Beruhigung oder zum Schlafen),
- Johanniskraut (pflanzliches Präparat zur Behandlung von Depressionen),
- Proteaseinhibitoren (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen),
- Ketoconazol, ausgenommen Shampoo (wird zur Behandlung des sogenannten Cushing-Syndroms angewendet, wenn der Körper zu viel Cortison produziert),
- Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen),
- Nefazodon (Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen),
- Kortison-Präparate (wie Dexamethason und Methylprednisolon),
- Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen (wie Alprazolam),
- Tolbutamid (ein Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes).

Informieren Sie den Arzt oder Apotheker, wenn Sie oder das Kind andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist eindeutig erforderlich. Wenn Sie oder das Kind schwanger sind oder stillen, eine Schwangerschaft vermuten oder planen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels den Arzt um Rat.

Informationen zur Empfängnisverhütung finden Sie unter „Einnahme von EMEND zusammen mit anderen Arzneimitteln“.

Es ist nicht bekannt, ob EMEND in die Muttermilch abgegeben wird; Stillen wird deshalb während der Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht empfohlen. Wenden Sie sich vor der Einnahme dieses Arzneimittels unbedingt an den Arzt, wenn Sie oder das Kind stillen oder stillen möchten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist zu berücksichtigen, dass sich manche Personen nach der Einnahme von EMEND schwindelig oder schläfrig fühlen. Wenn Ihnen oder dem Kind schwindelig wird oder Sie oder das Kind sich schläfrig fühlen, sollten Sie oder das Kind nach Einnahme dieses Arzneimittels vermeiden, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen oder Werkzeuge zu verwenden (siehe „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

EMEND enthält Sucrose
EMEND Kapseln enthalten Sucrose. Wenn Sie oder das Kind von Ihrem Arzt erfahren haben, dass Sie oder das Kind manche Zuckerarten nicht vertragen, wenden Sie sich vor der Einnahme dieses Arzneimittels deswegen an den Arzt.

EMEND enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist EMEND einzunehmen?

Halten Sie sich immer genau an die Absprache mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen oder dem Kind geben. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Nehmen Sie EMEND immer zusammen mit anderen Arzneimitteln ein, um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen. Nach der Behandlung mit EMEND kann der Arzt Sie oder das Kind bitten, weitere Arzneimittel zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen anzuwenden. Dazu gehören ein Kortikosteroid (wie Dexamethason) und ein „5-HT_3-Antagonist“ (wie Ondansetron). Fragen Sie beim Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von EMEND beträgt oral:
Tag 1:
- eine 125-mg-Kapsel 1 Stunde vor der Durchführung der Chemotherapie

sowie

Tage 2 und 3:
- jeden Tag eine 80-mg-Kapsel.
- Wenn keine Chemotherapie gegeben wird, nehmen Sie EMEND morgens ein.
- Wenn eine Chemotherapie gegeben wird, nehmen Sie EMEND 1 Stunde vor Beginn der Chemotherapie ein.

EMEND kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Schlucken Sie die Kapsel unzerkaut mit etwas Flüssigkeit.

Wenn Sie eine größere Menge von EMEND eingenommen haben, als Sie sollten:
Es sollten nie mehr Kapseln eingenommen werden, als vom Arzt verordnet. Bitte wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn Sie oder das Kind mehr als die verordnete Dosis eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von EMEND vergessen haben:
Sollten Sie oder das Kind eine Einnahme vergessen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, der Ihnen weitere Anweisungen geben wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie den Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Beenden Sie die Einnahme von EMEND und konsultieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie oder das Kind eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, die schwerwiegend sein können und die unter Umständen dringend ärztlich behandelt werden müssen:
- Nesselsucht, Hautausschlag, Juckreiz, Atemnot oder Schluckbeschwerden (Häufigkeit nicht bekannt, kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden); dies sind Anzeichen einer allergischen Reaktion.

Andere Nebenwirkungen, über die berichtet wurde, sind nachfolgend aufgelistet.

Häufig treten folgende Nebenwirkungen auf (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):
- Verstopfung, Verdauungsbeschwerden,
- Kopfschmerzen,
- Müdigkeit,
- Appetitverlust,
- Schluckauf,
- erhöhte Mengen von Leberenzymen in Ihrem Blut.

