

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

EMEND 125 mg hörð hylki

EMEND 80 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert 125 mg hylki inniheldur 125 mg aprepitant. Hvert 80 mg hylki inniheldur 80 mg aprepitant.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 125 mg af súkrósa (í 125 mg hylkinu).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 80 mg af súkrósa (í 80 mg hylkinu).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

125 mg hylkið er ógagnsætt með bleiku loki og hvítum botni, sem þvert á er prentað með svörtu bleki „462” og „125”. 80 mg hylkin eru ógagnsæ með hvítu loki og hvítum meginhluta, sem þvert á er prentað með svörtu bleki „461” og „80 mg”.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Til að fyrirbyggja ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem er afar og miðlungs uppsöluvaldandi hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri.

EMEND 125 mg/80 mg er gefið sem hluti af samsettri meðferð (sjá kafla 4.2).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

EMEND er gefið í 3 daga sem hluti meðferðar sem felur í sér barkstera og 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokka.

Ráðlagður skammtur er 125 mg til inntöku einu sinni á dag, einni klukkustund áður en krabbameinslyfjameðferð hefst á 1. degi og 80 mg til inntöku einu sinni á dag að morgni á 2. og 3. degi.

Mælt er með eftirfarandi meðferðaráætlunum hjá fullorðnum til að fyrirbyggja ógleði og uppköst er fylgja meðferð með krabbameinslyfjum sem eru uppsöluvaldandi:

*Meðferðaráætlun við afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð*

|                                  | Dagur 1                                                                                                                                                                    | Dagur 2           | Dagur 3           | Dagur 4          |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| EMEND                            | 125 mg til inntöku                                                                                                                                                         | 80 mg til inntöku | 80 mg til inntöku | ekkt             |
| Dexametasón                      | 12 mg til inntöku                                                                                                                                                          | 8 mg til inntöku  | 8 mg til inntöku  | 8 mg til inntöku |
| 5-HT <sub>3</sub> viðtakablokkar | Ráðlagður skammtur 5-HT <sub>3</sub> viðtakablokka. Sjá viðeigandi upplýsingar um skömmun í upplýsingum um lyfið fyrir þann 5-HT <sub>3</sub> viðtakablokka sem valinn er. | ekkt              | ekkt              | ekkt             |

**Dexametasón** á að gefa 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð á degi 1 og að morgni á degi 2 til 4. Í skömmun dexametasóns er gert ráð fyrir milliverkunum milli virkra efna.

*Meðferðaráætlun við miðlungsmikið uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð*

|                                  | Dagur 1                                                                                                                                                                    | Dagur 2           | Dagur 3           |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| EMEND                            | 125 mg til inntöku                                                                                                                                                         | 80 mg til inntöku | 80 mg til inntöku |
| Dexametasón                      | 12 mg til inntöku                                                                                                                                                          | ekkt              | ekkt              |
| 5-HT <sub>3</sub> viðtakablokkar | Ráðlagður skammtur 5-HT <sub>3</sub> viðtakablokka. Sjá viðeigandi upplýsingar um skömmun í upplýsingum um lyfið fyrir þann 5-HT <sub>3</sub> viðtakablokka sem valinn er. | ekkt              | ekkt              |

**Dexametasón** á að gefa 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð á degi 1. Skammtur dexametasóns tekur mið af milliverkunum milli virkra efna.

**Börn**

*Unglingar (12 ára til og með 17 ára)*

EMEND er gefið í 3 daga sem hluti af meðferð sem felur í sér 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokka. Ráðlagður skammtur EMEND hylkja er 125 mg til inntöku dag 1 og 80 mg til inntöku dag 2 og 3. EMEND er gefið til inntöku 1 klst. fyrir krabbameinslyfjameðferð dag 1, 2 og 3. Ef krabbameinslyf er ekki gefið á 2 og 3. degi, á að gefa EMEND að morgni. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) viðeigandi 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokka fyrir upplýsingar um skömmun. Ef barksteri t.d. dexametasón er gefinn samhliða EMEND á skammtur barksterans að vera 50 % af venjulegum skammti (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun 80 mg og 125 mg hylkja hjá börnum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir. Sjá upplýsingar í SmPC fyrir mixtúrduft, dreifu um skömmun hjá ungbörnum, smábörnum og börnum 6 mánaða til yngri en 12 ára.

**Almennt**

Takmarkaðar upplýsingar eru til um virkni lyfsins með öðrum barksterum og 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokkum. Sjá kafla 4.5 varðandi nánari upplýsingar um gjöf samtímis barksterum. Sjá SmPC fyrir þá 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokka sem notaðir eru samhliða.

**Sérstakir sjúklingahópar**

*Aldraðir (> 65 ára)*

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá öldruðum (sjá kafla 5.2).

*Kyn*

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kyni (sjá kafla 5.2).

*Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 5.2).

*Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með lítilsháttar skerta lifrarstarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar eru til varðandi sjúklinga með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og engar upplýsingar til varðandi sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun aprepatants hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Lyfjagjöf:

Kyngja skal harða hylkinu í heilu lagi.

EMEND má taka með eða án fæðu.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má gefa lyfið samhliða pímozíði, terfenadíni, astemízóli eða cisapríði (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Sjúklingar með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og engar um sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. EMEND ætti því að nota með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

CYP3A4 milliverkanir

EMEND ætti að nota með varúð hjá sjúklingum sem fá samhliða virk efni til inntöku, sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og eru með þröngan lækninganlegan stuðul, eins og cíklósporín, takrólímus, sírólímus, everólímus, alfentaníl, ergotalkalóíð afleiður, fentanýl og kínidín (sjá kafla 4.5). Að auki skal gæta sérstakrar varúðar við samhliða notkun írínótekans þar sem hún gæti leitt til aukinnar eiturvirkni.

Notkun samhliða warfaríni (CYP2C9 hvarfefni)

Hjá sjúklingum á langvarandi warfarínmeðferð ætti að fylgjast náið með INR (International Normalised Ratio) meðan á EMEND meðferð stendur og í 14 daga eftir hverja 3 daga meðferð með EMEND (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða hormónagetnaðarvarnarlyfjum

Dregið getur úr virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja þegar EMEND er notað og í allt að 28 daga eftir notkun EMEND. Því er ráðlagt að nota aðrar viðbótargetnaðarvarnir án hormóna samhliða meðan á meðferð með EMEND stendur og í 2 mánuði frá því að síðasti skammturinn af EMEND var tekinn (sjá kafla 4.5).

Hjálparefni

EMEND hylki innihalda súkrósa. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki að taka lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Aprepitant (125 mg/80 mg) er hvarfefni, meðalsterkur hemill, og örvi CYP3A4. Aprepitant örvar einnig CYP2C9. Meðan á meðferð með EMEND stendur, bælist CYP3A4. Eftir lok meðferðar veldur EMEND skammvinnri, vægri vakningu á CYP2C9, CYP3A4 og glúkúröntengingu. Ekki virðist sem aprepitant milliverki við P-glýkóprótein flutningskerfið eins og skortur á milliverkunum á milli aprepitant og digoxíns gefur til kynna.

##### Áhrif aprepitants á lyfjahvörf annarra virkra efna

###### CYP3A4 hömlun

Sem meðalsterkur CYP3A4 hemill, getur aprepitant (125 mg/80 mg) aukið blóðþéttni virkra efna sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Heildar útsetning fyrir CYP3A4 hvarfefnum sem tekin eru inn getur allt að því þrefaldast meðan á 3 daga meðferðinni með EMEND stendur; áhrif aprepitants á blóðþéttni CYP3A4 hvarfefna sem gefin eru í bláæð eru talin vera minni. EMEND má ekki að nota samhliða pímozíði, terfenadíni, astemizóli, eða cisapríði (sjá kafla 4.3). Hömlun aprepitants á CYP3A4 gæti valdið aukinni þéttni þessara virku efna í plasma og hugsanlega valdið alvarlegum eða lífshættulegum viðbrögðum. Gæta þarf varúðar þegar EMEND er gefið samhliða virkum efnum til inntöku sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og eru með þröngan lækningalegan stuðul, eins og cíklósporín, tacrólímus, sírólímus, everólímus, alfentaníl, díergótamín, ergótamín, fentanýl og kínidín (sjá kafla 4.4).

###### *Barksterar*

Dexametasón: Venjulegan skammt dexametasóns til inntöku ætti að minnka um um það bil 50% þegar lyfið er gefið samhliða EMEND (125 mg/80 mg meðferð). Skammtarnir sem notaðir voru af dexametasóni í klínískum rannsóknum á ógleði og uppköstum vegna krabbameinslyfjameðferðar, voru valdir með hliðsjón af milliverkunum (sjá kafla 4.2). Þegar 125 mg skammtur af EMEND var gefinn ásamt 20 mg af dexametasóni á 1. degi meðferðar og 80 mg skammtur af EMEND ásamt 8 mg af dexametasóni til inntöku á degi 2-5, varð 2,2-föld aukning á AUC fyrir dexametasón, CYP3A4 hvarfefni, á degi 1 og 5.

Metýlprednisólón: Minnka skal venjulegan metýlprednisólónskammt til inngjafar í æð um um það bil 25% og venjulega skammta metýlprednisólóns til inntöku um um það bil 50% þegar lyfið er gefið samhliða EMEND (125 mg/80 mg meðferð). Þegar 125 mg skammtur af EMEND var gefinn á 1. degi meðferðar og 80 mg/dag á degi 2 og 3, varð 1,3-föld aukning á AUC fyrir metýlprednisólón, CYP3A4- hvarfefni, á degi 1 og 2,5-föld aukning á degi 3 við samhliða gjöf metýlprednisólóns, 125 mg í æð á degi 1 og 40 mg til inntöku á degi 2 og 3.

Meðan að á samfelldri meðferð með metýlprednisólóni stendur, getur dregið úr AUC metýlprednisólóns seinna en ella, innan 2 vikna frá fyrsta EMEND skammti, vegna virkjandi áhrifa aprepitant á CYP3A4. Búast má við að áhrifin séu meira áberandi hafi metýlprednisólónið verið gefið til inntöku.

###### *Krabbameinslyf*

EMEND hafði ekki áhrif á lyfjahvörf dócetaxels sem gefið var í æð á degi 1 í lyfjahvarfarannsóknum, og heldur ekki á lyfjahvörf vínorelbíns sem gefið var í æð á degi 1 eða á degi 8, þegar 125 mg EMEND var gefið á degi 1 og 80 mg EMEND á degi 2 og 3. Áhrif EMEND á lyfjahvörf CYP3A4 ensímhvarfefna til inntöku eru meiri en áhrif EMEND á lyfjahvörf CYP3A4 ensímhvarfefna til notkunar í æð. Því er ekki hægt að útiloka að milliverkun geti orðið milli EMEND og krabbameinslyfja til inntöku, sem umbrotna aðallega eða að hluta til fyrir tilstilli CYP3A4: (t.d. etópósíð, vínorelbín). Ráðlagt er að fara með gát og fylgjast sérstaklega vel með sjúklingum sem fá lyf sem umbrotna aðallega eða að hluta til fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.4). Við samhliða gjöf aprepitants og ífosfamíðs eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá eiturvefnum á taugar, sem er hugsanleg aukaverkun ífosfamíðs.

###### *Ónæmisbælandi lyf*

Á meðan þriggja daga meðferðaráætluninni við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfja stendur, er gert ráð fyrir skammvinnri miðlungs hækkun og síðan vægri lækkun á útsetningu fyrir

ónæmisbælandi lyfjum, sem brotin eru niður af CYP3A4 (t.d. kílósporín, takrólímus, everólímus og sírólímus). Þegar tekið er tillit til stutts meðferðartíma þriggja daga meðferðar og takmarkaðra tímaháðra breytinga á útsetningu, er ekki mælt með skammtalækkun ónæmisbælandi lyfja á þeim þrem dögum sem samhliða lyfjagjöf með EMEND á sér stað.

#### *Mídazólám*

Hafa ætti í huga möguleg áhrif aukinnar þéttni mídazólams í blóði, eða annarra benzodíazepína sem umbrotin eru fyrir tilstilli CYP3A4 (alprazolám, tríazolám), þegar þessi lyf eru gefin samhliða EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND jók AUC fyrir mídazólám, næms CYP3A4 hvarfefnis, 2,3 sinnum á degi 1 og 3,3 sinnum á degi 5, þegar stakir 2 mg skammtar af mídazólami til inntöku voru gefnir á 1. og 5. degi meðferðaráætlunar með 125 mg skammti af EMEND á degi 1 og 80 mg/dag af EMEND á degi 2 til 5.

Í annarri rannsókn með mídazólami gefnu í æð, var 125 mg skammtur af EMEND gefinn á degi 1 og 80 mg/dag á degi 2 og 3 og 2 mg skammtur af mídazólami í bláæð áður en 3 daga meðferðaráætlunin með EMEND hófst og á degi 4, 8 og 15. EMEND jók AUC fyrir mídazólám um 25% á degi 4 og minnkaði AUC fyrir mídazólám um 19% á degi 8 og 4% á degi 15. Þessi áhrif voru ekki talin hafa klínísku þýðingu.

Í þriðju rannsókninni, með gjöf mídazólám í æð og mídazólám til inntöku, var EMEND gjöf þannig háttað að 125 mg voru gefin á 1. degi og 80 mg/dag á degi 2 og 3, ásamt 32 mg af ondansetróni á 1. degi, og 12 mg af dexametasóni á 1. degi og 8 mg á degi 2 til 4. Þessi samsetning (þ.e. EMEND, ondansetrón og dexametasón) minnkaði AUC mídazólams til inntöku um 16% á 6. degi, 9% á 8. degi, 7% á 15. degi og 17% á degi 22. Þessi áhrif voru ekki talin hafa klínísku þýðingu.

Viðbótarrannsókn var gerð með mídazólami í bláæð og EMEND. Gefin voru 2 mg af mídazólami í æð 1 klukkustund eftir inntöku á einum 125 mg EMEND skammti. Plasma AUC mídazólams jókst 1,5 sinnum. Þessi áhrif voru ekki talin hafa klínískt mikilvægi.

#### *Örvun*

Sem vægur örvi á CYP2C9, CYP3A4 og glúkúróntengingu, getur aprepitant dregið úr plasmabéttni þeirra hvarfefna sem eytt er eftir þessum leiðum innan tveggja vikna eftir að meðferð er hafin. Þessi áhrif gætu fyrst komið í ljós eftir að þriggja daga meðferð með EMEND lýkur. Fyrir hvarfefni CYP2C9 og CYP3A4 gildir að örvunaráhrifin eru skammvinn og hámarksáhrifum er náð 3 til 5 dögum eftir að 3 daga meðferð með EMEND lýkur. Áhrifin eru viðvarandi í nokkra daga, og eftir það dregur hægt úr þeim og þau hætta að skipta máli klínískt tveimur vikum eftir lok EMEND meðferðar. Væg örvun á glúkúróntengingu sést einnig við inntöku 80 mg aprepitants í 7 daga. Ekki eru til upplýsingar um áhrif á CYP2C8 og CYP2C19. Gæta skal varúðar þegar warfarín, acenókúmaról, tolbutamíð, fenýtóín eða önnur virk efni sem vítað er að umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 eru gefin á þessu tímabili.

#### *Warfarín*

Hjá sjúklingum á langvarandi warfarínmeðferð ætti að fylgjast nákvæmlega með prótrombín tíma (INR) meðan á meðferð með EMEND stendur og í 2 vikur eftir hverja þriggja daga meðferð með EMEND við ógleði og uppköstum vegna krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 4.4). Þegar stakur 125 mg skammtur af EMEND var gefinn heilbrigðum einstaklingum í jafnvægi á langvarandi warfarínmeðferð, á degi 1 og 80 mg/dag á degi 2 og 3 hafði EMEND engin áhrif á AUC fyrir R(+) eða S(-) warfarín í blóði á degi 3, hins vegar varð 34% lækkun á lágmarkspéttni S(-) warfaríns (CYP2C9-hvarfefni) um 34% ásamt 14% lækkun á INR 5 dögum eftir að inntöku EMEND lauk.

#### *Tolbutamíð*

Þegar 125 mg skammtur af EMEND var gefinn á degi 1 og 80 mg/dag á degi 2 og 3, minnkaði AUC fyrir tolbutamíð (CYP2C9 hvarfefni) um 23% á degi 4, 28% á degi 8 og 15% á degi 15 þegar stakur 500 mg skammtur af tolbutamíni til inntöku var gefinn áður en þriggja daga meðferð með EMEND hófst og á degi 4, 8 og 15.

### Hormónagetnaðarvarnarlyf

Verkun hormónagetnaðarvarnarlyfja getur minnkað við inntöku EMEND og í allt að 28 daga eftir notkun EMEND. Því þarf að nota aðrar viðbótargetnaðarvarnir án hormóna meðan á meðferð með EMEND stendur og í 2 mánuði eftir töku síðasta skammts af EMEND.

Í klínískri rannsókn voru einstakir skammtar af getnaðarvarnarlyfi til inntöku sem innihélt etínýlestradíól og noretíndrón notaðir frá degi 1 til 21 samhliða EMEND, gefnu eftir meðferðaráætluninni 125 mg á degi 8 og 80 mg/dag á degi 9 og 10 með ondansetróni 32 mg í bláæð á degi 8 og dexametasóni til inntöku gefið sem 12 mg á degi 8 og 8 mg/dag á degi 9, 10 og 11. Á degi 9 til og með degi 21 í þessari rannsókn, minnkaði lægsta þéttni etínýlestradíóls allt að 64% og lægsta þéttni noretíndróns minnkaði allt að 60%.

### 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokkar

Í klínískri rannsókn á milliverkunum, reyndist aprepitant ekki hafa klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ondansetróns, granisetrons, eða hýdródólasetróns (virks myndefnis dólasetróns).

### Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf aprepitants

Gæta skal varúðar við samhliða notkun EMEND og virkra efna sem hindra virkni CYP3A4 (t.d. ketókónazól, itrakónazól, vorikónazól, posakónazól, klarítrómýcín, telitrómýcín, nefazódón og próteasahemlar) þar sem gera má ráð fyrir að slík notkun auki margfalt þéttni aprepitants í plasma (sjá kafla 4.4).

Forðast skal samhliða notkun EMEND og virkra efna sem auka verulega virkni CYP3A4 (t.d. rifampín, fenýtóín, karbamazepín, fenóbarbital) þar sem slík notkun veldur minni þéttni aprepitants í blóði sem getur leitt til minni virkni EMEND. Ekki er mælt með samhliða gjöf EMEND og náttúrulyfja sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

### Ketókónazól

Þegar stakur 125 mg skammtur af aprepitanti var gefinn á degi 5 í 10 daga meðferð, með 400 mg/dag af ketókónazóli, öflugum CYP3A4 hemli, fimmfaldaðist AUC fyrir aprepitant og meðal lokahelmingunartími aprepitants u.þ.b. þrefaldaðist.

### Rífampísín

Þegar stakur 375 mg skammtur af aprepitanti var gefinn á degi 9 í 14 daga meðferðaráætlun, með 600 mg/dag af rífampísíni, öflugum CYP3A4 hemli varð 91% minnkun á AUC fyrir aprepitant og meðal lokahelmingunartíminn styttest um 68%.

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Verkun hormónagetnaðarvarna getur minnkað við gjöf og í 28 daga eftir gjöf EMEND. Nota á aðrar viðbótargetnaðarvarnir án hormóna meðan á meðferð með EMEND stendur og í 2 mánuði eftir að síðasti skammtur af EMEND var tekinn (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### Meðganga

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um útsetningu fyrir aprepitanti á meðgöngu. Hættan á eiturvefnum á æxlun af völdum aprepitants hefur ekki verið skilgreind að fullu þar sem að í dýrarrannsóknum var ekki hægt að ná hærri útsetningu fyrir lyfinu en átti sér stað við meðferð hjá mönnum af 125 mg/80 mg skammti. Þessar rannsóknir bentu hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroskun fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroskun nýbura (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhrif breytinga á neurokínín stýringu á æxlun er ekki þekkt. EMEND á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

### Brjóstagjöf

Aprepitant skilst út í mjólk hjá rottum. Það er ekki vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk hjá konum; því er brjóstagjöf ekki ráðlögð meðan á meðferð með EMEND stendur.