Gelegentlich treten folgende Nebenwirkungen auf (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):
- Schwindel, Schläfrigkeit,
- Akne, Ausschlag,
- Angstgefühl,
- Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen, saures Aufstoßen, Bauchschmerzen, trockener Mund, Blähungen,
- vermehrt Schmerzen und Brennen beim Wasserlassen,
- Schwäche, allgemeines Unwohlsein,
- Hitzewallungen/Rötung des Gesichts oder der Haut,
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag,
- Fieber mit erhöhtem Infektionsrisiko, verminderte Anzahl roter Blutkörperchen.

Selten treten folgende Nebenwirkungen auf (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):
- Konzentrationsschwäche, Energielosigkeit, Geschmacksstörungen,
- Sonnenlichtempfindlichkeit, übermäßiges Schwitzen, ölige Haut, wunde Haut, juckender Ausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse (seltene schwere Hautreaktion),
- Euphorie (Hochgefühl), Desorientiertheit,
- bakterielle Infektion, Pilzinfektion,
- schwere Verstopfung, Magengeschwür, Entzündung des Dünn- und Dickdarms, wunder Mund, Völlegefühl,
- häufiges Wasserlassen, Ausscheidung von mehr Urin als üblich, Vorhandensein von Zucker oder Blut im Urin,
- Beschwerden im Brustkorb, Schwellungen, Veränderung der Art zu laufen,
- Husten, Schleim im hinteren Rachenraum, Reizung des Rachens, Niesen, Halsschmerzen,
- Bindehautentzündung (Tränen und Juckreiz),
- Ohrgeräusche,
- Muskelkrämpfe, Muskelschwäche,
- übermäßiger Durst,
- verlangsamter Herzschlag, Herzkreislauferkrankungen,

- verminderte Anzahl weißer Blutzellen, niedrige Blut-Natrium-Werte, Gewichtsverlust.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie oder das Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist EMEND aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Kapseln sollten nur unmittelbar vor Einnahme aus der Blisterpackung entnommen werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was EMEND enthält
- Der Wirkstoff ist: Aprepitant. Eine 125-mg-Hartkapsel enthält 125 mg Aprepitant. Eine 80-mg-Hartkapsel enthält 80 mg Aprepitant.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Sucrose, mikrokristalline Cellulose (E 460), Hyprolose (E 463), Natriumdodecylsulfat, Gelatine, Titandioxid (E 171), Schellack, Kaliumhydroxid und Eisen(II,III)-oxid (E 172). Die 125-mg-Kapsel enthält außerdem Eisen(III)-oxid (E 172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172).

Wie EMEND aussieht und Inhalt der Packung
Die 125-mg-Hartkapsel ist undurchsichtig mit weißem Unterteil und rosa Oberteil sowie der Aufschrift „462“ und „125 mg“ in schwarzer Tinte radial aufgedruckt auf dem Unterteil.
Die 80-mg-Hartkapsel ist undurchsichtig mit weißem Unter- und Oberteil sowie der Aufschrift „461“ und „80 mg“ in schwarzer Tinte radial aufgedruckt auf dem Unterteil.

EMEND 125 mg Hartkapseln und EMEND 80 mg Hartkapseln sind in folgenden Packungsgrößen erhältlich:
- Aluminiumblisterpackung mit einer 80-mg-Kapsel
- 2-Tages-Therapie-Packungen mit zwei 80-mg-Kapseln
- 5 Aluminiumblisterpackungen mit je einer 80-mg-Kapsel
- Aluminiumblisterpackung mit einer 125-mg-Kapsel
- 5 Aluminiumblisterpackungen mit je einer 125-mg-Kapsel
- 3-Tages-Therapie-Packungen mit einer 125-mg-Kapsel und zwei 80-mg-Kapseln

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen im Handel.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: + 45 4482 4000
dkmail@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 Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

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

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

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

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

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

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

EMEND 125 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Aprepitant

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen. Diese Gebrauchsinformation wurde für Eltern oder Betreuer geschrieben, die das Arzneimittel einem Kind geben werden - bitte lesen Sie diese Informationen sorgfältig.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt, den Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde dem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben.
- Wenn bei dem Kind Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist EMEND und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Gabe von EMEND beachten?
3. Wie ist EMEND zu geben?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist EMEND aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist EMEND und wofür wird es angewendet?

EMEND enthält den Wirkstoff „Aprepitant“. Dieser gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als „Neurokinin-1(NK_1)-Rezeptorantagonisten“ bezeichnet wird. Im Gehirn gibt es einen speziellen Bereich, der Übelkeit und Erbrechen kontrolliert. EMEND wirkt über die Blockierung von Signalen an diesen Bereich, wodurch Übelkeit und Erbrechen vermindert werden. Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird bei Kindern von 6 Monaten bis unter 12 Jahren **zusammen mit anderen Arzneimitteln** zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen als Folge einer Chemotherapie (Krebsbehandlung) eingesetzt, die starke oder mäßige Übelkeit und Erbrechen auslösen kann (z. B. mit Cisplatin, Cyclophosphamid, Doxorubicin oder Epirubicin).

2. Was sollten Sie vor der Gabe von EMEND beachten?

EMEND darf nicht gegeben werden,
- wenn das Kind allergisch gegen Aprepitant oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
- wenn bei dem Kind Arzneimittel angewendet werden, die „Pimozid“ enthalten (zur Behandlung bestimmter psychischer Probleme).
- wenn bei dem Kind „Terfenadin“ oder „Astemizol“ angewendet wird (gegen Heuschnupfen und andere Allergien).
- wenn bei dem Kind „Cisaprid“ angewendet wird (zur Behandlung von Verdauungsstörungen).

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn einer der obenstehenden Punkte auf das Kind zutrifft. Informieren Sie den Arzt des Kindes, wenn es eines der oben genannten Arzneimittel einnimmt, da die Behandlung vor Beginn der Einnahme dieses Arzneimittels geändert werden muss. Wenn Sie sich nicht sicher sind, fragen Sie bei dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, bevor Sie dieses Arzneimittel geben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dem Kind dieses Arzneimittel geben.

Leberprobleme
Teilen Sie dem Arzt vor der Behandlung mit EMEND mit, ob das Kind Probleme mit der Leber hat, denn die Leber ist für den Abbau dieses Arzneimittels im Körper wichtig. Gegebenenfalls muss der Arzt den Zustand der Leber des Kindes während der Behandlung kontrollieren.

Kinder und Jugendliche
Geben Sie EMEND Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen nicht Kindern im Alter von unter 6 Monaten oder mit einem Körpergewicht von unter 6 kg oder Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 18 Jahren, da das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

Einnahme von EMEND zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei dem Kind andere Arzneimittel angewendet werden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet wurden oder die Anwendung anderer Arzneimittel beabsichtigt ist, da EMEND Auswirkungen auf andere Arzneimittel sowohl während als auch nach der Behandlung mit EMEND haben kann. Zudem können einige andere Arzneimittel die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen.

Geben Sie EMEND nicht und halten Sie Rücksprache mit dem Arzt oder Apotheker, wenn das Kind eines der folgenden Arzneimittel anwendet (siehe auch „EMEND darf nicht gegeben werden“), da die Behandlung vor der Einnahme von EMEND geändert werden muss:
- Pimozid – zur Behandlung psychischer Probleme,
- Terfenadin und Astemizol – gegen Heuschnupfen und andere Allergien,
- Cisaprid – zur Behandlung von Verdauungsstörungen.

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht und informieren Sie den Arzt oder Apotheker, wenn einer der obenstehenden Punkte auf das Kind zutrifft.