### Frjósemi

Möguleg áhrif aprepitants á frjósemi hafa ekki verið skilgreind að fullu þar sem að í dýrarannsóknnum var ekki hægt að ná hærri útsetningu fyrir lyfinu en átti sér stað við meðferð hjá mönnum. Þessar rannsóknir á frjósemi bentu hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á mökunarhegðun, frjósemi, þroska fósturvísis/fósturs né fjölda og hreyfanleika sáðfrumna (sjá kafla 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

EMEND getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs, hjólreiða og notkunar véla. Sundl og þreyta geta komið fram eftir gjöf EMEND (sjá kafla 4.8).

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á öryggi

Öryggi notkunar aprepitants var metið hjá um það bil 6.500 fullorðnum í meira en 50 rannsóknum og 184 börnum og unglingum í 2 klínískum lykilrannsóknum með börnum.

Algengustu aukaverkanirnar sem komu oftast fyrir hjá fullorðnum sjúklingunum sem voru í meðferð skv. aprepitant meðferðaráætluninni, en hjá sjúklingum í hefðbundinni meðferð með afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum, voru: Hiksti (4,6% á móti 2,9%), hækkuð alanín amínótransferasa (ALT) gildi (2,8% á móti 1,1%), meltingartruflanir (2,6% á móti 2,0%), hægðatregða (2,4% á móti 2,0%), höfuðverkur (2,0% á móti 1,8%) og minnkuð matarlyst (2,0% á móti 0,5%). Algengasta aukaverkunin sem kom oftast fyrir hjá sjúklingum sem voru í meðferð skv. aprepitant meðferðaráætluninni, en hjá sjúklingum í hefðbundinni meðferð með miðlungi uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum, var þreyta (1,4% á móti 0,9%).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var oftast frá hjá börnum sem fengu aprepitant meðferð heldur en hjá þeim sem fengu samanburðarmeðferð meðan á meðferð með uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum stóð voru hiksti (3,3 % á móti 0,0 %) og andlitsroði (1,1 % á móti 0,0 %).

### Tafla yfir aukaverkanir

Í samanlögðum niðurstöðum AUK og MUK rannsókna var tíðni eftirfarandi aukaverkana hærri við meðferð með aprepitanti en við hefðbundna meðferð hjá fullorðnum eða börnum eða við notkun eftir markaðssetningu. Tíðniflokkarnir í töflunni eru byggðir á rannsóknum hjá fullorðnum; tíðni í rannsóknum hjá börnum var svipuð eða lægri, fyrir utan það sem sýnt er í töflunni. Sumar minna algengar aukaverkanir hjá fullorðnum komu ekki fram í rannsóknum hjá börnum.

Skilgreining á tíðniflokkum: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærum                 | Aukaverkanir                                    | Tíðni            |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | hvítsveppasýking, sýking af völdum stafýlókokka | mjög sjaldgæfar  |
| Blóð og eitlar                         | daufkyrningafæð með hita, blóðleysi             | sjaldgæfar       |
| Ónæmiskerfi                            | ofnæmisviðbrögð þ.m.t bráðafnæmisviðbrögð       | tíðni ekki þekkt |
| Efnaskipti og næring                   | minnkuð matarlyst                               | algengar         |
|                                        | ofþorsti                                        | mjög sjaldgæfar  |
| Geðræn vandamál                        | kvíði                                           | sjaldgæfar       |
|                                        | vistarfíring (disorientation), sæluvíma         | mjög sjaldgæfar  |
| Taugakerfi                             | höfuðverkur                                     | algengar         |
|                                        | sundl, svefndrungi                              | sjaldgæfar       |
|                                        | vitsmunaröskun, svefnhöfði, truflun á           | mjög sjaldgæfar  |

| Flokkun eftir líffærum                            | Aukaverkanir                                                                                                                     | Tíðni            |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                   | bragðskyni                                                                                                                       |                  |
| Augu                                              | tárubólga                                                                                                                        | mjög sjaldgæfar  |
| Eyru og völundarhús                               | eyrnasuð                                                                                                                         | mjög sjaldgæfar  |
| Hjarta                                            | hjartsláttarónot                                                                                                                 | sjaldgæfar       |
|                                                   | hægur hjartsláttur, hjarta- og æðakvillar                                                                                        | mjög sjaldgæfar  |
| Æðar                                              | hitasteypa/andlitsroði                                                                                                           | sjaldgæfar       |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti                 | hiksti                                                                                                                           | algengar         |
|                                                   | verkur í munnkoki, hnerrar, hósti, nefholsleki (postnasal drip), erting í hálsi                                                  | mjög sjaldgæfar  |
| Meltingarfæri                                     | hægðatregða, meltingartruflanir                                                                                                  | algengar         |
|                                                   | ropi, ógleði†, uppköst†, bakflæðissjúkdómur, kviðverkur, munnþurrkur, vindgangur                                                 | sjaldgæfar       |
|                                                   | skeifugarnarsár með rofi, munnbólga, þaninn kviður, harðar hægðir, ristilbólga af völdum daufkyrningafæðar (neutropenic colitis) | mjög sjaldgæfar  |
| Húð og undirhúð                                   | útbrot, þrymlabólur                                                                                                              | sjaldgæfar       |
|                                                   | ljósnæmisviðbrögð, ofsvitnun, flasa, húðsár, útbrot sem fylgir kláði, Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardrep í húðþekju          | mjög sjaldgæfar  |
|                                                   | kláði, ofsakláði                                                                                                                 | tíðni ekki þekkt |
| Stoðkerfi og bandvefur                            | vöðvaslappleiki, vöðvakrampar                                                                                                    | mjög sjaldgæfar  |
| Nýru og þvægfæri                                  | þvaglátstregða                                                                                                                   | sjaldgæfar       |
|                                                   | tíð þvaglát                                                                                                                      | mjög sjaldgæfar  |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | þreyta                                                                                                                           | algengar         |
|                                                   | þróttleysi, lasleiki,                                                                                                            | sjaldgæfar       |
|                                                   | þjúgur, óþægindi fyrir brjósti, truflun á göngulagi                                                                              | mjög sjaldgæfar  |
| Rannsóknaniðurstöður                              | hækkuð ALT gildi                                                                                                                 | algengar         |
|                                                   | hækkuð AST gildi, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði,                                                                            | sjaldgæfar       |
|                                                   | rauð blóðkorn í þvagi, lág natriúmgildi í blóði, þyngdartap, fækkun daufkyrninga, glúkósi í þvagi, aukinn þvagútskilnaður        | mjög sjaldgæfar  |

†Ógleði og uppköst voru mælikvarðar verkunar fyrstu 5 daga eftir krabbameinslyfjameðferð og voru einungis skráð sem aukaverkanir þar á eftir.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanamynstrin sem komu fram hjá fullorðnum við áframhaldandi meðferð í AUK og MUK rannsóknum, í allt að 6 meðferðarlotur í krabbameinslyfjameðferð, reyndust almennt svipuð því sem kom fram í 1. lotu.

Í klínískri viðbótarrannsókn þar sem gerður var samanburður við virkt lyf hjá 1.169 fullorðnum sjúklingum sem fengu aprepitant og afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð, voru aukaverkanirnar almennt svipaðar þeim sem komu fram í hinum rannsóknunum á afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð með aprepitanti.

#### Rannsóknir á meðferðum vegna ógleði og uppkasta sem eru ekki eftir krabbameinslyfjameðferð (Non-CINV studies)

Að auki komu fram eftirtaldar aukaverkanir hjá fullorðnum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með stökum skammti af 40 mg aprepitanti við ógleði og uppköstum eftir aðgerðir, oftar en með ondansetróni: Verkur í efri hluta kviðar, óeðlileg garnahljóð, hægðatregða\*, tormæli, mæði, snertiskynsminnkun, svefnleysi, ljósopsþrenging, ógleði, skyntruflun, magaóþægindi, garnastífluvottur (sub-ileus)\*, minnkuð sjónskerpa, hvæsandi öndun.

\*Greint frá þessu hjá sjúklingum sem notuðu stærri skammta af aprepitanti.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Eigi ofskömmun sér stað skal hætta notkun EMEND og beita almennri stuðningsmeðferð og eftirliti. Vegna uppsölustillandi áhrifa aprepitants, er ekki víst að hægt sé að framkalla uppköst með lyfjum.

Ekki er hægt að fjarlægja aprepitant með blóðskilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum og lyf við ógleði, ATC flokkur: A04A D12

Aprepitant er sértækur blokki með mikla sækni í „substance P” neurókínín 1 (NK<sub>1</sub>) viðtaka hjá mönnum.

#### Meðferð með aprepitanti í 3 daga hjá fullorðnum

Í tveimur slembiröðuðum tvíblindum rannsóknum sem 1.094 fullorðnir sjúklingar tóku þátt í og voru í krabbameinslyfjameðferð sem cisplatín  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup> var hluti af, var aprepitant í samsettri meðferð ásamt ondansetróni/dexametsóni (sjá kafla 4.2) borið saman við hefðbundna meðferð (lyfleysu og ondansetrón 32 mg í æð á degi 1 og dexametasón 20 mg til inntöku á degi 1 og 8 mg til inntöku tvisvar á dag, daga 2-4). Þó að 32 mg skammtur af ondansetróni í bláæð hafi verið notaður í klínískum rannsóknum er það ekki lengur ráðlagður skammtur. Sjá viðeigandi upplýsingar um skömmun í upplýsingum um lyfið fyrir þann 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokka sem valinn er.

Við mat á virkni var notaður samsettur mælikvarði: Alger svörun (skilgreind sem engin uppköst og engin notkun neyðarmeðferðar) aðallega meðan á 1. meðferðarlotu stóð. Niðurstöðurnar voru metnar fyrir hvora rannsókn fyrir sig og báðar rannsóknirnar sameinaðar.

Samantekt á helstu niðurstöðum sameiginlegu greiningarinnar er sýnd í töflu 1.

Tafla 1  
Hlutfall fullorðinna sjúklinga með svörun eftir meðferðarhóp og fasa - 1. meðferðarlota  
Afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð

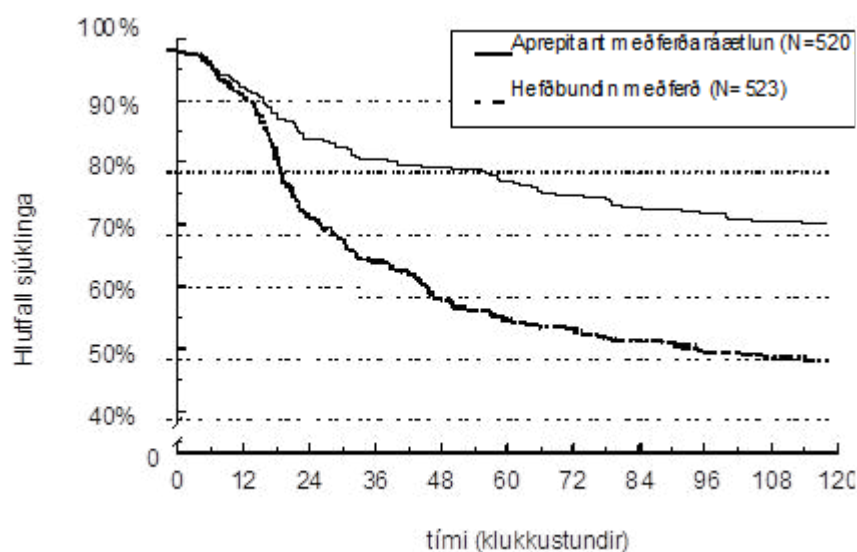
| SAMSETTUR MÆLIKVARÐI                                                                   | Aprepitant<br>meðferðaráætlun<br>(N= 521) <sup>†</sup><br>% | Hefðbundin<br>meðferð<br>(N= 524) <sup>†</sup><br>% | Munur*<br><br>%<br><br>(95% CI) |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| <b>Alger svörun (engin uppköst og engin neyðarmeðferð)</b>                             |                                                             |                                                     |                                 |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 67,7                                                        | 47,8                                                | 19,9                            | (14,0; 25,8) |
| 0-24 klst.                                                                             | 86,0                                                        | 73,2                                                | 12,7                            | (7,9; 17,6)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 71,5                                                        | 51,2                                                | 20,3                            | (14,5; 26,1) |
| <b>EINSTAKAR MÆLINGAR</b>                                                              |                                                             |                                                     |                                 |              |
| <b>Engin uppköst (engin dæmi um uppköst, án tillits til neyðarmeðferðar)</b>           |                                                             |                                                     |                                 |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 71,9                                                        | 49,7                                                | 22,2                            | (16,4; 28,0) |
| 0-24 klst.                                                                             | 86,8                                                        | 74,0                                                | 12,7                            | (8,0; 17,5)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 76,2                                                        | 53,5                                                | 22,6                            | (17,0; 28,2) |
| <b>Engin marktæk ógleði (hámark á sjónrænum skala &lt; 25 mm á kvarðanum 0-100 mm)</b> |                                                             |                                                     |                                 |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 72,1                                                        | 64,9                                                | 7,2                             | (1,6; 12,8)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 74,0                                                        | 66,9                                                | 7,1                             | (1,5; 12,6)  |

\*Öryggismörkin voru reiknuð án aðlögunar að kyni og samhliða krabbameinslyfjameðferð, sem þó var innifalið í frumrannsókninni sem framkvæmd var með áhættuhlutföllum ("odds ratios") og logistiskum líkönum.

† Niðurstöður frá einum sjúklingi í aprepitant meðferðinni voru einungis frá bráða fasanum (acute phase) og var hannekki tekinn með í heildargreiningunni eða í greiningu á seinni fasa (delayed phase); niðurstöður annars sjúklings sem var á hefðbundinni meðferð voru einungis frá seinni fasa (delayed phase) og var hann ekki tekinn með í heildargreiningunni eða í greiningu á bráða fasa (acute phase).

Áætlaður tími fram að fyrstu uppköstum í sameiginlegu greiningunni er sýndur í Kaplan-Meier grafi á mynd 1.

Mynd 1  
Hlutfall fullorðinna sjúklinga í meðferð með afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum, sem varð ekkert óglatt á tímabilinu – 1. meðferðarlota



Tölfræðilega marktækur munur á virkni kom einnig fram í rannsóknunum tveimur hvorri um sig.

Í þessum sömu tveimur klínísku rannsóknum, hélt 851 fullorðinn sjúklingur áfram krabbameinslyfjameðferð, í allt að 5 lotur í til viðbótar. Virkni aprepitant meðferðarinnar virtist haldast allar meðferðarloturnar.

Í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn á alls 866 fullorðnum sjúklingum (864 konum, 2 körlum) er fengu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt cýklófosfamíð 750-1.500 mg/m<sup>2</sup>, eða cýklófosfamíð 500-1.500 mg/m<sup>2</sup> og doxórubicín ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) eða epirúbicín ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), var aprepitant með ondansetrón/dexametasón meðferð (sjá kafla 4.2) borið saman við hefðbundna meðferð (lyfleysu og ondansetrón (8 mg) til inntöku (tvisvar á degi 1, og á 12 klukkustunda fresti á degi 2 og 3) að viðbættu dexametasóni (20 mg) til inntöku á degi 1).

Áhrifavirkni var byggð á mati á samverkandi þáttum: Alger svörun (skilgreining: engin uppköst og engin þörf á neyðarmeðferð) einkum meðan á 1. meðferðarlotu stóð.

Yfirlit mikilvægustu niðurstaðna rannsóknarinnar er sýnt í töflu 2.

Tafla 2  
Hlutfall fullorðinna sjúklinga með svörun eftir meðferðarhóp og fasa - 1. meðferðarloti  
Miðlungi uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð

| SAMSETTUR MÆLIKVARÐI                                                                   | Aprepitant<br>meðferðar-<br>áætlun<br>(N= 433) <sup>†</sup><br>% | Hefðbundin<br>meðferð<br>(N= 424)<br>% | Munur*<br>% | (95% CI)     |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------|--------------|
| <b>Alger svörun (engin uppköst og engin neyðarmeðferð)</b>                             |                                                                  |                                        |             |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 50,8                                                             | 42,5                                   | 8,3         | (1,6; 15,0)  |
| 0-24 klst.                                                                             | 75,7                                                             | 69,0                                   | 6,7         | (0,7; 12,7)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 55,4                                                             | 49,1                                   | 6,3         | (-0,4; 13,0) |
| <b>EINSTAKAR MÆLINGAR</b>                                                              |                                                                  |                                        |             |              |
| <b>Engin uppköst (engin dæmi um uppköst, án tillits til neyðarmeðferðar)</b>           |                                                                  |                                        |             |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 75,7                                                             | 58,7                                   | 17,0        | (10,8; 23,2) |
| 0-24 klst.                                                                             | 87,5                                                             | 77,3                                   | 10,2        | (5,1; 15,3)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 80,8                                                             | 69,1                                   | 11,7        | (5,9; 17,5)  |
| <b>Engin marktæk ógleði (hámark á sjónrænum skala &lt; 25 mm á kvarðanum 0-100 mm)</b> |                                                                  |                                        |             |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 60,9                                                             | 55,7                                   | 5,3         | (-1,3; 11,9) |
| 0-24 klst.                                                                             | 79,5                                                             | 78,3                                   | 1,3         | (-4,2; 6,8)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 65,3                                                             | 61,5                                   | 3,9         | (-2,6; 10,3) |

\*Öryggismörkin voru reiknuð án aðlögunar að aldri (< 55 ára,  $\geq 55$  ára) og hópi rannsóknarmanna, sem þó var innifalið í frumrannsókninni sem framkvæmd var með áhættuhlutföllum ("odds ratios") og logistiskum líkönum.

<sup>†</sup> Niðurstöður frá einum sjúklingi í Aprepitant meðferðinni voru einungis frá bráða fasanum (acute phase) og var hann ekki tekinn með í heildargreiningunni eða í greiningu á seinni fasa (delayed phase).

Í sömu klínísku rannsókn héldu 744 fullorðnir sjúklingar áfram og fóru í framlengda meðferð sem innihélt 3 viðbótarlotur krabbameinslyfjameðferðar. Áhrifavirkni aprepitant meðferðarinnar virtist haldast út allar loturnar.

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn með samhliða hópum, var aprepitant meðferð borin saman við hefðbundna meðferð hjá 848 fullorðnum sjúklingum (652 konur, 196 karlar) sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt oxaliplatín, karbóplatín, epirúbicín, ídarúbicín, ífosfamíð, írinótekan, daunorúbicín, dóxórúbicín gefið í bláæð, cýklófosfamíð gefið í bláæð (< 1.500 mg/m<sup>2</sup>), eða cýtarabín gefið í bláæð (> 1 g/m<sup>2</sup>). Sjúklingar sem fengu aprepitant meðferð

fengu krabbameinslyfjameðferð gegn ýmsum tegundum krabbameins, þar með talið 52% við brjóstakrabbameini, 21% við krabbameini í meltingarvegi þar með talið krabbameini í ristli, 13% við lungna krabbameini og 6% við krabbameini í móðurlífi. Aprepitant meðferðin ásamt ondansetrón/dexametasón meðferð (sjá kafla 4.2) var borin saman við hefðbundna meðferð (lyfleysu ásamt 8 mg ondansetrón til inntöku (tvisvar á 1. degi og á 12 klst. fresti á 2. og 3. degi) að viðbættu 20 mg dexametasóni til inntöku á 1. degi).

Verkun var byggð á mati á eftirfarandi aðal og mikilvægustu auka endapunktum: Engin uppköst yfir allt tímabilið (0 til 120 klukkustundir eftir krabbameinslyfjameðferð), mat á öryggi og þolanleika á aprepitant meðferð fyrir krabbameinslyfjameðferð sem veldur ógleði og uppköstum og alger svörun (skilgreint sem engin uppköst og engin þörf á neyðarmeðferð), yfir allt tímabilið (0 til 120 klukkustundir eftir krabbameinslyfjameðferð). Að auki var engin marktæk ógleði yfir allt tímabilið (0 til 120 klukkustundir eftir krabbameinslyfjameðferð) metin sem könnunar (exploratory) endapunktur og í bráða og seinni fasa við eftirá greiningu gagna (post-hoc analysis).