Sprechen Sie mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn das Kind eines der folgenden Arzneimittel einnimmt:
- Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen – wie z. B. Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus,
- Alfentanil, Fentanyl – bei Schmerzen,
- Chinidin – bei Herzrhythmusstörungen,
- Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen – wie z. B. Irinotecan, Etoposid, Vinorelbin, Ifosfamid,
- Arzneimittel, die „Mutterkornalkaloid-Abkömmlinge“ – wie z. B. Ergotamin und Dihydroergotamin enthalten - bei Migräne,
- Blutverdünner – wie z. B. Warfarin, Acenocoumarol. Möglicherweise sind während der Behandlung mit EMEND Bluttests bei Ihrem Kind erforderlich.
- Antibiotika zur Behandlung von Infektionen – wie z. B. Rifampicin, Clarithromycin, Telithromycin,
- Phenytoin – bei Krampfanfällen,
- Carbamazepin – bei Depressionen und Epilepsie,
- Midazolam, Triazolam, Phenobarbital – zur Beruhigung oder zum Schlafen,
- Johanniskraut – ein pflanzliches Präparat zur Behandlung von Depressionen,
- Proteaseinhibitoren – bei HIV-Infektionen,
- Ketoconazol, ausgenommen Shampoo (wird zur Behandlung des sogenannten Cushing-Syndroms angewendet – wenn der Körper zu viel Cortison produziert),
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen – wie z. B. Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol,
- Nefazodon – bei Depressionen,
- Kortikosteroide – wie z. B. Dexamethason und Methylprednisolon,
- Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen wie z. B. Alprazolam,

- Tolbutamid – bei Diabetes,
- Arzneimittel zur Empfängnisverhütung, einschließlich der „Pille“, Hautpflastern, Implantaten und bestimmten hormonabgebenden „Spiralen“. Diese wirken möglicherweise nicht richtig, wenn sie zusammen mit diesem Arzneimittel angewendet werden. Die Verwendung einer anderen oder zusätzlichen, nicht hormonellen Verhütungsmethode kann während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und noch 2 Monate nach Abschluss der Behandlung erforderlich sein.

Wenn einer der obenstehenden Punkte auf das Kind zutrifft (oder Sie sich nicht sicher sind), halten Sie Rücksprache mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie dieses Arzneimittel geben.

Schwangerschaft und Stillzeit
Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden, außer es ist eindeutig erforderlich. Für Informationen zu Schwangerschaft, Stillen und Empfängnisverhütung fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Es ist zu berücksichtigen, dass sich manche Personen nach der Einnahme von EMEND schwindelig oder schläfrig fühlen können. Wenn dem Kind schwindelig ist oder es sich schläfrig fühlt, sollte es vermeiden, Fahrrad zu fahren und Werkzeuge oder Maschinen zu bedienen.

EMEND enthält Sucrose und Lactose
Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält Sucrose und Lactose. Bitte geben Sie daher Ihrem Kind EMEND erst nach Rücksprache mit dem Arzt, wenn Ihnen bekannt ist, dass es unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leidet.

EMEND enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

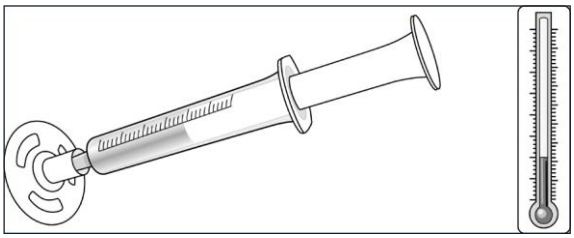
3. Wie ist EMEND zu geben?

Medizinisches Fachpersonal: Siehe Anleitung zur Herstellung der Suspension zum Einnehmen für das medizinische Fachpersonal am Ende dieser Gebrauchsinformation. Darin wird beschrieben, wie Sie eine Dosis EMEND als Suspension zum Einnehmen zubereiten müssen.

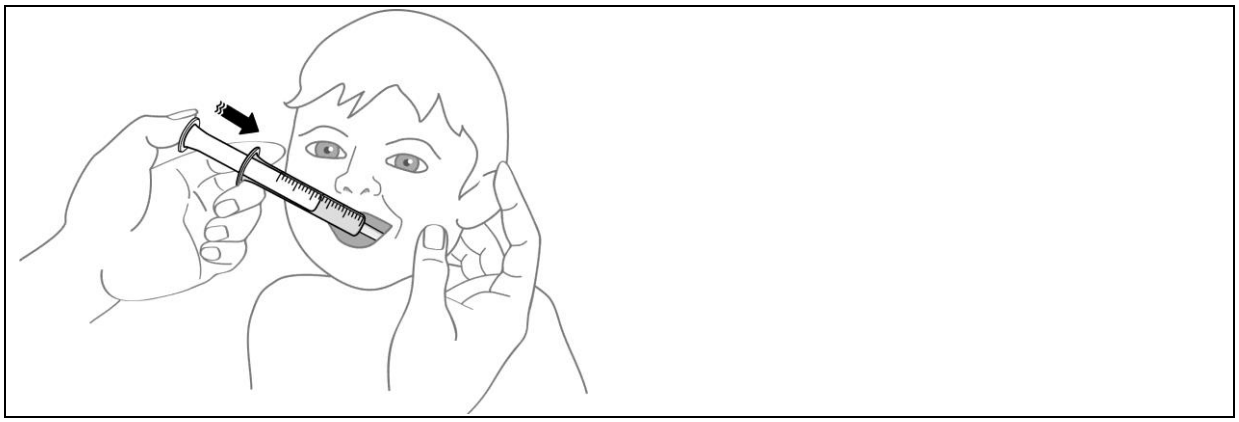
Eltern und Betreuer: Halten Sie sich immer genau an die Absprache mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie dem Kind dieses Arzneimittel geben. Fragen Sie beim Arzt des Kindes, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Es ist sehr wichtig, dass dieses Arzneimittel genau wie nachfolgend beschrieben gegeben wird.

Für jede Gabe von EMEND erhalten Sie eine vorgefüllte Dosierspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, die bereits die Dosis enthält, die dem Kind verschrieben wurde.
Bewahren Sie die Dosierspritze im Kühlschrank (zwischen 2 °C und 8 °C) auf, bis Sie das Arzneimittel dem Kind geben.



Verwenden Sie dieses Arzneimittel innerhalb von 2 Tagen nachdem es Ihnen vom medizinischen Fachpersonal ausgehändigt wurde.
Vor Anwendung kann das Arzneimittel bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) gelagert werden.



Die Farbe des Arzneimittels in der oralen Dosierspritze kann verschiedene Rosatöne aufweisen (hellrosa bis dunkelrosa). Das ist normal und das Arzneimittel kann verwendet werden.
- Nehmen Sie den Schnappdeckel von der oralen Dosierspritze.
- Platzieren Sie die Spitze der oralen Dosierspritze im Mund des Kindes entlang der rechten oder linken Innenbacke.
- Drücken Sie den Kolben langsam vollständig nach unten, um die komplette Dosis aus der oralen Dosierspritze zu geben.

Wenden Sie sich an das medizinische Fachpersonal des Kindes, falls das Kind nicht die komplette Dosis einnehmen konnte.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall, wenn Sie fertig sind. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Wieviel zu geben ist
- Der Arzt wird entsprechend dem Gewicht des Kindes die richtige Dosis an Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen berechnen.
- Ändern Sie nicht die Dosis oder beenden Sie nicht die Behandlung ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

Wann es zu geben ist
Tag 1:
- Geben Sie dieses Arzneimittel 1 Stunde vor Beginn der Chemotherapie.

Tag 2 und Tag 3:
- Wenn das Kind keine Chemotherapie erhält – geben Sie dieses Arzneimittel morgens.
- Wenn das Kind eine Chemotherapie erhält – geben Sie dieses Arzneimittel 1 Stunde vor Beginn der Chemotherapie.

EMEND kann mit oder ohne Nahrung gegeben werden.

Geben Sie dieses Arzneimittel immer zusammen mit anderen Arzneimitteln, um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen. Nach der Behandlung mit EMEND kann der Arzt empfehlen, dass das Kind weiterhin andere Arzneimittel einnimmt um Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen, darunter könnten sein:
- ein Kortikosteroid - wie Dexamethason und
- ein 5-HT_3-Antagonist - wie Ondansetron

Sprechen Sie mit dem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie eine größere Menge EMEND gegeben haben, als Sie sollten
Geben Sie dem Kind nie eine größere Menge dieses Arzneimittels, als vom Arzt verordnet. Bitte wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt, wenn Sie dem Kind mehr gegeben haben, als Sie sollten.