Yfirlit yfir mikilvægustu niðurstöður rannsóknarinnar er sýnt í töflu 3.

Tafla 3

Hlutfall fullorðinna sjúklinga með svörun eftir meðferðarhóp og fasa fyrir rannsókn 2 -  
1. meðferðarlota  
Miðlungi uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð

|                                                                                        | Aprepitant<br>meðferðaráætlun<br>(N= 425)<br>% | Hefðbundin<br>meðferð<br>(N= 406)<br>% | Munur*<br>%<br>(95% CI) |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|--------------|
| <b>Alger svörun (engin uppköst og engin neyðarmeðferð)</b>                             |                                                |                                        |                         |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 68,7                                           | 56,3                                   | 12,4                    | (5,9; 18,9)  |
| 0-24 klst.                                                                             | 89,2                                           | 80,3                                   | 8,9                     | (4,0; 13,8)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 70,8                                           | 60,9                                   | 9,9                     | (3,5; 16,3)  |
| <b>Engin uppköst (engin dæmi um uppköst, án tillits til neyðarmeðferðar)</b>           |                                                |                                        |                         |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 76,2                                           | 62,1                                   | 14,1                    | (7,9; 20,3)  |
| 0-24 klst.                                                                             | 92,0                                           | 83,7                                   | 8,3                     | (3,9; 12,7)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 77,9                                           | 66,8                                   | 11,1                    | (5,1; 17,1)  |
| <b>Engin marktæk ógleði (hámark á sjónrænum skala &lt; 25 mm á kvarðanum 0-100 mm)</b> |                                                |                                        |                         |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 73,6                                           | 66,4                                   | 7,2                     | (1,0; 13,4)  |
| 0-24 klst.                                                                             | 90,9                                           | 86,3                                   | 4,6                     | (0,2; 9,0)   |
| 25-120 klst.                                                                           | 74,9                                           | 69,5                                   | 5,4                     | (-0,7; 11,5) |

\*Öryggismörkin voru reiknuð án aðlögunar að kyni og svæðum, sem þó var innifalið í frumgreiningunni með því að nota veldisfalla líkön.

Ávinningur af samsettu aprepitant meðferðinni hjá öllum þátttakendum í rannsókninni var aðallega metin af árangri sem sást hjá sjúklingum þar sem náðist illa að stjórna ógleði með hefðbundin meðferð eins og t.d. hjá konum, þrátt fyrir að árangur væri tölulega betri án tillits til aldurs, æxlisgerðar eða kyns. Algjör svörun við aprepitant meðferð náðist hjá 209/324 (65%) hjá konum og 83/101 (82%) hjá körlum miðað við hefðbundna meðferð sem náðist hjá 161/320 (50%) konum og 68/87 (78%) hjá körlum.

### Börn

Í slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn með virkum samanburði með 302 börnum og unglingum (6 mánaða til 17 ára) sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem var í meðallagi eða afar uppsöluvaldandi var gerður samanburður á meðferð með aprepitanti og meðferð með samanburðarlyfi til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar. Verkun aprepitants var metin í stakri meðferðarlotu (1. meðferðarlota). Sjúklingar gátu fengið aprepitant í opinni rannsókn

í síðari meðferðarlotum (meðferðarlotur 2-6, valfrjálst) þó var verkun ekki metin í þessum valfrjálsu meðferðarlotum. Aprepitant meðferð hjá unglingum 12 til og með 17 ára (n=47) samanstóð af 125 mg EMEND hylkjum til inntöku á 1. degi og 80 mg/sólarhring á 2. og 3. degi í samsettri meðferð með ondansetróni á 1. degi. Meðferð með aprepitanti hjá börnum 6 mánaða til yngri en 12 ára (n=105) samanstóð af EMEND mixtúruðufti, dreifu 3,0 mg/kg (allt að 125 mg) til inntöku á 1. degi og 2,0 mg/kg (allt að 80 mg) til inntöku á 2. og 3. degi í samsettri meðferð með ondansetróni á 1. degi. Samanburðarmeðferðin hjá unglingum 12 ára til og með 17 ára (n=48) og börnum 6 mánaða til yngri en 12 ára (n=102) samanstóð af lyfleysu í stað aprepitants á 1., 2. og 3. degi í samsettri meðferð með ondansetróni á 1. degi. EMEND var gefið 1 klst. fyrir krabbameinslyfjameðferð og lyfleysa og ondansetrón 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð. Gjöf dexametasóns í bláæð var leyfð sem hluti af uppsölustillandi meðferð hjá börnum í báðum aldurshópnum samkvæmt ákvörðun læknisins. Nauðsynlegt var að minnka skammta dexametasóns (50 %) hjá börnum sem fengu aprepitant. Ekki þurfti að minnka skammta hjá börnum sem fengu samanburðarmeðferðina. 29 % barnanna sem fékk aprepitant og 28 % barnanna í samanburðarhópnum fékk dexametasón sem hluta af meðferð í 1. meðferðarlotu.

Uppsölustillandi áhrif EMEND voru metin yfir 5 daga (120 klst.) eftir að krabbameinslyfjameðferð hófst á 1. degi. Aðalendapunktur var algjör svörun í seinni fasanum (25 til 120 klst. frá upphafi krabbameinslyfjameðferðar) í 1. meðferðarlotu. Samantekt á niðurstöðum lykilrannsóknarinnar er í töflu 4.

Tafla 4

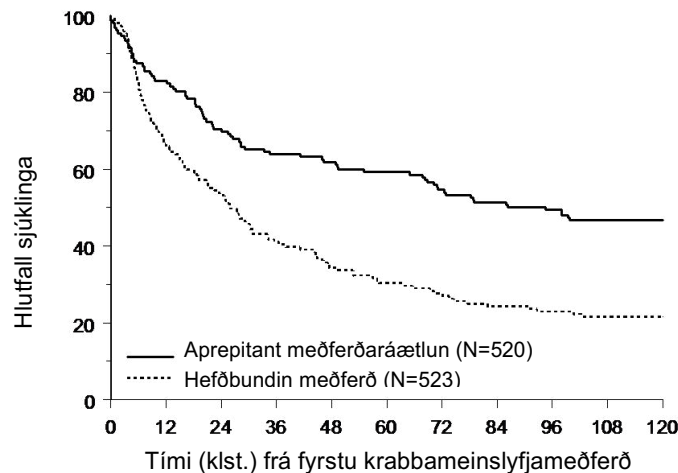
Fjöldi (%) barna með algjöra svörun og engin uppköst eftir meðferðarhóp og fasa – 1. meðferðarlota (þau sem til stóð að meðhöndla)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Aprepitant meðferð<br>n/m (%) | Samanburðarmeðferð<br>n/m (%) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>AÐALENDAPUNKTUR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                               |                               |
| Algjör svörun* – Seinni fasi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 77/152 (50,7) <sup>†</sup>    | 39/150 (26,0)                 |
| <b>AÐRIR FYRIRFRAMSKILGREINDIR ENDAPUNKTAR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                               |                               |
| Algjör svörun* – Bráðafasi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 101/152 (66,4) <sup>‡</sup>   | 78/150 (52,0)                 |
| Algjör svörun* – Allt tímabilið                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 61/152 (40,1) <sup>†</sup>    | 30/150 (20,0)                 |
| Engin uppköst§ – Allt tímabilið                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 71/152 (46,7) <sup>†</sup>    | 32/150 (21,3)                 |
| <p>* Algjör svörun = Engin uppköst, sjúklingur kúgaðist ekki og engin þörf var á öðru uppsölustillandi lyfi.</p> <p><sup>†</sup>p &lt; 0,01 miðað við samanburðarmeðferð.</p> <p><sup>‡</sup>p &lt; 0,05 miðað við samanburðarmeðferð.</p> <p>§ Engin uppköst = Engin uppköst og sjúklingur kúgaðist ekki.</p> <p>n/m = Fjöldi sjúklinga með þá svörun sem óskað var eftir/fjöldi sjúklinga sem tímabilið nær yfir.</p> <p>Bráðafasi: 0 til 24 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar.</p> <p>Seinni fasi: 25 til 120 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar.</p> <p>Allt tímabilið: 0 til 120 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar.</p> |                               |                               |

Áætlaður tími fram að fyrstu uppköstum eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar var lengri eftir aprepitant meðferð (áætlaður miðgildistími fram að fyrstu uppköstum var 94,5 klst.) miðað við samanburðarhópinn (áætlaður miðgildistími fram að fyrstu uppköstum var 26,0 klst.) eins og sýnt er Kaplan-Meier línuritunum á mynd 2.

## Mynd 2

Tími fram að fyrstu uppköstum eftir byrjun krabbameinslyfjameðferðar hjá börnum á öllu tímabilinu-1. meðferðarlota (þau sem til stóð að meðhöndla)



Greining á verkun hjá undirhópum í 1. meðferðarlotu sýndi án tillits til aldurs, kyns, gjafar á dexamethasóni í forvarnarskygni gegn uppköstum og hversu uppsöluhvetjandi krabbameinslyfjameðferðin er, þá veitti aprepitant meðferðin betri stjórn en samanburðarmeðferðin með tilliti til endapunkts algjörar svörunar.

## 5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf aprepitants eru ekki línuleg. Bæði úthreinsun og aðgengi minnka með hækkandi skömmtum.

### Frásög

Meðal aðgengi aprepitants eftir inntöku er 67% fyrir 80 mg hylkið og 59% fyrir 125 mg hylkið. Hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) aprepitants í blóði kom fram eftir um það bil 4 klst. ( $t_{max}$ ). Inntaka hylkisins með u.þ.b. 800 kkal. hefðbundnum morgunverði leiddi til allt að 40% aukningar á AUC fyrir aprepitant. Þessi aukning er ekki talin hafa klíniska þýðingu.

Lyfjahlvörf aprepitants eru ekki línuleg á ráðlögðu skammtabili. Í heilbrigðu ungu fullorðnu fólki, er aukningin á  $AUC_{0-\infty}$  26% meiri en hlutfallsleg aukning í skammtastærð á milli einstakra 80 mg og 125 mg skammta sem gefnir eru eftir máltíð.

Eftir inntöku á stökum 125 mg skammti af EMEND á degi 1 og 80 mg skammti einu sinni á dag á degi 2 og 3, var  $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$  (meðaltal + staðalfrávik) annars vegar um það bil  $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g} \cdot \text{klst}/\text{ml}$  á degi 1 og hins vegar  $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g} \cdot \text{klst}/\text{ml}$  á degi 3.  $C_{max}$  annars vegar  $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$  og hins vegar  $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Dreifing

Aprepitant binst próteinum í verulegum mæli, 97% að meðaltali. Áætlað dreifingarrúmmál við stöðugt ástand ( $V_{dss}$ ) er að meðaltali um það bil 66 l hjá mönnum.

### Umbrot

Aprepitant umbrottnar að verulegu leyti. Hjá heilbrigðum ungum fullorðnum einstaklingum má rekja um 19% af geislavirkninni í blóði á 72 klst. tímabili eftir gjöf eins 100 mg skammts af [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, aprepitant forlyfi í bláæð, sem bendir til þess að magn umbrotsefna í blóði sé umtalsvert. Tólf umbrotsefni aprepitants hafa greinst í blóði manna. Umbrot aprepitants fer að verulegu leyti fram með oxun morfólínhringsins og hliðarkeðja hans og umbrotsefnin sem myndast reyndust aðeins lítillega virk. *In vitro* rannsóknir með notkun lifrarmíkrosóma úr mönnum benda til að aprepitant umbroti aðalega fyrir áhrif CYP3A4, að óverulegu leyti fyrir áhrif CYP1A2 og CYP2C19.

### Brotthvarf

Aprepitant skilst ekki út óbreytt með þvagi. Umbrotsefni eru skilin út með þvagi og með galli í hægðum. Eftir stakan 100 mg skammt af [ $^{14}\text{C}$ ]- fosaprepitanti, aprepitant forlyfi í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum, fannst 57% geislavirkninnar í þvagi og 45% í hægðum.

Úthreinsun aprepitants úr blóði er skammtaháð, minnkar með hækkandi skömmtum og er á bilinu 60-72 ml/mín fyrir skammta á ráðlögðu bili. Lokahelmingunartími var u.þ.b. 9-13 klst.

### Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

*Aldraðir:* Eftir inntöku á stökum 125 mg skammti af aprepitanti á degi 1 og 80 mg einu sinni á dag á dögum 2 til 5, var  $\text{AUC}_{0-24 \text{ klst.}}$  fyrir aprepitant 21% hærra á degi 1 og 36% hærra á degi 5 hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára) en hjá yngri fullorðnum.  $C_{\text{max}}$  var 10% hærra á degi 1 og 24% hærra á degi 5 hjá öldruðum en ungum fullorðnum. Þessi munur er ekki talinn klínískt mikilvægur. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun fyrir EMEND hjá öldruðum sjúklingum.

*Kyn:* Eftir inntöku á einum 125 mg skammti af aprepitanti var  $C_{\text{max}}$  fyrir aprepitant 16% hærra hjá konum en körlum. Helmingunartími aprepitants er 25% styttri hjá konum en körlum og  $t_{\text{max}}$  kemur fram á svipuðum tíma. Þessi mismunur er ekki talinn hafa klíníska þýðingu. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun fyrir EMEND m.t.t. kynferðis.

*Skert lifrarstarfsemi:* Væg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) hefur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf aprepitants. Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að draga ályktanir varðandi áhrif miðlungs mikillar skerðingar á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) á lyfjahlvörf aprepitants út frá fyrirliggjandi upplýsingum. Engin klínísk eða lyfjahlvarfafræðileg gögn eru til fyrir sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

*Skert nýrnastarfsemi:* Stakur 240 mg skammtur af aprepitanti var gefinn sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/mín}$ ) og sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á blóðskilun að halda.

Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi var  $\text{AUC}_{0-\infty}$  fyrir heildar aprepitant (óbundið og próteinbundið) 21% lægra og  $C_{\text{max}}$  32% lægra en hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem gengust undir blóðskilun, lækkaði  $\text{AUC}_{0-\infty}$  fyrir heildar aprepitant um 42% og  $C_{\text{max}}$  lækkaði um 32%. Vegna lítilsháttar minnkunar á próteinbindingu aprepitants hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm varð AUC fyrir lyfjafræðilega virkt, óbundið lyfið, ekki fyrir verulegum áhrifum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Blóðskilun framkvæmd 4 eða 48 klst. eftir skömmtun hafði engin marktæk áhrif á lyfjahlvörf aprepitants; minna en 0,2% af skammtinum fannst í skilvökvanum.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir EMEND hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir blóðskilun.

*Börn:* Sem hluti af þriggja daga meðferðaráætlun með aprepitant hylkjum (125/80/80-mg) hjá sjúklingum á unglingsaldri (12 ára til og með 17 ára) fékkst  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  sem var hærra en  $17 \mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$  á 1. degi og þéttni ( $C_{\text{min}}$ ) í lok 2. og 3. dags sem var hærri en  $0,4 \mu\text{g}/\text{ml}$  hjá meirihluta sjúklinga. Miðgildi hámarksplasmaþéttni ( $C_{\text{max}}$ ) var u.þ.b.  $1,3 \mu\text{g}/\text{ml}$  á 1. degi sem var náð á u.þ.b. 4 klst. Sem hluti af þriggja daga meðferðaráætlun með mixtúrdufti, dreifu ( $3/2/2\text{-mg}/\text{kg}$ ) hjá sjúklingum 6 mánaða til yngri en 12 ára fékkst  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  sem var hærra en  $17 \mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$  á 1. degi og þéttni ( $C_{\text{min}}$ ) í lok 2. og 3. dags sem var hærri en  $0,1 \mu\text{g}/\text{ml}$  hjá meirihluta sjúklinga. Miðgildi hámarksplasmaþéttni ( $C_{\text{max}}$ ) var u.þ.b.  $1,2 \mu\text{g}/\text{ml}$  á 1. degi sem var náð á milli 5 og 7 klst.

Greining á lyfjahlvörfum aprepitants hjá börnum (6 mánaða til og með 17 ára) bendir til að kyn og kynþáttur hafi enga klíníska þýðingu á lyfjahlvörf aprepitants.

### Samband þéttni og virkni:

Með notkun mjög sértæks  $NK_1$ -viðtaka sporefnis (tracer), hafa jáeindaskanna rannsóknir (PET, Positron emission tomography) á heilbrigðum ungum mönnum sýnt fram á að aprepitant flyst inn í heilann og binst  $NK_1$  viðtaka í umfangi sem er háð skömmtum og þéttni í blóði. Gert er ráð fyrir að þéttni aprepitants í blóði sem fæst með 3 daga meðferðaráætlun EMEND hjá fullorðnum leiði til meira en 95% bindingar  $NK_1$  viðtaka í heila.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðæfni, krabbameinsvaldandi áhrifum, eiturverkunum á æxlun og þroska. Hins vegar ætti að hafa í huga að útsetning (exposure) nagdýranna var svipuð eða lægri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta (í 125 mg/80 mg meðferð). Sérstaklega skal nefna að þrátt fyrir að engar aukaverkanir hafi komið fram í tímgunarrannsóknum við útsetningu sem menn verða fyrir, er útsetning dýranna ekki nægileg til að unnt sé að meta áhættu fyrir menn með viðunandi hætti.

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum meðhöndluðum frá 10. degi til 63. dags eftir got olli aprepitant því að fæðingarvegur opnaðist of snemma hjá kvenrottum frá 250 mg/kg tvisvar á dag og seinkuðum aðskilnaði forhúðar hjá karlrottum frá 10 mg/kg tvisvar á dag. Engin mörk voru varðandi útsetningu sem skipti máli klínískt. Engin meðferðartengd áhrif voru á þörun, frjósemi eða lifun fósturvísis/fósturs og engar meinafræðilegar breytingar á æxlunarfæri. Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum hundum meðhöndluðum frá 14. degi til 42. dags eftir fgot kom minnkuð þyngd eistna og minni Leydig frumur fram hjá karldýrum eftir 6 mg/kg/sólarhring og aukin þyngd legs, ofvöxtur legs og legháls og bjúgur í vefjum fæðingarvegar sást hjá kvendýrum eftir 4 mg/kg/sólarhring. Engin mörk voru varðandi útsetningu aprepitants sem skipti máli klínískt. Með hliðsjón af ráðlögðum skömmtum við skammtímameðferð er ólíklegt að þessar niðurstöður hafi klíníska þýðingu.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Súkrósi

Örkristallaður sellulósi (E 460)

Hýdroxýpróyl sellulósi (E 463)

Natríumlárílsúlfat

#### Í hylkinu sjálfu (125 mg)

Gelatín

Títantvíoxíð (E 171)

Rautt járnnoxíð (E 172)

Gult járnnoxíð (E 172)

#### Í hylkinu sjálfu (80 mg)

Gelatín

Títantvíoxíð (E 171)

#### Prentblek

Gljálakk

Kalíumhýdroxíð

Svart járnnoxíð (E 172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymslupól**

4 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Fáanlegar eru mismunandi stærðir pakkninga með mismunandi styrkleika.

Álpynnupakkning sem inniheldur eitt 80 mg hylki.

Álpynnupakkning sem inniheldur tvö 80 mg hylki.

5 álpynnupakkningar sem hver inniheldur eitt 80 mg hylki.

Álpynnupakkning sem inniheldur eitt 125 mg hylki.

5 álpynnupakkningar sem hver inniheldur eitt 125 mg hylki.

Álpynnupakkning sem inniheldur eitt 125 mg hylki og tvö 80 mg hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. nóvember 2003.

Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. september 2008.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. HEITI LYFS

EMEND 125 mg mixtúrduft, dreifa

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur 125 mg aprepitant. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af mixtúru, dreifu 25 mg aprepitant.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur u.þ.b. 125 mg súkrósa og 468,7 mg laktósa (vatnsfrír).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Mixtúrduft, dreifa.

Bleikt/fölbleikt duft.

## 4. LYFJAFORM

### 4.1 Ábendingar

Til að fyrirbyggja ógleði og uppköst í tengslum við krabbameinslyfjameðferð sem er afar og miðlungs uppsöluvaldandi hjá börnum, smábörnum og ungbörnum frá 6 mánaða til yngri en 12 ára.

EMEND mixtúrduft, dreifa er gefið sem hluti af samsettri meðferð (sjá kafla 4.2).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis heilbrigðisstarfsfólk á að útbúa og mæla skammta mixtúru, dreifunnar.

#### Skammtar

##### Börn

*Ungbörn, smábörn og börn (6 mánaða til yngri en 12 ára og ekki undir 6 kg)*

EMEND er gefið í 3 daga sem hluti meðferðar sem felur í sér barkstera og 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokka. Ráðlagður skammtur af EMEND mixtúrdufti, dreifu byggist á þyngd eins og tilgreint er í töflunni hér á eftir. EMEND er gefið með inntöku 1 klst. fyrir krabbameinslyfjameðferð á 1., 2. og 3. degi. Ef krabbameinslyf er ekki gefið á 2. og 3. degi, á að gefa EMEND að morgni. Sjá samantekt á eiginleikum (SmPC) viðeigandi 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokka fyrir upplýsingar um skömmtun. Ef barksteri t.d. dexametasón er gefinn samhliða EMEND á skammtur barksterans að vera 50 % af venjulegum skammti (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Ráðlagður skammtur af EMEND mixtúru, dreifu hjá börnum 6 mánaða til yngri en 12 ára

|                                          | Dagur 1                                          | Dagur 2                                         | Dagur 3                                         |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| EMEND mixtúra,<br>dreifa<br><br>25 mg/ml | 3 mg/kg til inntöku<br>Hámarksskammtur<br>125 mg | 2 mg/kg til inntöku<br>Hámarksskammtur<br>80 mg | 2 mg/kg til inntöku<br>Hámarksskammtur<br>80 mg |

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun 125 mg mixtúrdufts, dreifu hjá börnum 12 ára og eldri. Fyrir unglunga 12-17 ára er EMEND fánlegt sem hylki sem innihalda 80 mg eða 125 mg af aprepitanti.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun EMEND mixtúrdufts, dreifu hjá börnum yngri en 6 mánaða eða sem eru undir 6 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Almenn

Takmarkaðar upplýsingar eru til um virkni lyfsins með öðrum barksterum og 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokkum. Sjá kafla 4.5 varðandi nánari upplýsingar um gjöf samhliða barksterum. Sjá SmPC fyrir þá 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokka sem notaðir eru samhliða.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Kyn*

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kyni (sjá kafla 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir blóðskilun (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með lítilsháttar skerta lifrastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar eru til varðandi sjúklinga með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi og engar upplýsingar til varðandi sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun aprepitants hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### Lyfjagjöf

Mixtúruna, dreifuna má taka með mat eða án.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og gjöf dreifunnar.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má gefa lyfið samhliða pímozíði, terfenadíni, astemízóli eða cisapríði. (sjá kafla 4.5).

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Sjúklingar með miðlungi alvarlega eða alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi og engar um sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi. EMEND ætti því að nota með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

#### CYP3A4 milliverkanir

EMEND ætti að nota með varúð hjá sjúklingum sem fá samhliða virk efni til inntöku, sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og eru með þröngan lækningalegan stuðul, eins og cíklósporín, takrólímus, sírólímus, everólímus, alfentaníl, ergotalkalóíð afleiður, fentanýl og kínidín (sjá kafla 4.5). Að auki skal gæta sérstakrar varúðar við samhliða notkun írinótekans þar sem hún gæti leitt til aukinnar eiturvirkni.

#### Notkun samhliða warfaríni (CYP2C9 hvarfefni)

Hjá sjúklingum á langvarandi warfarínmeðferð ætti að fylgjast náið með INR (International Normalized Ratio) meðan á EMEND meðferð stendur og í 14 daga eftir hverja 3 daga meðferð með EMEND (sjá kafla 4.5).

#### Notkun samhliða hormónagetnaðarvarnarlyfjum

Verkun getnaðarvarnarlyfja sem innihalda hormón getur minnkað meðan á töku EMEND stendur og í 28 daga eftir inntöku. Nota skal aðrar viðbótargetnaðarvarnir án hormóna meðan á meðferð með EMEND stendur og í 2 mánuði eftir síðasta EMEND skammt (sjá kafla 4.5).

#### Hjálparefni

EMEND mixtúruduft, dreifa inniheldur súkrósa og laktósa. Sjúklingar með arfgengt frúktósa- eða galaktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog, algjöran laktasaskort eða súkrósa-ísómaltasaþurrð, sem er mjög sjaldgæft skulu ekki taka lyfið.

#### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Aprepitant (125 mg/80 mg) er hvarfefni, meðalsterkur hemill, og örvi CYP3A4. Aprepitant örvar einnig CYP2C9. Meðan á meðferð með EMEND stendur, bælist CYP3A4. Eftir lok meðferðar veldur EMEND skammvinnri, vægri vakningu á CYP2C9, CYP3A4 og glúkúröntengingu. Ekki virðist sem aprepitant milliverki við P-glýkóprótein flutningskerfið eins og engar milliverkanir á milli aprepitant og digoxíns gefur til kynna.

#### Áhrif aprepitants á lyfjahvörf annarra virkra efna

##### CYP3A4 hömlun

Sem meðalsterkur CYP3A4 hemill, getur aprepitant (125 mg/80 mg) aukið blóðþéttni virkra efna sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4. Heildar útsetning fyrir CYP3A4 hvarfefnum sem tekin eru inn getur allt að því þrefaldast meðan á 3 daga meðferðinni með EMEND stendur; áhrif aprepitants á blóðþéttni CYP3A4 hvarfefna sem gefin eru í bláæð eru talin vera minni. EMEND má ekki að nota samhliða pímozíði, terfenadíni, astemízóli, eða cisapríði (sjá kafla 4.3). Hömlun aprepitants á CYP3A4 gæti valdið aukinni þéttni þessara virku efna í plasma og hugsanlega valdið alvarlegum eða lífshættulegum viðbrögðum. Gæta þarf varúðar þegar EMEND er gefið samhliða virkum efnum til inntöku sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og eru með þröngan lækningalegan stuðul, eins og cíklósporín, tacrólímus, sírólímus, everólímus, alfentaníl, díergótamín, ergótamín, fentanýl og kínidín (sjá kafla 4.4).

#### *Barksterar*

Dexametasón: Venjulegan skammt dexametasóns til inntöku ætti að minnka um um það bil 50% þegar lyfið er gefið samhliða EMEND (125 mg/80 mg meðferð). Skammtarnir sem notaðir voru af dexametasóni í klínískum rannsóknum á ógleði og uppköstum vegna krabbameinslyfjameðferðar, voru valdir með hliðsjón af milliverkunum (sjá kafla 4.2). Þegar 125 mg skammtur af EMEND var gefinn ásamt 20 mg af dexametasóni á 1. degi meðferðar og 80 mg skammtur af EMEND ásamt 8 mg af dexametasóni til inntöku á degi 2-5, varð 2,2-föld aukning á AUC fyrir dexametasón, CYP3A4 hvarfefni, á degi 1 og 5.

Metýlprednisólón: Minnka skal venjulegan metýlprednisólónskammt til inngjafar í æð um um það bil 25% og venjulega skammta metýlprednisólóns til inntöku um um það bil 50% þegar lyfið er gefið samhliða EMEND (125 mg/80 mg meðferð). Þegar 125 mg skammtur af EMEND var gefinn á 1. degi meðferðar og 80 mg/dag á degi 2 og 3, varð 1,3-föld aukning á AUC fyrir metýlprednisólón, CYP3A4 hvarfefni, á degi 1 og 2,5-föld aukning á degi 3 við samhliða gjöf metýlprednisólóns, 125 mg í æð á degi 1 og 40 mg til inntöku á degi 2 og 3.

Meðan á samfelldri meðferð með metýlprednisólóni stendur, getur dregið úr AUC metýlprednisólóns seinna en ella, innan 2 vikna frá fyrsta EMEND skammti, vegna örvandi áhrifa aprepitant á CYP3A4. Búast má við að áhrifin séu meira áberandi hafi metýlprednisólónið verið gefið til inntöku.

### *Krabbameinslyf*

EMEND hafði ekki áhrif á lyfjahvörf dócetaxels sem gefið var í æð á degi 1 í lyfjahvarfarannsóknunum, og heldur ekki á lyfjahvörf vínorelbíns sem gefið var í æð á degi 1 eða á degi 8, þegar 125 mg EMEND var gefið á degi 1 og 80 mg EMEND á degi 2 og 3. Áhrif EMEND á lyfjahvörf CYP3A4 ensímhvarfefna til inntöku eru meiri en áhrif EMEND á lyfjahvörf CYP3A4 ensímhvarfefna til notkunar í æð. Því er ekki hægt að útiloka að milliverkun geti orðið milli EMEND og krabbameinslyfja til inntöku, sem umbrotna aðallega eða að hluta til fyrir tilstilli CYP3A4: (t.d. etópósíð, vínorelbín). Ráðlagt er að fara með gát og fylgjast sérstaklega vel með sjúklingum sem fá lyf sem umbrotna aðallega eða að hluta til fyrir tilstilli CYP3A4 (sjá kafla 4.4). Við samhliða gjöf aprepitants og ífosfamíðs eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá eiturverkunum á taugar, sem er hugsanleg aukaverkun ífosfamíðs.

### *Ónæmisbælandi lyf*

Á meðan þriggja daga meðferðaráætluninni við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfja stendur, er gert ráð fyrir skammvinnri miðlungs hækkun og síðan vægri lækkun á útsetningu fyrir ónæmisbælandi lyfjum, sem brotin eru niður af CYP3A4 (t.d. kílósporín, takrólímús, everólímús og sírólímús). Þegar tekið er tillit til stutts meðferðartíma þriggja daga meðferðar og takmarkaðra tímaháðra breytinga á útsetningu, er ekki mælt með skammtalækkun ónæmisbælandi lyfja á þeim þrem dögum sem samhliða lyfjagjöf með EMEND á sér stað.

### *Míðazólám*

Hafa ætti í huga möguleg áhrif aukinnar þétni míðazólams í blóði, eða annarra benzódíazepína sem umbrotin eru fyrir tilstilli CYP3A4 (alprazólám, tríazólám), þegar þessi lyf eru gefin samhliða EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND jók AUC fyrir míðazólám, næms CYP3A4 hvarfefnis, 2,3 sinnum á degi 1 og 3,3 sinnum á degi 5, þegar stakir 2 mg skammtar af míðazólami til inntöku voru gefnir á 1. og 5. degi meðferðaráætlunar með 125 mg skammti af EMEND á degi 1 og 80 mg/dag af EMEND á degi 2 til 5.

Í annarri rannsókn á míðazólami gefnu í æð, var 125 mg skammtur af EMEND gefinn á degi 1 og 80 mg/dag á degi 2 og 3 og 2 mg skammtur af míðazólami í bláæð áður en 3 daga meðferðaráætlunin með EMEND hófst og á degi 4, 8 og 15. EMEND jók AUC fyrir míðazólám um 25% á degi 4 og minnkaði AUC fyrir míðazólám um 19% á degi 8 og 4% á degi 15. Þessi áhrif voru ekki talin hafa klínísku þýðingu.

Í þriðju rannsókninni, á gjöf míðazólams í æð og míðazólami til inntöku, var EMEND gjöf þannig háttað að 125 mg voru gefin á 1. degi og 80 mg/dag á degi 2 og 3, ásamt 32 mg af ondansetróni á 1. degi, og 12 mg af dexametasóni á 1. degi og 8 mg á degi 2 til 4. Þessi samsetning (þ.e. EMEND, ondansetrón og dexametasón) minnkaði AUC míðazólams til inntöku um 16% á 6. degi, 9% á 8. degi, 7% á 15. degi og 17% á degi 22. Þessi áhrif voru ekki talin hafa klínísku þýðingu.

Viðbóttarrannsókn var gerð með míðazólami í bláæð og EMEND. Gefin voru 2 mg af míðazólami í æð 1 klukkustund eftir inntöku á einum 125 mg EMEND skammti. Plasma AUC míðazólams jókst 1,5 sinnum. Þessi áhrif voru ekki talin hafa klínískt mikilvægi.

### *Örvun*

Sem vægur örvi á CYP2C9, CYP3A4 og glúkúróntengingu, getur aprepitant dregið úr plasmabéttni þeirra hvarfefna sem eytt er eftir þessum leiðum innan tveggja vikna eftir að meðferð er hafin. Þessi áhrif gætu fyrst komið í ljós eftir að þriggja daga meðferð með EMEND lýkur. Fyrir hvarfefni CYP2C9 og CYP3A4 gildir að örvunaráhrifin eru skammvinn og hámarksáhrifum er náð 3 til 5 dögum eftir að 3 daga meðferð með EMEND lýkur. Áhrifin eru viðvarandi í nokkra daga, og eftir það dregur hægt úr þeim og þau hætta að skipta máli klínískt tveimur vikum eftir lok EMEND meðferðar. Væg örvun á glúkúróntengingu sést einnig við inntöku 80 mg aprepitants í 7 daga. Ekki eru til upplýsingar um áhrif á CYP2C8 og CYP2C19. Gæta skal varúðar þegar warfarín, acenókúmaról, tolbutamíð, fenýtóín eða önnur virk efni sem vitað er að umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 eru gefin á þessu tímabili.

### *Warfarín*

Hjá sjúklingum á langvarandi warfarínmeðferð ætti að fylgjast nákvæmlega með prótrombín tíma (INR) meðan á meðferð með EMEND stendur og í 2 vikur eftir hverja þriggja daga meðferð með EMEND við ógleði og uppköstum vegna krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 4.4). Þegar stakur 125 mg skammtur af EMEND var gefinn heilbrigðum einstaklingum í jafnvægi á langvarandi warfarínmeðferð, á degi 1 og 80 mg/dag á degi 2 og 3 hafði EMEND engin áhrif á AUC fyrir R(+) eða S(-) warfarín í blóði á degi 3, hins vegar varð 34% lækkun á lágmarkspéttni S(-) warfaríns (CYP2C9-hvarfefni) um 34% ásamt 14% lækkun á INR 5 dögum eftir að inntöku EMEND lauk.

### *Tolbútamíð*

Þegar 125 mg skammtur af EMEND var gefinn á degi 1 og 80 mg/dag á degi 2 og 3, minnkaði AUC fyrir tolbutamíð (CYP2C9 hvarfefni) um 23% á degi 4, 28% á degi 8 og 15% á degi 15 þegar stakur 500 mg skammtur af tolbutamíði til inntöku var gefinn áður en þriggja daga meðferð með EMEND hófst og á degi 4, 8 og 15.

### *Hormónagetnaðarvarnarlyf*

Verkun hormónagetnaðarvarnarlyfja getur minnkað við inntöku EMEND og í allt að 28 daga eftir notkun EMEND. Því þarf að nota aðrar viðbótargetnaðarvarnir án hormóna meðan á meðferð með EMEND stendur og í 2 mánuði eftir töku síðasta skammts af EMEND.

Í klínískri rannsókn voru einstakir skammtar af getnaðarvarnarlyfi til inntöku sem innihélt etínýlestradíól og noretíndrón notaðir frá degi 1 til 21 samhliða EMEND, gefnu eftir meðferðaráætluninni 125 mg á degi 8 og 80 mg/dag á degi 9 og 10 með ondansetróni 32 mg í bláæð á degi 8 og dexametasóni til inntöku gefið sem 12 mg á degi 8 og 8 mg/dag á degi 9, 10 og 11. Á degi 9 til og með degi 21 í þessari rannsókn, minnkaði lægsta þéttni etínýlestradíóls allt að 64% og lægsta þéttni noretíndróns minnkaði allt að 60%.

### *5-HT<sub>3</sub> viðtakablokkar*

Í klínískri rannsókn á milliverkunum, reyndist aprepitant ekki hafa klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ondansetróns, granisetróns, eða hýdródólasetróns (virks myndefnis dólasetróns).

### Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf aprepitants

Gæta skal varúðar við samhliða notkun EMEND og virkra efna sem hindra virkni CYP3A4 (t.d. ketókónazól, itrakónazól, vorikónazól, posakónazól, klarítrómýcín, telítrómýcín, nefazódón og próteasahemlar) þar sem gera má ráð fyrir að slík notkun auki margfalt þéttni aprepitants í plasma (sjá kafla 4.4).

Forðast skal samhliða notkun EMEND og virkra efna sem auka verulega virkni CYP3A4 (t.d. rífampisín, fenýtóín, karbamazepín, fenóbarbital) þar sem slík notkun veldur minni þéttni aprepitants í blóði sem getur leitt til minni virkni EMEND. Ekki er mælt með samhliða gjöf EMEND og náttúrulyfja sem innihalda Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

### *Ketókónazól*

Þegar stakur 125 mg skammtur af aprepitanti var gefinn á degi 5 í 10 daga meðferð, með 400 mg/dag af ketókónazóli, öflugum CYP3A4 hemli, fimmfaldaðist AUC fyrir aprepitant og meðal lokahelmingunartími aprepitants u.þ.b. þrefaldaðist.

### *Rífampisín*

Þegar stakur 375 mg skammtur af aprepitanti var gefinn á degi 9 í 14 daga meðferðaráætlun, með 600 mg/dag af rífampisíni, öflugum CYP3A4 örva varð 91% minnkun á AUC fyrir aprepitant og meðal lokahelmingunartíminn styttest um 68%.

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Verkun hormónagetnaðarvarna getur minnkað við gjöf og í 28 daga eftir gjöf EMEND. Nota á aðrar viðbótargetnaðarvarnir án hormóna meðan á meðferð með EMEND stendur og í 2 mánuði eftir að síðasti skammtur af EMEND var tekinn (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### Meðganga

Engar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um útsetningu fyrir aprepitanti á meðgöngu. Hættan á eiturverkunum á æxlun af völdum aprepitants hefur ekki verið skilgreind að fullu þar sem að í dýrarannsóknnum var ekki hægt að ná hærri útsetningu fyrir lyfinu en átti sér stað við meðferð hjá mönnum af 125 mg/80 mg skammti. Þessar rannsóknir bentu hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroskun fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska nýbura (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhrif breytinga á neurokínín stýringu á æxlun er ekki þekkt. EMEND á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

### Brjóstagjöf

Aprepitant skilst út í mjólk hjá rottum. Það er ekki vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk hjá konum; því er brjóstagjöf ekki ráðlögð meðan á meðferð með EMEND stendur.

### Frjósemi

Möguleg áhrif aprepitants á frjósemi hafa ekki verið skilgreind að fullu þar sem að í dýrarannsóknnum var ekki hægt að ná hærri útsetningu fyrir lyfinu en átti sér stað við meðferð hjá mönnum. Þessar rannsóknir á frjósemi bentu hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á mökunarhegðun, frjósemi, þroska fósturvísis/fósturs né fjölda og hreyfanleika sæðisfrumna (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

EMEND getur haft lítil áhrif á hæfni til hjóleiða og notkunar véla. Sundl og þreyta geta komið fram eftir gjöf EMEND (sjá kafla 4.8).

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Öryggi notkunar aprepitants var metið hjá um það bil 6.500 fullorðnum í meira en 50 rannsóknum og 184 börnum og unglingum í 2 klínískum lykilrannsóknum með börnum.