Wenn Sie die Gabe von EMEND vergessen haben
Sollten Sie versäumt haben, dem Kind eine Dosis dieses Arzneimittels zu geben, wenden Sie sich bitte an den Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie den Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen
Beenden Sie die Gabe dieses Arzneimittels und konsultieren Sie unverzüglich einen Arzt, wenn Sie oder das Kind eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken – das Kind muss unter Umständen dringend ärztlich behandelt werden:
- allergische Reaktion – Anzeichen können z. B. Nesselsucht, Hautausschlag, Juckreiz, Atemnot oder Schluckbeschwerden sein (es ist nicht bekannt, wie häufig dies auftritt).

Beenden Sie die Gabe dieses Arzneimittels und konsultieren Sie unverzüglich einen Arzt, wenn Sie oder das Kind eine der oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken.

Andere Nebenwirkungen
Informieren Sie den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie oder das Kind eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Häufig: können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Verstopfung oder Verdauungsbeschwerden,
- Kopfschmerzen,
- Müdigkeit,
- Appetitverlust,
- Schluckauf,
- erhöhte Mengen von Leberenzymen im Blut (bei Blutuntersuchungen nachgewiesen).

Gelegentlich: können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Schwindelgefühl oder Schläfrigkeit,
- Akne, Ausschlag,
- Angstgefühl,
- Aufstoßen, Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Bauchschmerzen, trockener Mund, Blähungen,
- Schmerzen und Brennen beim Wasserlassen,
- Schwächegefühl, allgemeines Unwohlsein,
- Hitzewallungen/Rötung des Gesichts oder der Haut,
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag,
- Fieber mit erhöhtem Infektionsrisiko, geringe Anzahl roter Blutkörperchen (bei Blutuntersuchungen nachgewiesen).

Selten: können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen
- Konzentrationsschwäche, Energielosigkeit, Änderungen des Geschmackssinns,
- Sonnenlichtempfindlichkeit der Haut, übermäßiges Schwitzen, ölige Haut, wunde Haut, juckender Ausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse (seltene schwere Hautreaktionen),

- Euphorie (Hochgefühl), Verwirrtheit,
- bakterielle Infektion, Pilzinfektion,
- schwere Verstopfung, Magengeschwür, entzündeter Dünn- und Dickdarm, wunder Mund, Völlegefühl,
- häufigeres Wasserlassen oder Ausscheidung von mehr Urin als üblich, Zucker oder Blut im Urin,
- Beschwerden im Brustkorb, Schwellungen, Veränderung der Art zu laufen,
- Husten, Schleim im hinteren Rachenraum, Reizung des Rachens, Niesen, Halsschmerzen,
- Bindehautentzündung (Tränen und Juckreiz),
- Ohrgeräusche,
- Muskelkrämpfe, Muskelschwäche,
- übermäßiges Durstgefühl,
- verlangsamter Herzschlag, Herzkreislauferkrankungen,
- geringe Anzahl weißer Blutzellen, niedrige Blut-Natrium-Werte, Gewichtsverlust.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie oder das Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist EMEND aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Vor Zubereitung:

Üblicherweise wird EMEND beim medizinischen Fachpersonal gelagert. Die Lagerungshinweise, falls Sie diese benötigen sollten, sind wie folgt:
Sie dürfen dieses Arzneimittel dem Kind nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr geben. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
Sie dürfen dieses Arzneimittel dem Kind nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem Beutel nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr geben. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
Sie dürfen dieses Arzneimittel dem Kind nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und dem Beutel nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr geben. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach Zubereitung:

Vor Anwendung kann die Suspension zum Einnehmen bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) gelagert werden. Sie kann über einen Zeitraum von bis zu 72 Stunden auch im Kühlschrank (zwischen 2 °C und 8 °C) gelagert werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was EMEND enthält

- Der Wirkstoff ist: Aprepitant. Jeder Beutel enthält 125 mg Aprepitant. Nach der Zubereitung enthält 1 ml der Suspension zum Einnehmen 25 mg Aprepitant.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hyprolose (E 463), Natriumdodecylsulfat, Sucrose und Lactose (siehe Abschnitt 2 unter „EMEND enthält Sucrose und Lactose“), Eisen(III)-oxid (E 172) und Natriumstearylfumarat.