Algengustu aukaverkanirnar sem komu oftast fyrir hjá fullorðnum sem voru í meðferð skv. aprepitant meðferðaráætluninni, en hjá sjúklingum í hefðbundinni meðferð með afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum, voru: Hiksti (4,6% á móti 2,9%), hækkuð alanín amínótransferasa (ALT) gildi (2,8% á móti 1,1%), meltingartruflanir (2,6% á móti 2,0%), hægðatregða (2,4% á móti 2,0%), höfuðverkur (2,0% á móti 1,8%) og minnkuð matarlyst (2,0% á móti 0,5%). Algengasta aukaverkunin sem kom oftast fyrir hjá sjúklingum sem voru í meðferð skv. aprepitant meðferðaráætluninni, en hjá sjúklingum í hefðbundinni meðferð með miðlungi uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum, var þreyta (1,4% á móti 0,9%).

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var oftast frá hjá börnum sem fengu aprepitant meðferð heldur en hjá þeim sem fengu samanburðarmeðferð meðan á meðferð með uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum stóð voru hiksti (3,3 % á móti 0,0 %) og andlitsroði (1,1 % á móti 0,0 %).

### Tafla yfir aukaverkanir

Í samanlögðum niðurstöðum AUK og MUK rannsókna var tíðni eftirfarandi aukaverkana hærri við meðferð með aprepitanti en við hefðbundna meðferð hjá fullorðnum og börnum sem og við notkun eftir markaðssetningu. Tíðniflokkarnir í töflunni eru byggðir á rannsóknum hjá fullorðnum; tíðni í rannsóknum hjá börnum var svipuð eða lægri, fyrir utan það sem sýnt er í töflunni. Sumar minna algengar aukaverkanir hjá fullorðnum komu ekki fram í rannsóknum hjá börnum.

Skilgreining á tíðniflokkum: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

| Flokkun eftir líffærum                            | Aukaverkanir                                                                                                                     | Tíðni            |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra            | hvítsveppasýking, sýking af völdum stafýlókokka                                                                                  | mjög sjaldgæfar  |
| Blóð og eitlar                                    | daufkyrningafæð með hita, blóðleysi                                                                                              | sjaldgæfar       |
| Ónæmiskerfi                                       | ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðafnæmisviðbrögð                                                                                       | tíðni ekki þekkt |
| Efnaskipti og næring                              | minnkuð matarlyst                                                                                                                | algengar         |
|                                                   | ofþorsti                                                                                                                         | mjög sjaldgæfar  |
| Geðræn vandamál                                   | kvíði                                                                                                                            | sjaldgæfar       |
|                                                   | vistarfirring (disorientation), sæluvíma                                                                                         | mjög sjaldgæfar  |
| Taugakerfi                                        | höfuðverkur                                                                                                                      | algengar         |
|                                                   | sundl, svefndrungi                                                                                                               | sjaldgæfar       |
|                                                   | vitsmunaröskun, svefnhöfgi, truflun á bragðskyni                                                                                 | mjög sjaldgæfar  |
| Augu                                              | tárubólga                                                                                                                        | mjög sjaldgæfar  |
| Eyru og völungarhús                               | eyrnasuð                                                                                                                         | mjög sjaldgæfar  |
| Hjarta                                            | hjartsláttarónot                                                                                                                 | sjaldgæfar       |
|                                                   | hægur hjartsláttur, hjarta- og æðakvillar                                                                                        | mjög sjaldgæfar  |
| Æðar                                              | hitasteypa/andlitsroði                                                                                                           | sjaldgæfar       |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti                 | hiksti                                                                                                                           | algengar         |
|                                                   | verkur í munnkoki, hnerrar, hósti, nefholsleki (postnasal drip), erting í hálsi                                                  | mjög sjaldgæfar  |
| Meltingarfæri                                     | hægðatregða, meltingartruflanir                                                                                                  | algengar         |
|                                                   | ropi, ógleði <sup>†</sup> , uppköst <sup>†</sup> , bakflæðissjúkdómur, kviðverkur, munnþurrkur, vindgangur                       | sjaldgæfar       |
|                                                   | skeifugarnarsár með rofi, munnbólga, þaninn kviður, harðar hægðir, ristilbólga af völdum daufkyrningafæðar (neutropenic colitis) | mjög sjaldgæfar  |
| Húð og undirhúð                                   | útbrot, þrymlabólur                                                                                                              | sjaldgæfar       |
|                                                   | ljósnæmisviðbrögð, ofsvitnun, flasa, húðsár, útbrot sem fylgir kláði, Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardrep í húðþekju          | mjög sjaldgæfar  |
|                                                   | kláði, ofsakláði                                                                                                                 | tíðni ekki þekkt |
| Stoðkerfi og bandvefur                            | vöðvaslappleiki, vöðvakrampar                                                                                                    | mjög sjaldgæfar  |
| Nýru og þvagfæri                                  | þvaglátsregða                                                                                                                    | sjaldgæfar       |
|                                                   | tíð þvaglát                                                                                                                      | mjög sjaldgæfar  |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | þreyta                                                                                                                           | algengar         |
|                                                   | þróttleysi, lasleiki,                                                                                                            | sjaldgæfar       |
|                                                   | þjúgur, óþægindi fyrir brjósti, truflun á göngulagi                                                                              | mjög sjaldgæfar  |
| Rannsóknaniðurstöður                              | hækkuð ALT gildi                                                                                                                 | algengar         |
|                                                   | hækkuð AST gildi, hækkun alkalísks fosfatasa í blóði                                                                             | sjaldgæfar       |
|                                                   | rauð blóðkorn í þvagi, lág natríumgildi í blóði, þyngdartap, fækkun daufkyrninga, glúkósi í þvagi, aukinn þvagútskilnaður        | mjög sjaldgæfar  |

<sup>†</sup>Ógleði og uppköst voru mælikvarðar verkunar fyrstu 5 daga eftir krabbameinslyfjameðferð og voru einungis skráð sem aukaverkanir þar á eftir.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanamynstrin sem komu fram hjá fullorðnum við áframhaldandi meðferð í AUK og MUK rannsóknum, í allt að 6 meðferðarlotur í krabbameinslyfjameðferð, reyndust almennt svipuð því sem kom fram í 1. lotu.

Í klínískri viðbótarrannsókn þar sem gerður var samanburður við virkt lyf hjá 1.169 fullorðnum sjúklingum sem fengu aprepitant og afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð, voru aukaverkanirnar almennt svipaðar þeim sem komu fram í hinum rannsóknunum á afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð með aprepitanti.

#### Rannsóknir á meðferðum vegna ógleði og uppkasta sem eru ekki eftir krabbameinslyfjameðferð (Non-CINV studies)

Að auki komu fram eftirtaldar aukaverkanir hjá fullorðnum sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með stökum skammti af 40 mg aprepitanti við ógleði og uppköstum eftir aðgerðir, oftast en með ondansetróni: Verkur í efri hluta kviðar, óeðlileg garnahljóð, hægðatregða\*, taltruflanir, mæði, snertiskynsminnkun, svefnleysi, ljósopsþrenging, ógleði, skyntruflun, kviðarópægindi, garnastífluvottur (sub-ileus)\*, minnkuð sjónskerpa, hvæsandi öndun.

\*Greint frá þessu hjá sjúklingum sem notuðu stærri skammta af aprepitanti.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmtn**

Eigi ofskömmtn sér stað skal hætta notkun EMEND og beita almennri stuðningsmeðferð og eftirliti. Vegna uppsölustillandi áhrifa aprepitants, er ekki víst að hægt sé að framkalla uppköst með lyfjum.

Ekki er hægt að fjarlægja aprepitant með blóðskilun.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum og lyf við ógleði, ATC flokkur: A04AD12

Aprepitant er sértækur blokki með mikla sækni í „substance P” neurókínín 1 (NK<sub>1</sub>) viðtaka hjá mönnum.

#### Meðferð með aprepitanti í 3 daga hjá fullorðnum

Í tveimur slembiröðuðum tvíblindum rannsóknum sem 1.094 fullorðnir sjúklingar tóku þátt í og voru í krabbameinslyfjameðferð sem cisplatín  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup> var hluti af, var aprepitant í samsettri meðferð ásamt ondansetróni/dexametsóni (sjá kafla 4.2) borið saman við hefðbundna meðferð (lyfleysu og ondansetrón 32 mg í æð á degi 1 og dexametasón 20 mg til inntöku á degi 1 og 8 mg til inntöku tvisvar á dag, daga 2-4). Þó að 32 mg skammtur af ondansetróni í bláæð hafi verið notaður í klínískum rannsóknum er það ekki lengur ráðlagður skammtur. Sjá viðeigandi upplýsingar um skömmtn í upplýsingum um lyfið fyrir þann 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokka sem valinn er.

Við mat á virkni var notaður samsettur mælikvarði: Alger svörun (skilgreind sem engin uppköst og engin notkun neyðarmeðferðar) aðallega meðan á 1. meðferðarlotu stóð. Niðurstöðurnar voru metnar fyrir hvora rannsókn fyrir sig og báðar rannsóknirnar sameinaðar.

Samantekt á helstu niðurstöðum sameiginlegu greiningarinnar er sýnd í töflu 1.

Tafla 1  
Hlutfall fullorðinna sjúklinga með svörun eftir meðferðarhóp og fasa - 1. meðferðarlota  
Afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð

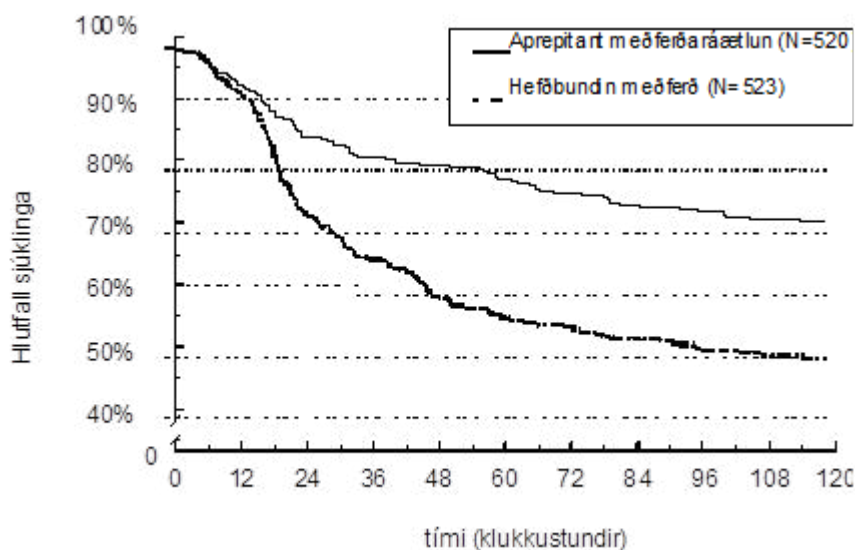
| SAMSETTUR MÆLIKVARÐI                                                                   | Aprepitant<br>meðferðaráætlun<br>(N= 521) <sup>†</sup><br>% | Hefðbundin<br>meðferð<br>(N= 524) <sup>†</sup><br>% | Munur*<br><br>%<br><br>(95% CI) |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| <b>Alger svörun (engin uppköst og engin neyðarmeðferð)</b>                             |                                                             |                                                     |                                 |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 67,7                                                        | 47,8                                                | 19,9                            | (14,0; 25,8) |
| 0-24 klst.                                                                             | 86,0                                                        | 73,2                                                | 12,7                            | (7,9; 17,6)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 71,5                                                        | 51,2                                                | 20,3                            | (14,5; 26,1) |
| <b>EINSTAKAR MÆLINGAR</b>                                                              |                                                             |                                                     |                                 |              |
| <b>Engin uppköst (engin dæmi um uppköst, án tillits til neyðarmeðferðar)</b>           |                                                             |                                                     |                                 |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 71,9                                                        | 49,7                                                | 22,2                            | (16,4; 28,0) |
| 0-24 klst.                                                                             | 86,8                                                        | 74,0                                                | 12,7                            | (8,0; 17,5)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 76,2                                                        | 53,5                                                | 22,6                            | (17,0; 28,2) |
| <b>Engin marktæk ógleði (hámark á sjónrænum skala &lt; 25 mm á kvarðanum 0-100 mm)</b> |                                                             |                                                     |                                 |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 72,1                                                        | 64,9                                                | 7,2                             | (1,6; 12,8)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 74,0                                                        | 66,9                                                | 7,1                             | (1,5; 12,6)  |

\*Öryggismörkin voru reiknuð án aðlögunar að kyni og samhliða krabbameinslyfjameðferð, sem þó var innifalið í frumrannsókninni sem framkvæmd var með áhættuhlutföllum (“odds ratios”) og logistiskum líkönum.

† Niðurstöður frá einum sjúklingi í aprepitant meðferðinni voru einungis frá bráða fasanum (acute phase) og var hann ekki tekinn með í heildargreiningunni eða í greiningu á seinni fasa (delayed phase); niðurstöður annars sjúklings sem var á hefðbundinni meðferð voru einungis frá seinni fasa (delayed phase) og var hann ekki tekinn með í heildargreiningunni eða í greiningu á bráða fasa (acute phase).

Áætlaður tími fram að fyrstu uppköstum í sameiginlegu greiningunni er sýndur í Kaplan-Meier grafi á mynd 1.

Mynd 1  
Hlutfall fullorðinna sjúklinga í meðferð með afar uppsöluvaldandi krabbameinslyfjum, sem varð ekkert óglatt á tímabilinu – 1. meðferðarlota



Tölfræðilega marktækur munur á virkni kom einnig fram í rannsóknunum tveimur hvorri um sig.

Í þessum sömu tveimur klínísku rannsóknum, hélt 851 fullorðinn sjúklingur áfram krabbameinslyfjameðferð, í allt að 5 lotur í til viðbótar. Virkni aprepitant meðferðarinnar virtist haldast allar meðferðarloturnar.

Í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn á alls 866 fullorðnum sjúklingum (864 konum, 2 körlum) er fengu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt cýklófosfamíð 750-1.500 mg/m<sup>2</sup>, eða cýklófosfamíð 500-1.500 mg/m<sup>2</sup> og doxórubicín ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) eða epirubicín ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), var aprepitant með ondansetrón/dexametasón meðferð (sjá kafla 4.2) borið saman við hefðbundna meðferð (lyfleysu og ondansetrón (8 mg) til inntöku (tvisvar á degi 1, og á 12 klukkustunda fresti á degi 2 og 3) að viðbættu dexametasóni (20 mg) til inntöku á degi 1).

Áhrifavirkni var byggð á mati á samverkandi þáttum: Alger svörun (skilgreining: engin uppköst og engin þörf á neyðarmeðferð) einkum meðan á 1. meðferðarlotu stóð.

Yfirlit mikilvægustu niðurstaðna rannsóknarinnar er sýnt í töflu 2.

Tafla 2  
Hlutfall fullorðinna sjúklinga með svörun eftir meðferðarhóp og fasa - 1. meðferðarlota  
Miðlungi uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð

| SAMSETTUR MÆLIKVARÐI                                                                   | Aprepitant<br>meðferðar-<br>áætlun<br>(N= 433) †<br>% | Hefðbundin<br>meðferð<br>(N= 424)<br>% | Munur*<br>%<br>(95% CI) |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|--------------|
| <b>Alger svörun (engin uppköst og engin neyðarmeðferð)</b>                             |                                                       |                                        |                         |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 50,8                                                  | 42,5                                   | 8,3                     | (1,6; 15,0)  |
| 0-24 klst.                                                                             | 75,7                                                  | 69,0                                   | 6,7                     | (0,7; 12,7)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 55,4                                                  | 49,1                                   | 6,3                     | (-0,4; 13,0) |
| <b>EINSTAKAR MÆLINGAR</b>                                                              |                                                       |                                        |                         |              |
| <b>Engin uppköst (engin dæmi um uppköst, án tillits til neyðarmeðferðar)</b>           |                                                       |                                        |                         |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 75,7                                                  | 58,7                                   | 17,0                    | (10,8; 23,2) |
| 0-24 klst.                                                                             | 87,5                                                  | 77,3                                   | 10,2                    | (5,1; 15,3)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 80,8                                                  | 69,1                                   | 11,7                    | (5,9; 17,5)  |
| <b>Engin marktæk ógleði (hámark á sjónrænum skala &lt; 25 mm á kvarðanum 0-100 mm)</b> |                                                       |                                        |                         |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 60,9                                                  | 55,7                                   | 5,3                     | (-1,3; 11,9) |
| 0-24 klst.                                                                             | 79,5                                                  | 78,3                                   | 1,3                     | (-4,2; 6,8)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 65,3                                                  | 61,5                                   | 3,9                     | (-2,6; 10,3) |

\*Öryggismörkin voru reiknuð án aðlögunar að aldri (< 55 ára,  $\geq 55$  ára) og hópi rannsóknarmanna, sem þó var innifalið í frumrannsókninni sem framkvæmd var með áhættuhlutföllum ("odds ratios") og logistiskum líkönum.

† Niðurstöður frá einum sjúklingi í Aprepitant meðferðinni voru einungis frá bráða fasanum (acute phase) og var hann ekki tekinn með í heildargreiningunni eða í greiningu á seinni stigum (delayed phase).

Í sömu klínísku rannsókn héldu 744 fullorðnir sjúklingar áfram og fóru í framlengda meðferð sem innihélt 3 viðbótarlotur krabbameinslyfjameðferðar. Áhrifavirkni aprepitant meðferðarinnar virtist haldast út allar loturnar.

Í annarri fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri, klínískri rannsókn með samhliða hópum, var aprepitant meðferð borin saman við hefðbundna meðferð hjá 848 fullorðnum sjúklingum (652 konur, 196 karlar) sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem innihélt oxaliplátín, karbóplátín, epirubicín, ídarubicín, ífosfamíð, írinótekan, daunorubicín, dóxórubicín gefið í bláæð, cýklófosfamíð gefið í bláæð

(<1.500 mg/m<sup>2</sup>), eða cýtarabín gefið í bláæð (> 1 g/m<sup>2</sup>). Sjúklingar sem fengu aprepitant meðferð fengu krabbameinslyfjameðferð gegn ýmsum tegundum krabbameins, þar með talið 52% við brjóstakrabbameini, 21% við krabbameini í meltingarvegi þar með talið krabbameini í ristli, 13% við lungna krabbameini og 6% við krabbameini í móðurlífi. Aprepitant meðferðin ásamt ondansetrón/dexametasón meðferð (sjá kafla 4.2) var borin saman við hefðbundna meðferð (lyfleysu ásamt 8 mg ondansetrón til inntöku (tvisvar á 1. degi og á 12 klst. fresti á 2. og 3. degi) að viðbættu 20 mg dexametasóni til inntöku á 1. degi).

Verkun var byggð á mati á eftirfarandi aðal og mikilvægustu auka endapunktum: Engin uppköst yfir allt tímabilið (0 til 120 klukkustundir eftir krabbameinslyfjameðferð), mat á öryggi og þolanleika á aprepitant meðferð fyrir krabbameinslyfjameðferð sem veldur ógleði og uppköstum og alger svörun (skilgreint sem engin uppköst og engin þörf á neyðarmeðferð), yfir allt tímabilið (0 til 120 klukkustundir eftir krabbameinslyfjameðferð). Að auki var engin marktæk ógleði yfir allt tímabilið (0 til 120 klukkustundir eftir krabbameinslyfjameðferð) metin sem könnunar (exploratory) endapunktur og í bráða og seinni fasa við eftirá greiningu gagna (post-hoc analysis).

Yfirlit yfir mikilvægustu niðurstöður rannsóknarinnar er sýnt í töflu 3.

Tafla 3

Hlutfall fullorðinna sjúklinga með svörun eftir meðferðarhópi og fasa fyrir rannsókn 2 -  
1. meðferðarlota

Miðlungi uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð

|                                                                                        | Aprepitant<br>meðferðaráætlun<br>(N= 425)<br>% | Hefðbundin<br>meðferð<br>(N= 406)<br>% | Munur*<br>%<br>(95% CI) |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|--------------|
| <b>Alger svörun (engin uppköst og engin neyðarmeðferð)</b>                             |                                                |                                        |                         |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 68,7                                           | 56,3                                   | 12,4                    | (5,9; 18,9)  |
| 0-24 klst.                                                                             | 89,2                                           | 80,3                                   | 8,9                     | (4,0; 13,8)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 70,8                                           | 60,9                                   | 9,9                     | (3,5; 16,3)  |
| <b>Engin uppköst (engin dæmi um uppköst, án tillits til neyðarmeðferðar)</b>           |                                                |                                        |                         |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 76,2                                           | 62,1                                   | 14,1                    | (7,9; 20,3)  |
| 0-24 klst.                                                                             | 92,0                                           | 83,7                                   | 8,3                     | (3,9; 12,7)  |
| 25-120 klst.                                                                           | 77,9                                           | 66,8                                   | 11,1                    | (5,1; 17,1)  |
| <b>Engin marktæk ógleði (hámark á sjónrænum skala &lt; 25 mm á kvarðanum 0-100 mm)</b> |                                                |                                        |                         |              |
| Yfir allt tímabilið (0-120 klst.)                                                      | 73,6                                           | 66,4                                   | 7,2                     | (1,0; 13,4)  |
| 0-24 klst.                                                                             | 90,9                                           | 86,3                                   | 4,6                     | (0,2; 9,0)   |
| 25-120 klst.                                                                           | 74,9                                           | 69,5                                   | 5,4                     | (-0,7; 11,5) |

\*Öryggismörkin voru reiknuð án aðlögunar að kyni og svæðum, sem þó var innifalið í frumgreiningunni með því að nota veldisfalla líkön.

Ávinningur af samsettu aprepitant meðferðinni hjá öllum þátttakendunum í rannsókninni var aðallega metin af árangri sem sást hjá sjúklingum þar sem náðist illa að stjórna ógleði með hefðbundinni meðferð eins og t.d. hjá konum, þrátt fyrir að árangur væri tölulega betri án tillits til aldurs, æxlisgerðar eða kyns. Algjör svörun við aprepitant meðferð náðist hjá 209/324 (65%) hjá konum og 83/101 (82%) hjá körlum miðað við hefðbundna meðferð sem náðist hjá 161/320 (50%) konum og 68/87 (78%) hjá körlum.

### Börn

Í slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn með virkum samanburði með 302 börnum og unglingum (6 mánaða til 17 ára) sem fengu krabbameinslyfjameðferð sem var í meðallagi eða afar uppsöluvaldandi var gerður samanburður á meðferð með aprepitanti og meðferð með samanburðarlyfi til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar. Verkun aprepitants

var metin í stakri meðferðarlotu (1. meðferðarlotu). Sjúklingar gátu fengið aprepitant í opinni rannsókn í síðari meðferðarlotum (meðferðarlotur 2-6, valfrjálst) þó var verkun ekki metin í þessum valfrjálsu meðferðarlotum. Aprepitant meðferð hjá unglingum 12 til og með 17 ára (n=47) samanstóð af 125 mg EMEND hylkjum til inntöku á 1. degi og 80 mg/sólarhring á 2. og 3. degi í samsettri meðferð með ondansetróni á 1. degi. Meðferð með aprepitanti hjá börnum 6 mánaða til yngri en 12 ára (n=105) samanstóð af EMEND mixtúruðufti, dreifu 3,0 mg/kg (allt að 125 mg) til inntöku á 1. degi og 2,0 mg/kg (allt að 80 mg) til inntöku á 2. og 3. degi í samsettri meðferð með ondansetróni á 1. degi. Samanburðarmeðferðin hjá unglingum 12 ára til og með 17 ára (n=48) og börnum 6 mánaða til yngri en 12 ára (n=102) samanstóð af lyfleysu í stað aprepitants á 1., 2. og 3. degi í samsettri meðferð með ondansetróni á 1. degi. EMEND var gefið 1 klst. fyrir krabbameinslyfjameðferð og lyfleysa og ondansetrón 30 mínútum fyrir krabbameinslyfjameðferð. Gjöf dexametasóns í bláæð var leyfð sem hluti af uppsölustillandi meðferð hjá börnum í báðum aldurshópnum samkvæmt ákvörðun lækisins. Nauðsynlegt var að minnka skammta dexametasóns (50 %) hjá börnum sem fengu aprepitant. Ekki þurfti að minnka skammta hjá börnum sem fengu samanburðarmeðferðina. 29 % barnanna sem fékk aprepitant og 28 % barnanna í samanburðarhópnum fékk dexametasón sem hluta af meðferð í 1. meðferðarlotu.

Uppsölustillandi áhrif EMEND voru metin yfir 5 daga (120 klst.) eftir að krabbameinslyfjameðferð hófst á 1. degi. Aðalendapunktur var algjör svörun í seinni fasanum (25 til 120 klst. frá upphafi krabbameinslyfjameðferðar) í 1. meðferðarlotu. Samantekt á niðurstöðum lykilrannsóknarinnar er í töflu 4.

Tafla 4

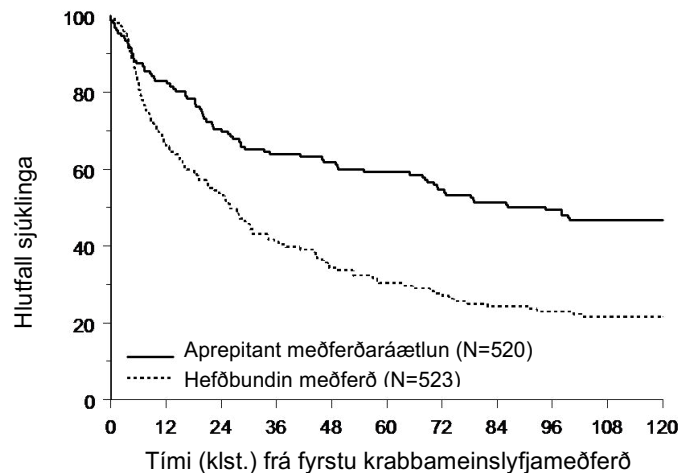
Fjöldi (%) barna með algjöra svörun og engin uppköst eftir meðferðarhóp og fasa – 1. meðferðarlotu (þau sem til stóð að meðhöndla)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Aprepitant meðferð<br>n/m (%) | Samanburðarmeðferð<br>n/m (%) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>AÐALENDAPUNKTUR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                               |                               |
| Algjör svörun* – Seinni fasi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 77/152 (50,7) <sup>†</sup>    | 39/150 (26,0)                 |
| <b>AÐRIR FYRIRFRAMSKILGREINDIR ENDAPUNKTAR</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                               |                               |
| Algjör svörun* – Bráðafasi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 101/152 (66,4) <sup>‡</sup>   | 78/150 (52,0)                 |
| Algjör svörun* – Allt tímabilið                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 61/152 (40,1) <sup>†</sup>    | 30/150 (20,0)                 |
| Engin uppköst§ – Allt tímabilið                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 71/152 (46,7) <sup>†</sup>    | 32/150 (21,3)                 |
| <p>* Algjör svörun = Engin uppköst, sjúklingur kúgaðist ekki og engin þörf var á öðru uppsölustillandi lyfi.</p> <p><sup>†</sup>p &lt; 0,01 miðað við samanburðarmeðferð.</p> <p><sup>‡</sup>p &lt; 0,05 miðað við samanburðarmeðferð.</p> <p>§ Engin uppköst = Engin uppköst og sjúklingur kúgaðist ekki.</p> <p>n/m = Fjöldi sjúklinga með þá svörun sem óskað var eftir/fjöldi sjúklinga sem tímabilið nær yfir.</p> <p>Bráðafasi: 0 til 24 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar.</p> <p>Seinni: 25 til 120 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar.</p> <p>Allt tímabilið: 0 til 120 klst. eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar.</p> |                               |                               |

Áætlaður tími fram að fyrstu uppköstum eftir upphaf krabbameinslyfjameðferðar var lengri eftir aprepitant meðferð (áætlaður miðgildistími fram að fyrstu uppköstum var 94,5 klst.) miðað við samanburðarhópinn (áætlaður miðgildistími fram að fyrstu uppköstum var 26,0 klst.) eins og sýnt er Kaplan-Meier gröfum á mynd 2.

## Mynd 2

Tími fram að fyrstu uppköstum eftir byrjun krabbameinslyfjameðferðar hjá börnum á öllu tímabilinu-1. meðferðarlota (þau sem til stóð að meðhöndla)



Greining á verkun hjá undirhópum í 1. meðferðarlotu sýndi án tillits til aldurs, kyns, gjafar á dexamethasóni í forvarnarskygni gegn uppköstum og hversu uppsöluhvetjandi krabbameinslyfjameðferðin er, þá veitti aprepitant meðferðin betri stjórn en samanburðarmeðferðin með tilliti til endapunkts algjörar svörunar.

## 5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf aprepitants eru ekki línuleg. Bæði úthreinsun og aðgengi minnka með hækkandi skömmtum.

### Frásög

Meðal aðgengi aprepitants eftir inntöku er 67% fyrir 80 mg hylkið og 59% fyrir 125 mg hylkið. Hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) aprepitants í blóði kom fram eftir um það bil 4 klst. ( $t_{max}$ ). Inntaka hylkisins með u.þ.b. 800 kkal. hefðbundnum morgunverði leiddi til allt að 40% aukningar á AUC fyrir aprepitant. Þessi aukning er ekki talin hafa klíniska þýðingu.

Lyfjahlvörf aprepitants eru ekki línuleg á ráðlögðu skammtabili. Í heilbrigðu ungu fullorðnu fólki, er aukningin á  $AUC_{0-\infty}$  26% meiri en hlutfallsleg aukning í skammtastærð á milli einstakra 80 mg og 125 mg skammta sem gefnir eru eftir máltíð.

Eftir inntöku á stökum 125 mg skammti af EMEND á degi 1 og 80 mg skammti einu sinni á dag á degi 2 og 3, var  $AUC_{0-24 \text{ klst.}}$  (meðaltal + staðalfrávik) annars vegar um það bil  $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g} \cdot \text{klst}/\text{ml}$  á degi 1 og hins vegar  $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g} \cdot \text{klst}/\text{ml}$  á degi 3.  $C_{max}$  annars vegar  $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$  og hins vegar  $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Dreifing

Aprepitant binst próteinum í verulegum mæli, 97% að meðaltali. Áætlað dreifingarrúmmál við stöðugt ástand ( $V_{dss}$ ) er að meðaltali um það bil 66 l hjá mönnum.

### Umbrot

Aprepitant umbrottnar að verulegu leyti. Hjá heilbrigðum ungum fullorðnum einstaklingum má rekja um 19% af geislavirkninni í blóði á 72 klst. tímabili eftir gjöf eins 100 mg skammts af [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, aprepitant forlyfi í bláæð, sem bendir til þess að magn umbrotsefna í blóði sé umtalsvert. Tólf umbrotsefni aprepitants hafa greinst í blóði manna. Umbrot aprepitants fara að verulegu leyti fram með oxun morfólínhringsins og hliðarkeðja hans og umbrotsefnin sem myndast reyndust aðeins lítillega virk. *In vitro* rannsóknir með notkun manna lifrarmíkrósóma benda til að aprepitant umbrottni aðalega fyrir áhrif CYP3A4, að óverulegu leyti fyrir áhrif CYP1A2 og CYP2C19.

### Brotthvarf

Aprepitant skilst ekki út óbreytt með þvagi. Umbrotsefni eru skilin út með þvagi og með galli í hægðum. Eftir stakan 100 mg skammt af [ $^{14}\text{C}$ ]- fosaprepitanti, aprepitant forlyfi í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum, fannst 57% geislavirkinnar í þvagi og 45% í hægðum.

Úthreinsun aprepitants úr blóði er skammtaháð, minnkar með hækkandi skömmtum og er á bilinu 60-72 ml/mín fyrir skammta á ráðlögðu bili. Lokahelmingunartími var u.þ.b. 9-13 klst.

### Lyfjahlvörf hjá sérstökum hópum

*Kyn:* Eftir inntöku á einum 125 mg skammti af aprepitanti var  $C_{\max}$  fyrir aprepitant 16% hærra hjá konum en körlum. Helmingunartími aprepitants er 25% styttri hjá konum en körlum og  $t_{\max}$  kemur fram á svipuðum tíma. Þessi mismunur er ekki talinn hafa klíniska þýðingu. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun fyrir EMEND m.t.t. kynferðis.

*Skert lifrarstarfsemi:* Væg skerðing á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) hefur ekki klínískt marktæk áhrif á lyfjahlvörf aprepitants. Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að draga ályktanir varðandi áhrif miðlungs mikillar skerðingar á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) á lyfjahlvörf aprepitants út frá fyrirliggjandi upplýsingum. Engin klínísk eða lyfjahvarfafræðileg gögn eru til fyrir sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

*Skert nýrnastarfsemi:* Stakur 240 mg skammtur af aprepitanti var gefinn sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/mín}$ ) og sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem þurfa á blóðskilun að halda.

Hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi var  $\text{AUC}_{0-\infty}$  fyrir heildar aprepitant (óbundið og próteinbundið) 21% lægra og  $C_{\max}$  32% lægra en hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá sjúklingum með lokastigs nýrnabilun, sem gengust undir blóðskilun, lækkaði  $\text{AUC}_{0-\infty}$  fyrir heildar aprepitant um 42% og  $C_{\max}$  lækkaði um 32%. Vegna lítilsháttar minnkunar á próteinbindingu aprepitants hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm varð AUC fyrir lyfjafræðilega virkt, óbundið lyf, ekki fyrir verulegum áhrifum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Blóðskilun framkvæmd 4 eða 48 klst. eftir skömmtun hafði engin marktæk áhrif á lyfjahlvörf aprepitants; minna en 0,2% af skammtinum fannst í skilvökvanum.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir EMEND hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem gangast undir blóðskilun.

*Börn:* Sem hluti af þriggja daga meðferðaráætlun með aprepitant hylkjum (125/80/80-mg) hjá sjúklingum á unglingsaldri (12 ára til og með 17 ára) fékkst  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  sem var hærra en 17  $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$  á 1. degi og þéttni ( $C_{\min}$ ) í lok 2. og 3. dags sem var hærri en 0,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  hjá meirihluta sjúklinga. Miðgildi hámarksplasmaþéttni ( $C_{\max}$ ) var u.þ.b. 1,3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  á 1. degi sem var náð á u.þ.b. 4 klst. Sem hluti af þriggja daga meðferðaráætlun með mixtúrdufti, dreifu (3/2/2-mg/kg) hjá sjúklingum 6 mánaða til yngri en 12 ára fékkst  $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  sem var hærra en 17  $\mu\text{g}\cdot\text{klst.}/\text{ml}$  á 1. degi og þéttni ( $C_{\min}$ ) í lok 2. og 3. dags sem var hærri en 0,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  hjá meirihluta sjúklinga. Miðgildi hámarksplasmaþéttni ( $C_{\max}$ ) var u.þ.b. 1,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  á 1. degi sem var náð á milli 5 og 7 klst.

Greining á lyfjahlvörfum aprepitants hjá börnum (6 mánaða til og með 17 ára) bendir til að kyn og kynþáttur hafi enga klíniska þýðingu á lyfjahlvörfum aprepitants.

### Samband þéttni og virkni:

Með notkun mjög sértæks  $\text{NK}_1$ -viðtaka sporefis (tracer), hafa jáeindaskanna rannsóknir (PET, Positron emission tomography) á heilbrigðum ungum mönnum sýnt fram á að aprepitant flyst inn í heilann og binst  $\text{NK}_1$  viðtaka í umfangi sem er háð skömmtum og þéttni í blóði. Gert er ráð fyrir að þéttni aprepitants í blóði sem fæst með 3 daga meðferðaráætlun EMEND hjá fullorðnum leiði til meira en 95% bindingar  $\text{NK}_1$  viðtaka í heila.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum, eiturverkunum á æxlun og þroska. Hins vegar ætti að hafa í huga að útsetning nagdýranna var svipuð eða lægri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta (í 125 mg/80 mg meðferð). Sérstaklega skal nefna að þrátt fyrir að engar aukaverkanir hafi komið fram í tímgunarrannsóknum við útsetningu sem menn verða fyrir, er útsetning dýranna ekki nægileg til að unnt sé að meta áhættu fyrir menn með viðunandi hætti.

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum meðhöndluðum frá 10. degi til 63. dags eftir got olli aprepitant því að fæðingarvegur opnaðist of snemma hjá kvenrottum frá 250 mg/kg tvisvar á dag og seinkuðum aðskilnaði forhúðar hjá karlrottum frá 10 mg/kg tvisvar á dag. Engin mörk voru varðandi útsetningu sem skipti máli klínískt. Engin meðferðartengd áhrif voru á þörun, frjósemi eða lifun fósturvísis/fósturs og engar meinafræðilegar breytingar á æxlunarfæri. Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum hundum meðhöndluðum frá 14. degi til 42. dags eftir got kom minnkuð þyngd eistna og minni Leydig frumur fram hjá karldýrum eftir 6 mg/kg/sólarhring og aukin þyngd legs, ofvöxtur legs og legháls og bjúgur í vefjum fæðingarvegjar sást hjá kvendýrum eftir 4 mg/kg/sólarhring. Engin mörk voru varðandi útsetningu aprepitants sem skipti máli klínískt. Með hliðsjón af ráðlögðum skömmtum við skammtímameðferð er ólíklegt að þessar niðurstöður hafi klíniska þýðingu.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Hýdroxýprópýl sellulósi (E 463)  
Natríumlárlílsúlfat  
Súkrósi  
Laktósi (vatnsfrír)  
Rautt járnnoxíð (E 172)  
Natríumsterýlfúmarat

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

Óopnaður skammtapoki: 2 ár  
Eftir blöndun: Geyma má mixtúrana við stofuhita (ekki yfir 30°C) í allt að 3 klst. Það má einnig geyma hana í ísskáp (milli 2°C og 8°C) í allt að 72 klst..

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Fyrir geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

PET/ál/LLDPE skammtapokar.

Einnota askja

Hver askja inniheldur einn skammtapoka með mixtúruðuflti, dreifu, eina 1 ml og eina 5 ml munngjafarsprautu (polypropylen með siliconhring), eina hettu og eitt blöndunarmál (polypropylen).

## 6.6 Sérstakar varúðarreglur við förgun

Innihald einnota skammtapoka er blandað með 4,6 ml af vatni, við það fæst endanlegur styrkleiki sem er 25 mg/ml.

- Fyrir frekari upplýsingar um blöndun og gjöf mixtúrunnar, sjá fylgiseðilinn og leiðbeiningar um blöndun mixtúru fyrir heilbrigðisstarfsfólk.
- Notið 5 ml munngjafarsprautuna til þess að mæla 4,6 ml af vatni sem er bætt í blöndunarmálið.
- Öllu innihaldi skammtapokans er hellt út í þessa 4,6 ml af vatni og blandað saman við.
- Eftir blöndun er ráðlagt magn (skammtur) af mixtúru mælt með munngjafarsprautunni. Veljið munngjafarsprautu eftir stærð skammts. Notið 1 ml munngjafarsprautuna ef skammturinn er 1 ml eða minna og notið 5 ml munngjafarsprautuna ef skammturinn er meira en 1 ml. Gefið skammtinn til inntöku. Ef skammturinn er ekki gefinn samstundis eftir mælingu má geyma áfyllta munngjafarsprautu í kæli (milli 2°C og 8°C) í allt að 72 klst. fyrir notkun.
- Mixtúruna má geyma við stofuhita (ekki yfir 30°C) í allt að 3 klst fyrir gjöf.
- Fleygið afgangsdreifingu og öðrum úrgangi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/03/262/011

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. nóvember 2003.  
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. september 2008.

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um þetta lyf eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI UMBÚÐIR - STAÐALUMBÚÐIR (ASKJA)****1. HEITI LYFS**

EMEND 80 mg hörð hylki  
aprepitant

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 80 mg aprepitant.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

1 hart hylki  
2-daga meðferðarpakkning sem inniheldur 2 x 80 mg hart hylki  
5 x 1 hart hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist/EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/03/262/001 1 hart hylki  
EU/1/03/262/002 2 x 1 hart hylki  
EU/1/03/262/003 5 x 1 hart hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

EMEND 80 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM (INNIHELDUR 2 HÖRÐ 80 MG HYLKI)**

**INNRI UMBÚÐIR - ÞREFÖLD - 2-daga meðferðarpakkning**

**1. HEITI LYFS**

EMEND 80 mg hörð hylki  
aprepitant

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 80 mg aprepitant.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

2-daga meðferðarpakkning sem inniheldur:  
2 x 80 mg hart hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Vinsamlega lesið hjálagðan fylgiseðil áður en notkun hefst.