Wie EMEND aussieht und Inhalt der Packung

Das Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist ein rosa bis hellrosa Pulver in einem Beutel für eine einzelne Anwendung.

Packung für eine einmalige Anwendung
Die Packungsgröße zu einem Umkarton enthält einen Beutel, eine 1-ml- und eine 5-ml-Dosierspritze für Zubereitungen zum Einnehmen (Polypropylen mit Silikon-O-Ring), einen Schnappdeckel und einen Mischbecher (Polypropylen).

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

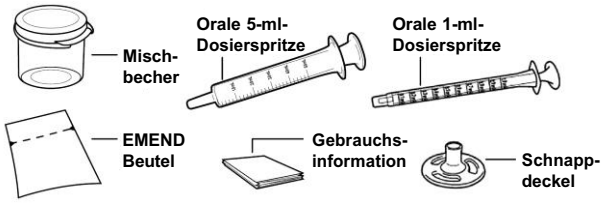
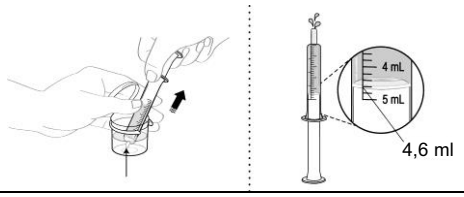
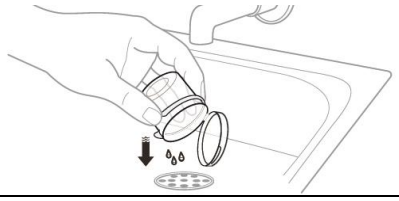
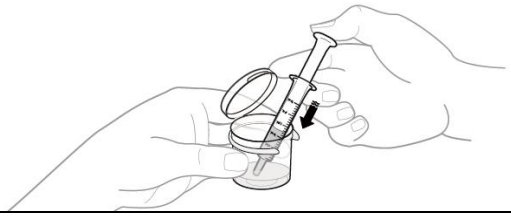
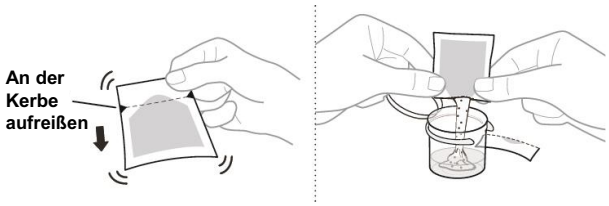
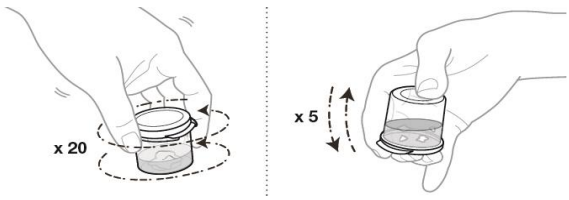
Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

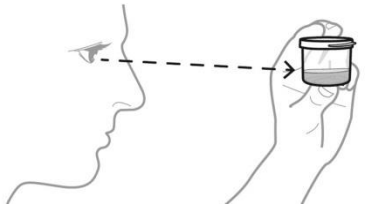
Weitere Informationsquellen
Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Die folgende Information ist nur für das medizinische Fachpersonal vorgesehen:

Anleitung für das medizinische Fachpersonal zur Zubereitung der Suspension zum Einnehmen