Sjá frekari upplýsingar um hvernig á að taka EMEND í hjálögðum fylgiseðli.

HVENÆR og HVERNIG á að taka EMEND

Læknirinn hefur ávísað EMEND, lyfi gegn uppköstum og ógleði, sem hjálpar til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar.

HVERNIG:

EMEND 80 mg hörð hylki eru tekin aðeins einu sinni á dag 2 daga í röð.

EMEND hylki má taka með eða án fæðu.

Ekki taka öll hylkin úr í einu.

Til að taka hylkin úr, þrýstið þeim í gegn frá þessari hlið.

Upphaf meðferðar

HVENÆR:

Taktu eitt EMEND 80 mg hylki að morgni næstu 2 daga eftir krabbameinslyfjameðferð.

Dagur 1

Dagur 2

EMEND 80 mg hylki.

Þar sem ógleði og uppköst geta átt sér stað dagana eftir að þú færð krabbameinslyfjameðferð, er mikilvægt að þú takir EMEND í 2 daga í röð samkvæmt fyrirmælum læknisins.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist/EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/03/262/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM<br/>TEXTI Á ÞYNNUM</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

EMEND 80 mg hörð hylki  
aprepitant

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

MSD

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

Fyrnist/EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAD</b> |
|-----------------|

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****YTRI UMBÚÐIR - STAÐALUMBÚÐIR (ASKJA)****1. HEITI LYFS**

EMEND 125 mg hörð hylki  
aprepitant

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hart hylki inniheldur 125 mg aprepitant.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

1 hart hylki  
5 x 1 hart hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist/EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/03/262/004 1 hart hylki  
EU/1/03/262/005 5 x 1 hart hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

--

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

EMEND 125 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

|                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM<br/>TEXTI Á ÞYNNUM</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------|

|                      |
|----------------------|
| <b>1. HEITI LYFS</b> |
|----------------------|

EMEND 125 mg hörð hylki  
aprepitant

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA</b> |
|----------------------------------|

MSD

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

Fyrnist/EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ANNAÐ</b> |
|-----------------|

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI UMBÚÐIR - ÞREFÖLD PAKKNING (ASKJA) - 3-daga meðferðarpakkning

#### 1. HEITI LYFS

EMEND 125 mg hörð hylki  
EMEND 80 mg hörð hylki  
aprepitant

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert 125 mg hart hylki inniheldur 125 mg aprepitant.  
Hvert 80 mg hart hylki inniheldur 80 mg aprepitant.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

3-daga meðferðarpakkning sem inniheldur:  
1 x 125 mg hart hylki og  
2 x 80 mg hörð hylki

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist/EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/03/262/006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

EMEND 125 mg/80 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM  
(INNIHELDUR 1 HART 125 MG HYLKI OG 2 HÖRÐ 80 MG HYLKI)**

**INNRI UMBÚÐIR - ÞREFÖLD - 3-daga meðferðarpakkning**

**1. HEITI LYFS**

EMEND 125 mg hörð hylki  
EMEND 80 mg hörð hylki  
aprepitant

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert 125 mg hart hylki inniheldur 125 mg aprepitant.  
Hvert 80 mg hart hylki inniheldur 80 mg aprepitant.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur súkrósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

3-daga meðferðarpakkning sem inniheldur:  
1 x 125 mg hart hylki og  
2 x 80 mg hörð hylki

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Sjá frekari upplýsingar um hvernig á að taka EMEND í hjálögðum fylgiseðli.

HVENÆR og HVERNIG á að taka EMEND

Læknirinn hefur ávísað EMEND, lyfi gegn uppköstum og ógleði, sem hjálpar til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar.

HVERNIG:

EMEND er tekið aðeins einu sinni á dag 3 daga í röð.

EMEND hylki má taka með eða án fæðu.

Ekki taka öll hylkin úr í einu.

Til að taka hylkin úr, þrýstið þeim í gegn frá þessari hlið.

Upphaf meðferðar

HVENÆR:

Taktu inn eitt EMEND 125 mg hylki 1 klukkustund ÁÐUR en krabbameinslyfjameðferðin hefst.

Dagur 1

EMEND 125 mg hylki

HVENÆR:

Taktu eitt EMEND 80 mg hylki að morgni næstu tvo daga.

Dagur 2

Dagur 3

EMEND 80 mg hylki.

Þar sem ógleði og uppköst geta átt sér stað dagana eftir að þú færð krabbameinslyfjameðferð, er mikilvægt að þú takir EMEND 3 daga í röð samkvæmt fyrirmælum læknisins.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist/EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/03/262/006

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>13. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA</b> |
|-----------------------------------|

Lot

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN</b> |
|-------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR</b> |
|----------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI</b> |
|-----------------------------------------|

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI</b> |
|----------------------------------------------------|

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI UMBÚÐIR – EMEND 125 mg mixtúruðuft, dreifa

#### 1. HEITI LYFS

EMEND 125 mg mixtúruðuft, dreifa  
aprepitant  
Fyrir börn 6 mánaða til yngri en 12 ára

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert skammtapoki inniheldur 125 mg aprepitant. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af dreifu 25 mg aprepitant.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur súkrósa og laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúruðuft, dreifa

Einn skammtapoki, tvær munngjafarsprautur, ein hetta og eitt blöndunarmál.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/03/262/011

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

EMEND 125 mg mixtúrudoft, dreifa

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á Á INNRI UMBÚÐUM  
LÍTILLA EININGA**

**Sakmmtapoki fyrir EMEND 125 mg mixtúrduft, dreifu**

**1. HEITI LYFS**

EMEND 125 mg mixtúrduft, dreifa  
aprepitant  
Til inntöku

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

**EMEND 125 mg hörð hylki**

**EMEND 80 mg hörð hylki**

aprepitant

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honun eru mikilvægar upplýsingar. Foreldrar barna sem taka EMEND eiga að lesa fylgiseðilinn vandlega.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig eða barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir hjá þér eða barninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um EMEND og við hverju það er notað.
2. Áður en byrjað er að nota eða gefa EMEND.
3. Hvernig nota á EMEND.
4. Hugsanlegar aukaverkanir.
5. Hvernig geyma á EMEND.
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar.

## 1. Upplýsingar um EMEND og við hverju það er notað

EMEND inniheldur virka efnið aprepitant og tilheyrir hópi lyfja sem kallast neurókínín 1 (NK<sub>1</sub>) viðtakahemlar. Í heilanum er ákveðið svæði sem stýrir ógleði og uppköstum. EMEND verkar með því að koma í veg fyrir að taugaboð berist til þessa svæðis og dregur þannig úr ógleði og uppköstum. EMEND hylki eru notuð hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri **ásamt öðrum lyfjum** til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar sem hefur öflug eða meðalöflug ógleði- og uppsöluvaldandi áhrif (eins og cisplatín, cýklófosfamíð, doxórubicín og epirubicín).

## 2. Áður en byrjað er að nota eða gefa EMEND

### Ekki má nota EMEND

- ef um er að ræða ofnæmi hjá þér eða barninu fyrir aprepitanti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- með lyfjum sem innihalda pímozíð (lyf við geðsjúkdómum), terfenadín og astemizól (lyf við ofnæmisbólgu í nefi og annars konar ofnæmi), cisapríð (lyf notað við meltingartruflunum). Láttu lækinn vita ef þú eða barnið notar þessi lyf því það þarf að aðlagða EMEND meðferðina með tilliti til þess, áður en þú eða barnið hefur meðferð.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þetta lyf er notað eða gefið barninu.

Áður en meðferð með EMEND hefst skaltu láta lækinn vita ef þú eða barnið er með lifrarsjúkdóm þar sem lifrin gegnir mikilvægu hlutverki í að brjóta niður lyfið í líkamanum. Læknirinn getur þurft að fylgjast með lifrarstarfsemi hjá þér eða barninu.

## Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum yngri en 12 ára EMEND 80 mg og 125 mg hylki, þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á 80 mg og 125 mg hylkjum hjá þessum hópi.

## Notkun annarra lyfja samhliða EMEND

EMEND getur haft áhrif á önnur lyf bæði meðan á meðferð með EMEND stendur og eftir að henni er hætt. Sum lyf á ekki að taka með EMEND (eins og pímozíð, terfenadín, astemizól og císapríð) eða aðlaga þarf skammta þeirra (sjá einnig kaflann: Ekki má taka EMEND).

Virgni EMEND eða annarra lyfja getur breyst ef þú eða barnið tekur EMEND ásamt öðrum lyfjum þar með talið lyfin hér að neðan. Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing ef þú eða barnið takið eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- verið getur að getnaðarvarnarlyf, sem geta m.a. verið pillan, plástrar, vefjalyf og ákveðnar tegundir lykkja sem gefa frá sér hormón, verki ekki sem skyldi ef þau eru notuð með EMEND. Nota skal aðra getnaðarvörn eða viðbótargetnaðarvörn án hormóna meðan á meðferð með EMEND stendur og í allt að 2 mánuði eftir notkun EMEND,
- cíklósporín, takrólímus, sírólímus, everólímus (ónæmisbælandi lyf),
- alfentaníl, fentanýl (notað til að meðhöndla verki),
- kínidín (quinidín) (notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt),
- irinótecan, etoposíð, vínorelbín, ífosfamíð (lyf notuð til að meðhöndla krabbamein),
- lyf sem innihalda ergot alkalóíða afleiður svo sem ergotamín og díergotamín (notað til að meðhöndla mígreni),
- warfarín, acenocoumarol (blóðþynningarlyf; gæti verið þörf á blóðrannsókn),
- rifampín, claritrómýcín, telitrómýcín (sýklalyf notuð til að meðhöndla sýkingar),
- fenýtóín (lyf notað til meðhöndlunar á krömpum),
- carbamazepín (notað til að meðhöndla þunglyndi og flogaveiki),
- mídazólám, tríazólám, fenóbarbítal (lyf sem eru róandi eða hjálpa þér að sofa),
- jóhannesarjurt (náttúruæfni notað til að meðhöndla þunglyndi),
- próteasahemlar (notað til að meðhöndla HIV sýkingu),
- ketókónazól nema hársápa (notað við Cushings heilkenni – þegar líkaminn framleiðir of mikið af kortísóli),
- itrakónazól, vorikónazól, posakónazól (sveppalyf),
- nefazódón (notað til að meðhöndla þunglyndi),
- barksterar (svo sem dexametasón og metýlprednisólón),
- kvíðastillandi lyf (svo sem alprazólám),
- tólbútamíð (lyf notað við sykursýki).

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð af þér eða barninu, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

## Meðganga og brjóstagið

Þetta lyf á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð hjá þér eða barninu skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Fyrir upplýsingar um getnaðarvarnir, sjá „Notkun annarra lyfja samhliða EMEND“.

Ekki er vitað hvort EMEND berst yfir í brjóstamjólki, því er brjóstagið ekki ráðleg meðan á meðferð með þessu lyfi stendur. Það er mikilvægt að þú látir lækinn vita áður en þú eða barnið tekur þetta lyf ef þú eða barnið er með barn á brjósti eða hefur í huga að hafa barn á brjósti.

### **Akstur og notkun véla**

Tekið er fram að sumir finna fyrir svima og syfju eftir að hafa tekið EMEND. Ef þú eða barnið finnur fyrir svima eða syfju á að forðast akstur, hjólreiðar eða notkun véla eða tækja eftir að hafa tekið þetta lyf (sjá „Hugsanlegar aukaverkanir“).

### **EMEND inniheldur súkrósa**

EMEND hylki innihalda súkrósa. Ef læknirinn hefur tilkynnt þér að þú eða barnið sé með óþol fyrir sumum sykrum, þá vinsamlega hafðu samband við hann áður en lyfið er notað.

### **EMEND inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á EMEND**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi. EMEND á alltaf að taka með öðrum lyfjum til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst. Eftir að meðferð með EMEND lýkur segir læknirinn þér eða barninu að halda áfram að taka önnur lyf þ.m.t. barkstera (eins og dexametasón) og 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokka (eins og ondansetrón) til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

Ráðlagður skammtur af EMEND til inntöku er:

Dagur 1:

- eitt 125 mg hylki 1 klukkustund áður en krabbameinslyfjameðferð hefst

**og**

Dagur 2 og 3:

- eitt 80 mg hylki hvorn dag
- ef krabbameinslyf er ekki gefið á að taka EMEND að morgni
- ef krabbameinslyf er gefið á að taka EMEND 1 klst. áður en krabbameinslyfjameðferð hefst.

EMEND má taka með eða án matar.

Gleypið hylkið í heilu lagi með vökva.

### **Ef stærri skammtur af EMEND en mælt er fyrir um er tekinn**

Ekki taka fleiri hylki en læknirinn mælir með. Ef þú eða barnið hefur tekið inn of mörg hylki hafðu strax samband við lækinn.

### **Ef gleymist að taka EMEND**

Ef þú eða barnið hefur misst úr skammt skaltu leita ráða hjá læknum.

Ef þú ert ekki viss um hvernig á að nota lyfið leitaðu þá upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Hætta skal notkun EMEND strax og hafa samband við lækni ef þú eða barnið finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum, sem geta verið alvarlegar og þú eða barnið gæti þurft á lækni meðferð að halda:**

- Ofskláði, útbrot, kláði, erfiðleikar við öndun eða við að kyngja (tíðni ekki þekkt, ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum); þetta eru merki um ofnæmisviðbrögð.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru taldar upp hér fyrir neðan.

**Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) eru:**

- hægðatregða, meltingartruflanir,
- höfuðverkur,
- þreyta,
- lysterleysi,
- hiksti,
- aukið magn lifrarensíma í blóði.

**Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) eru:**

- sundl, syfja,
- þrymlabólur, útbrot,
- kvíði,
- ropi, ógleði, uppköst, brjóstsviði, kviðverkir, munnþurrkur, vindgangur,
- aukin sársaukafull eða sviðakennd þvaglát,
- slappleiki, almenn vanlíðan,
- hitasteypur/roði í andliti eða húð,
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur,
- hiti með aukinni sýkingarhættu, fækkun rauðra blóðkorna.

**Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) eru:**

- erfiðleikar við hugsun, þróttleysi, bragðskynstruflanir,
- húð viðkvæm fyrir sól, mikill sviti, fitug húð, húðsár, kláðaútbrot, Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardrep í húðþekju (mjög sjaldgæf, veruleg húðviðbrögð),
- sælúvíma (tilfinning um öfgakennda hamingju), skortur á áttun (vistarfirring),
- bakteríusýking, sveppasýking,
- veruleg hægðatregða, magasár, bólga í smáþörmum og ristli, sár í munni, uppþemba,
- tíð þvaglát, meiri þvaglát en venjulega, sykur eða blóð í þvagi,
- óþægindi fyrir brjósti, þroti, breyting á göngulagi
- hósti, slím neðarlega í koki, erting í koki, hnerrar, særindi í hálsi,
- útferð úr auga og kláði,
- eyrnasuð,
- vöðvakrampi, vöðvaslappleiki,
- mikill þorsti,
- hægur hjartsláttur, sjúkdómar í hjarta og æðakerfi,
- fækkun hvítra blóðkorna, lítið natríum í blóði, þyngdartap.

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á EMEND**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP eða fyrnist. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki taka hylkið úr þynnunni fyrr en þú ert tilbúin(n) til að taka það inn.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### EMEND inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aprepitant. Hvert 125 mg hart hylki inniheldur 125 mg af aprepitanti. Hvert 80 mg hart hylki inniheldur 80 mg af aprepitanti.
- Önnur innihaldsefni eru: Súkrósi, örkristallaður sellulósi (E 460), hýdroxýprópýlsellulósi (E 463), natriúmlárlsúlfat, gelatín, titantvíoxíð (E 171), gljálakk, kalíumhýdroxíð og svart járnnoxíð (E 172); 125 mg harða hylkið inniheldur einnig rautt járnnoxíð (E 172) og gult járnnoxíð (E 172).

### Lýsing á útliti EMEND og pakkningastærðir

Harða 125 mg hylkið er ógagnsætt með hvítum botni og bleiku loki sem þvert á er prentað „462” og „125 mg” með svörtu bleki.

Harða 80 mg hylkið er ógagnsætt með hvítum botni og hvítu loki sem þvert á er prentað „461” og „80 mg” með svörtu bleki.

EMEND 125 mg og 80 mg hörð hylki fást í eftirtöldum pakkningastærðum:

- Álþynna sem inniheldur eitt 80 mg hylki.
- 2- daga meðferðarpakkning sem inniheldur tvö 80 mg hylki.
- 5 álþynnur sem hver inniheldur eitt 80 mg hylki.
- Álþynna sem inniheldur eitt 125 mg hylki.
- 5 álþynnur sem hver inniheldur eitt 125 mg hylki.
- 3-daga meðferðarpakkning sem inniheldur eitt 125 mg hylki og tvö 80 mg hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@msd.com

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc.greece@msd.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  
dpoc.croatia@msd.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)  
dpoccyprus@msd.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@msd.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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í****Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### EMEND 125 mg mixtúruduft, dreifa aprepitant

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honun eru mikilvægar upplýsingar. Fylgiseðillinn er ætlaður foreldrum eða umönnunaraðila sem gefur barninu lyfið - lesið fylgiseðilinn vandlega.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um EMEND og við hverju það er notað.
2. Áður en byrjað er að gefa EMEND.
3. Hvernig gefa á EMEND.
4. Hugsanlegar aukaverkanir.
5. Hvernig geyma á EMEND.
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar.

### 1. Upplýsingar um EMEND og við hverju það er notað

EMEND inniheldur virka efnið aprepitant og tilheyrir hópi lyfja sem kallast neurókinín 1 (NK<sub>1</sub>) viðtakahemlar. Í heilanum er ákveðið svæði sem stýrir ógleði og uppköstum. EMEND verkar með því að koma í veg fyrir að taugaboð berist til þessa svæðis og dregur þannig úr ógleði og uppköstum. EMEND mixtúruduft, dreifa er notað hjá börnum 6 mánaða til yngri en 12 ára **ásamt öðrum lyfjum** til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar sem hefur öflug eða meðalöflug ógleði- og uppsöluvaldandi áhrif (svo sem cisplatín, cýklófosfamíð, doxórubicín og epirubicín).

### 2. Áður en byrjað er að gefa EMEND

#### Ekki má gefa EMEND

- ef um er að ræða ofnæmi hjá barninu fyrir aprepitanti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- með lyfjum sem innihalda pímozíð (lyf við geðsjúkdómum).
- með terfenadíni og astemizóli (lyf við ofnæmisbólgu í nefi og annars konar ofnæmi).
- með cisapríði (lyf notað við meltingartruflunum).

Ekki má gefa þetta lyf ef eitthvað af ofangreindu á við hjá barninu og láttu lækinn vita ef barnið notar ofangreind lyf því þá þarf að breyta meðferðinni áður en byrjað er að nota þetta lyf. Ef þú ert ekki viss leitaðu þá upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en byrjað er að nota þetta lyf.

#### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en barninu er gefið þetta lyf.

#### Lifrarvandamál

Áður en meðferð með EMEND hefst skaltu láta lækinn vita ef barnið er með lifrarsjúkdóm, þar sem lifrin gegnir mikilvægu hlutverki í að brjóta niður lyfið í líkamanum. Læknirinn getur þurft að fylgjast með lifrarstarfsemi hjá barninu meðan á meðferðinni stendur.

## Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum yngri en 6 mánaða eða sem vega minna en 6 kg eða unglingum 12 til 18 ára EMEND mixtúruduft, dreifu þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á mixtúrudufti, dreifu hjá þessum hópi.

## Notkun annarra lyfja samhliða EMEND

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef barnið notar, hefur nýlega notað eða kynni að nota önnur lyf. Þar sem EMEND getur haft áhrif á önnur lyf, bæði meðan á meðferð stendur og eftir að henni er hætt. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun þessa lyfs.

Ekki á að gefa EMEND og látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef barnið notar einhver eftirfarandi lyf (sjá einnig kaflann „Ekki má gefa EMEND“). Þar sem þá þarf að breyta meðferð með þeim áður en byrjað er að nota EMEND:

- pílmózið - lyf við geðsjúkdómum,
- terfenadín og astemizól - lyf við ofnæmisbólgu í nefi og annars konar ofnæmi,
- císapríð - lyf við meltingartruflunum.

Ekki gefa barninu þetta lyf og látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef eitthvað af ofangreindu á við hjá barninu.

Ráðfærðu þig við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing ef barnið tekur eitthvað af eftirfarandi lyfjum:

- lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið - t.d. cíklósporín, takrólimus, sírólimus, everólímus,
- alfentaníl, fentanyl - við verkjum,
- kínidín - við óreglulegum hjartslætti,
- lyf við krabbameini - t.d. irinótecan, etoposíð, vínorelbín, ífosfamíð,
- lyf sem innihalda ergotalkalóíða afleiður svo sem ergotamín og díergotamín - við mígreni,
- blóðþynningarlyf - t.d. warfarín, acenocoumarol. Blóðrannsókn gæti verið nauðsynleg fyrir barnið meðan á meðferð með EMEND stendur,
- sýklalyf við sýkingum - t.d. rifampín, claritrómycín, telitrómýcín,
- fenýtóín – við köstum (flogum),
- carbamazepín - við þunglyndi og flogaveiki,
- mídazólám, tríazólám, fenóbarbítal – róandi lyf eða hjálpa barninu að sofa,
- jóhannesarjurt - náttúrulyf við þunglyndi,
- próteasahemlar - við HIV sýkingu,
- ketókónazól nema hársápa (notað við Cushings heilkenni – þegar líkaminn framleiðir of mikið af kortisóli),
- sveppalyf t.d. itrakónazól, vorikónazól, posakónazól,
- nefazódón - við þunglyndi,
- barksterar – t.d. dexametasón og metýlprednisólón,
- lyf við kvíða t.d. alprazólám,
- tólbútamíð - við sykursýki,
- getnaðarvarnarlyf m.a. pillan, plástrar, vefjalyf og ákveðnar tegundir lykkja sem gefa frá sér hormón. Ekki er víst að þau verki sem skyldi þegar þau eru notuð með þessu lyfi. Það gæti þurft að nota aðra getnaðarvörn eða viðbótargetnaðarvörn án hormóna meðan á meðferð með lyfinu stendur og í allt að 2 mánuði eftir að meðferð er lokið.

Ef eitthvað af ofangreindu á við hjá barninu (eða ef þú ert ekki viss) talaðu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en lyfið er gefið.

## Meðganga og brjóstgjöf

Þetta lyf á ekki að nota á meðgöngu og meðan á brjóstgjöf stendur nema brýna nauðsyn beri til.

Leitið ráða hjá læknum um þungun, brjóstgjöf og getnaðarvarnir.

## Akstur og notkun véla

Taka þarf til greina að að sumir finna fyrir svima og syfju eftir að hafa tekið EMEND. Ef barnið finnur fyrir svima eða syfju á það að forðast hjólréiðar eða notkun tækja eða véla.

### EMEND inniheldur súkrósa og laktósa

Mixtúruduft, dreifan inniheldur súkrósa og laktósa. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest hjá barninu skal hafa samband við lækni áður en barninu er gefið lyfið.

### EMEND inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig gefa á EMEND

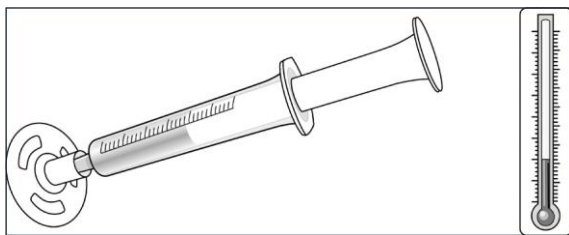
**Heilbrigðisstarfsfólk:** Sjá leiðbeiningar um blöndun mixtúrunnar fyrir heilbrigðisstarfsfólk í lok fylgiseðilsins. Þar er sagt hvernig eigi að útbúa skammt af EMEND sem mixtúru, dreifu.

**Foreldrar og umsjónaraðilar:** Gefið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

**Mjög mikilvægt er að lyfið sé gefið nákvæmlega samkvæmt fyrirmælunum fyrir neðan.**

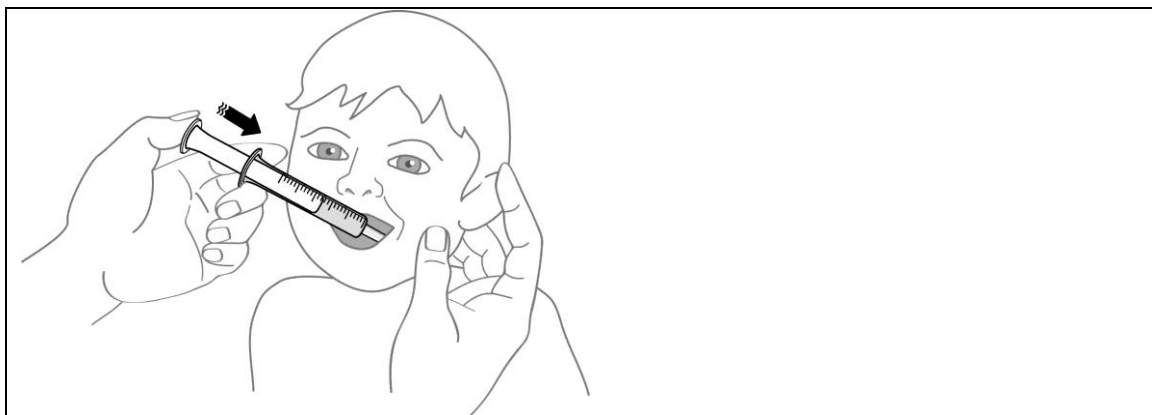
Hvern skammt af EMEND færðu í áfylltri munngjafarsprautu sem inniheldur ávísaðan skammt barnsins.

Geymið munngjafarsprautuna í kæli (milli 2°C og 8°C) þar til barninu er gefið lyfið.



Notið lyfið innan 2 daga frá því að þú færð lyfið í hendurnar frá heilbrigðisstarfsmanni.

Geyma má lyfið við stofuhita (ekki yfir 30°C) í allt að 3 klst áður en það er gefið.



Litur lyfsins í munngjafarsprautunni getur verið í mismunandi bleikum litbrigðum (ljós bleikt til dökk bleikt). Þetta er eðlilegt og það er í lagi að nota lyfið.

- Fjarlægjið hettuna af munngjafarsprautunni.
- Setjið enda munngjafarsprautunnar í munn barnsins og beinið honum að innanverðri kinn þess, annaðhvort hægra eða vinstra megin.
- Ýtið stimplinum rólega alla leið niður til að gefa allt lyfið í munngjafarsprautunni.

Ef barnið gat ekki tekið allan skammtinn, hafið samband við lækni barnsins.

Þegar gjöf er lokið má ekki skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

#### **Hve mikið á að gefa**

- Læknirinn finnur út réttan skammt af mixtúruduftinu dreifu byggt á þyngd barnsins.
- Ekki á að breyta skammtinum eða stöðva meðferðina án þess að tala við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

#### **Hvenær á að gefa lyfið**

Dagur 1:

- Gefið lyfið 1 klst. áður en krabbameinslyfjameðferð hefst.

Dagur 2 og dagur 3:

- Ef barnið fær ekki krabbameinslyf – gefið þetta lyf um morguninn.
- Ef barnið fær krabbameinslyf – gefið þetta lyf 1 klst. áður en krabbameinslyfjameðferð hefst.

EMEND má gefa með mat eða án.

Gefðu lyfið alltaf ásamt öðrum lyfjum til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst. Eftir að meðferð með EMEND lýkur getur læknirinn sagt barninu að halda áfram töku annarra lyfja til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst sem geta meðal annars verið:

- barksteri – t.d. dexametasón og
- 5-HT<sub>3</sub> viðtakablokki – t.d. ondansetrón

Ef eitthvað er óljóst skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi.

#### **Ef stærri skammtur af EMEND en mælt er fyrir um er gefinn**

Ekki gefa barninu meira af lyfinu en læknirinn hefur ráðlagt. Ef þú gefur barninu meira en þú átt að gefa því hafðu strax samband við lækinn.

#### **Ef gleymist að gefa EMEND**

Ef barnið hefur misst úr skammt af lyfinu skalt þú leita ráða hjá læknum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum, en það gerist þó ekki hjá öllum.

#### **Alvarlegar aukaverkanir**

Hætta skal notkun lyfsins strax og hafa tafarlaust samband við lækni ef þú eða barnið takið eftir eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum - barnið gæti þurft á tafarlausri lækni meðferð að halda:

- ofnæmisviðbrögð – einkennin geta verið ofsakláði, útbrot, kláði, erfðleikar við öndun eða við að kyngja (ekki er þekkt hversu algengt þetta er).

Hættu að gefa lyfið og leitaðu strax til læknis ef þú tekur eftir einhverri ofangreindri alvarlegu aukaverkun.

#### **Aðrar aukaverkanir**

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú eða barnið tekur eftir einhverri eftirfarandi aukaverkun:

**Algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- hægðatregða eða meltingartruflanir,
- höfuðverkur,
- þreytutilfinning,
- lystarleysi,
- hiksti,
- aukið magn lifrarensíma í blóði (kemur fram í blóðprófum).

**Sjaldgæfar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- sundl eða syfja,
- þrymlabólur, útbrot,
- kvíðatilfinning,
- ropi, ógleði, uppköst, brjóstsviði, kviðverkir, munnþurrkur, vindgangur,
- sársauki eða sviði við þvaglát,
- slappleiki, almenn vanlíðan,
- hitakóf/roði í andliti eða húð,
- hraður eða óreglulegur hjartsláttur,
- hiti með aukinni sýkingarhættu, fækkun rauðra blóðkorna (kemur fram í blóðprófum).

**Mjög sjaldgæfar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- erfiðleikar við hugsun, þróttleysi, breytingar á bragði,
- húð viðkvæm fyrir sól, mikil svitamindun, fitug húð, húðsár, kláðaútbrot, Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardrep í húðþekju (mjög sjaldgæf alvarleg húðviðbrögð),
- sæluvíma (tilfinning um öfgakennda hamingju), ringlunartilfinning,
- bakteríusýking, sveppasýking,
- veruleg hægðatregða, magasár, bólga í smápörmum og ristli, sár í munni, uppbemba,
- tíð þvaglát, meiri þvaglát en venjulega, sykur eða blóð í þvagi,
- óþægindi fyrir brjósti, þroti, breyting á göngulagi,
- hósti, slím neðarlega í koki, pírringur í koki, hnerri, særindi í hálsi,
- útferð úr auga og kláði,
- eyrnasuð,
- vöðvakrampi, vöðvaslappleiki,
- mjög mikill þorstatilfinning,
- hægur hjartsláttur, sjúkdómar í hjarta og æðakerfi,
- fækkun hvítra blóðkorna, lágt natríum í blóði, þyngdartap.

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á EMEND

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### Fyrir blöndun:

**Venjulega er EMEND geymt hjá heilbrigðisstarfsfólki. Geymsluaðstæður lyfsins, ef þörf er á, eru eftirfarandi:**

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og skammtapokanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

## Eftir blöndun:

Geyma má mixtúruna við stofuhita (ekki yfir 30°C) í allt að 3 klst fyrir gjöf. Það má einnig geyma hana í kæli (milli 2°C og 8°C) í allt að 72 klst.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### EMEND inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aprepitant. Hver skammtapoki inniheldur 125 mg aprepitant. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af mixtúru, dreifu 25 mg aprepitant.
- Önnur innihaldsefni eru: hýdroxýprópylsellulósi (E 463), natríumlárlísúlfat, súkrósi og laktósi (sjá í kafla 2 „EMEND inniheldur súkrósa og laktósa“) rautt járnoxíð (E 172) og natríumsterýlfúmarat.

### Lýsing á útliti EMEND og pakkingastærðir

Mixtúruduftið, dreifa er bleikt/fölbleikt og er í einnota skammtapoka.

Einnota askja

Hver askja inniheldur einn skammtapoka, eina 1 ml og eina 5 ml munngjafarsprautu (polypropylen með siliconhring), eina hettu og eitt blöndunarmál (polypropylen).

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### België/Belgique/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@msd.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 277 050 000  
dpoc\_czechslovak@msd.com

#### Danmark

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

#### 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@msd.com

#### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc.greece@msd.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  
dpoc.croatia@msd.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)  
dpoccyprus@msd.com

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel.: +351 21 4465700  
inform\_pt@msd.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@msd.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

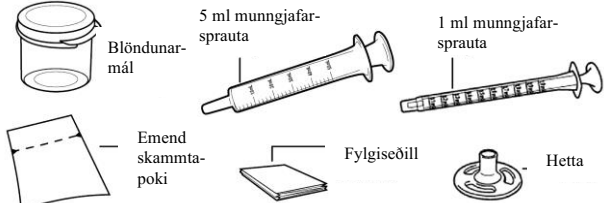
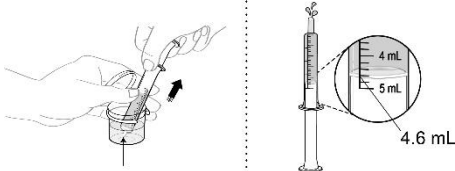
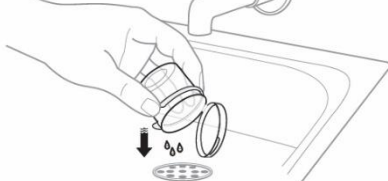
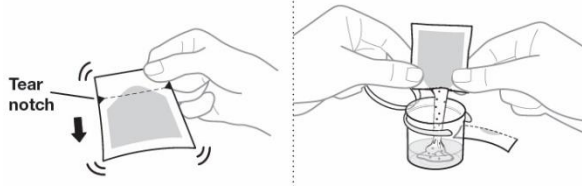
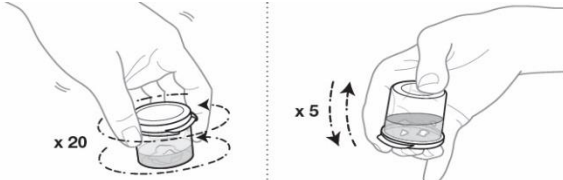
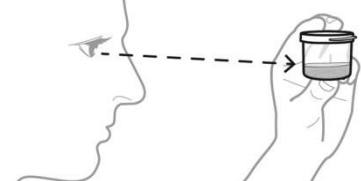
**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

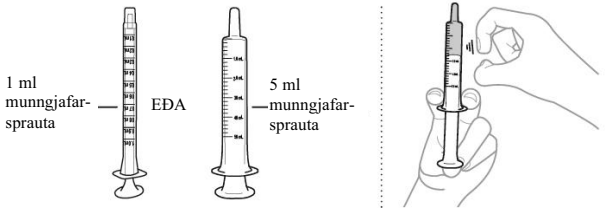
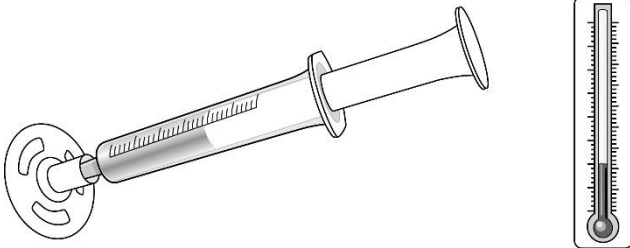
**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:**

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk um blöndun mixtúrunnar

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Hver EMEND pakking inniheldur poka með mixtúrdufti, dreifu, 1 ml og 5 ml munngjafarsprautum, einni hettu og einu blöndunarmáli.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
| <p>1. Fyllið blöndunarmálið með drykkjarvatni við stofuhita.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
| <p>2. Fyllið 5 ml munngjafarsprautuna með 4,6 ml af vatni úr blöndunarmálinu.<br/><b>Gangið úr skugga um að ekkert loft sé í munngjafarsprautunni (fjarlægið loftið ef það er til staðar).</b></p>                                                                                                                                                                                                                                      |    |
| <p>3. Hellið öllu ónotaða vatninu sem eftir er úr blöndunarmálinu</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
| <p>4. Bætið 4,6 ml af vatni úr munngjafarsprautunni aftur í blöndunarmálið.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| <p>5. Hver skammtapoki fyrir EMEND mixtúru, dreifu inniheldur 125 mg aprepitant sem er blandað í 4,6 ml af vatni, við það fæst endanlegur styrkleiki sem er 25 mg/ml.<br/>Haldið skammtapokanum fyrir EMEND mixtúrduft, dreifu uppréttum og hristið þannig að duftið fari á botn pokans áður en hann er opnaður.</p> <p>6. Hellið öllu innihaldi skammtapokans í blöndunarmálið sem inniheldur 4,6 ml af vatni og smellið lokinu á.</p> |  |
| <p>7. Blandið EMEND dreifuna varlega með því að þyrlla blöndunarmálinu 20 sinnum og hvolfið síðan varlega 5 sinnum<br/>Til að koma í veg fyrir froðumyndun, skal ekki hrista blöndunarmálið. Blandan verður skýjuð bleik eða fölbleik.</p>                                                                                                                                                                                              |  |
| <p>8. Skoðið EMEND blönduna með tilliti til þess hvort kekkir eða froða hafi myndast:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ef kekkir eru til staðar, endurtaktu þrep 7 þar til blandan er laus við kekki.</li> <li>- Ef froða er til staðar, bíddu þar til froðan hverfur áður en haldið er áfram í þrep 9.</li> </ul>                                                                                                          |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                     |                                                                                |                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <p>9. Fyllið munngjafarsprautuna með ávísuðum skammti úr blöndunarmálinu samkvæmt töflunni hér fyrir neðan.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veljið munngjafarsprautu eftir ávísuðum skammti: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Notið 1 ml munngjafarsprautu ef skammturinn er 1 ml eða minna</li> <li>o Notið 5 ml munngjafarsprautu ef skammturinn er meira en 1 ml.</li> </ul> </li> <li>- Það er algengt að það verði afgangur af lyfi eftir í blöndunarmálinu.</li> </ul> <p><b>Gangið úr skugga um að ekkert loft sé í munngjafarsprautunni (fjarlægið loftið ef það er til staðar).</b></p> <p><b>Gangið úr skugga um að munngjafarsprautan innihaldi ávísaðan skammt.</b></p> |   |                                                                                |                                                                                |
| <p>EMEND mixtúra, dreifa<br/>25 mg/ml</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><b>Dagur 1</b></p> <p>3 mg/kg til inntöku<br/>Hámarksskammtur 125 mg</p>         | <p><b>Dagur 2</b></p> <p>2 mg/kg til inntöku<br/>Hámarksskammtur<br/>80 mg</p> | <p><b>Dagur 3</b></p> <p>2 mg/kg til inntöku<br/>Hámarksskammtur<br/>80 mg</p> |
| <p>10. Setjið hettuna á munngjafarsprautuna þar til smellur heyrir.</p> <p>11. Ef skammturinn er ekki gefinn samstundis eftir mælingu má geyma áfyllta munngjafarsprautu í kæli, milli 2°C og 8°C í allt að 72 klst. fyrir notkun. Þegar skammtur er afhentur umsjónaraðila skal gefa honum fyrirmæli um að setja munngjafarsprautuna í kæli þar til hann er tilbúinn að gefa skammtinn.</p> <p>12. Mixtúruna má geyma við stofuhita (ekki yfir 30°C) í allt að 3 klst. fyrir gjöf.</p>                                                                                                                                                                                                                  |  |                                                                                |                                                                                |
| <p>Fleygið afgangsmixtúru og úrgangi. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                     |                                                                                |                                                                                |