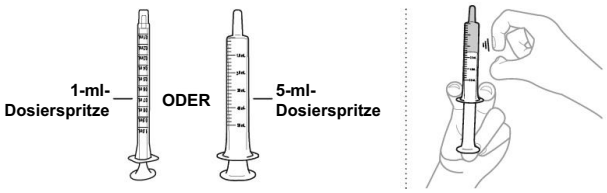
Jede Packung EMEND enthält einen Beutel mit dem Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, eine 1-ml- und eine 5-ml-Dosierspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, einen Schnappdeckel und einen Mischbecher.	
1. Füllen Sie den Mischbecher mit Trinkwasser, das Raumtemperatur hat.	
2. Füllen Sie die orale 5-ml-Dosierspritze mit 4,6 ml Wasser aus dem Mischbecher. **Vergewissern Sie sich, dass keine Luft in der oralen Dosierspritze ist (gegebenenfalls entfernen Sie die Luft).**	
3. Schütten Sie das gesamte restliche Wasser aus dem Mischbecher aus.	
4. Geben Sie die 4,6 ml Wasser aus der oralen Dosierspritze wieder in den Mischbecher.	
5. Jeder Beutel EMEND zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 125 mg Aprepitant, das in 4,6 ml suspendiert werden muss, wodurch eine Endkonzentration von 25 mg/ml erreicht wird. Halten Sie den Beutel aufrecht und schütteln Sie den Inhalt nach unten, bevor Sie den Beutel öffnen. 6. Schütten Sie den gesamten Inhalt des Beutels in den Mischbecher, der die 4,6 ml Wasser enthält und verschließen Sie den Deckel fest.	
7. Mischen Sie behutsam die EMEND Suspension indem Sie 20-mal schwenken und dann den Mischbecher 5-mal behutsam umdrehen. Um Schaumbildung zu vermeiden, den Mischbecher nicht schütteln. Die Mischung wird dunkelrosa bis hellrosa sein.	

8. Überprüfen Sie die EMEND Mischung auf etwaige Klumpen oder Schaumbildung:
   - Sind Klumpen vorhanden, wiederholen Sie Schritt 7, bis keine Klumpen mehr da sind.
   - Hat sich Schaum gebildet, so warten Sie bis der Schaum verschwunden ist, bevor Sie mit Schritt 9 fortfahren.



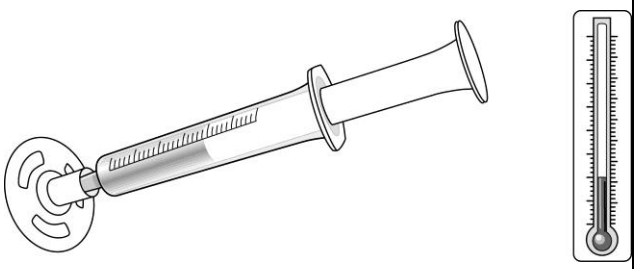
9. Füllen Sie die orale Dosierspritze mit der verschriebenen Dosis aus dem Mischbecher gemäß Tabelle (siehe nachstehend).
   - Wählen Sie die orale Dosierspritze gemäß Dosierung:
     - Verwenden Sie die orale 1-ml-Dosierspritze, falls die Dosis 1 ml oder weniger beträgt.
     - Verwenden Sie die orale 5-ml-Dosierspritze, falls die Dosis mehr als 1 ml beträgt.
   - Üblicherweise bleibt Arzneimittel im Becher übrig.

   Vergewissern Sie sich, dass keine Luft in der oralen Dosierspritze ist (gegebenenfalls entfernen Sie die Luft).
   Vergewissern Sie sich, dass die orale Dosierspritze die verschriebene Dosis enthält.



	Tag 1	Tag 2	Tag 3
EMEND Suspension zum Einnehmen 25 mg/ml	3 mg/kg einnehmen Höchstdosis 125 mg	2 mg/kg einnehmen Höchstdosis 80 mg	2 mg/kg einnehmen Höchstdosis 80 mg

10. Setzen Sie den Schnappdeckel bis zum Klick auf die orale Dosierspritze.
11. Falls die Dosis nicht sofort nach dem Abmessen verwendet wird, ist/sind die vorgefüllte(n) orale(n) Dosierspritze(n) bis zu 72 Stunden vor Anwendung im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren. Weisen Sie die Betreuer bei Übergabe der Dosen an, die orale(n) Dosierspritze(n) im Kühlschrank aufzubewahren, bis Sie bereit sind, die Dosis zu geben.
12. Vor Anwendung kann die Suspension zum Einnehmen bis zu 3 Stunden bei Raumtemperatur (nicht über 30 °C) gelagert werden.



Verwerfen Sie etwaige überflüssige Suspension und Abfallmaterial. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.