

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

EMEND 125 mg tvrdé kapsuly
EMEND 80 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 125-mg kapsula obsahuje 125 mg aprepitantu. Každá 80-mg kapsula obsahuje 80 mg aprepitantu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 125 mg sacharózy (v 125 mg kapsule).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 80 mg sacharózy (v 80 mg kapsule).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

125-mg kapsula je nepriehľadná s bielym telom a ružovou čiapočkou, s čiernou radiálnou potlačou „462“ a „125 mg“ na tele kapsuly. 80-mg kapsuly sú nepriehľadné s bielym telom a čiapočkou, s čiernou radiálnou potlačou „461“ a „80 mg“ na tele kapsuly.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia nevoľnosti a vracania, ktoré sú spojené s vysoko a stredne emetogénnou protirakovinovou chemoterapiou u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov.

EMEND 125 mg/80 mg sa podáva ako súčasť kombinovanej terapie (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

EMEND sa podáva 3 dni ako súčasť terapeutického režimu, ktorý zahŕňa kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃. Odporúčaná dávka je 125 mg perorálne raz denne jednu hodinu pred začiatkom chemoterapie v deň 1 a 80 mg perorálne raz denne v dňoch 2 a 3 ráno.

Na prevenciu nevoľnosti a vracania, ktoré sú spojené s emetogénnou protirakovinovou chemoterapiou, sa u dospelých odporúčajú nasledujúce režimy:

Režim pri vysoko emetogénnej chemoterapii

| | Deň 1 | Deň 2 | Deň 3 | Deň 4 |
|-------------------------------|---|-----------------|-----------------|----------------|
| EMEND | 125 mg perorálne | 80 mg perorálne | 80 mg perorálne | bez |
| Dexametazón | 12 mg perorálne | 8 mg perorálne | 8 mg perorálne | 8 mg perorálne |
| antagonisty 5-HT ₃ | Štandardná dávka antagonistov 5-HT ₃ . Príslušné informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností vybraného antagonistu 5-HT ₃ . | bez | bez | bez |

Dexametazón sa má podávať 30 minút pred chemoterapiou v deň 1 a ráno v dňoch 2 až 4. Dávka dexametazónu zohľadňuje liekové interakcie.

Režim pri stredne emetogénnej chemoterapii

| | Deň 1 | Deň 2 | Deň 3 |
|-------------------------------|---|-----------------|-----------------|
| EMEND | 125 mg perorálne | 80 mg perorálne | 80 mg perorálne |
| Dexametazón | 12 mg perorálne | bez | bez |
| antagonisty 5-HT ₃ | Štandardná dávka antagonistov 5-HT ₃ . Príslušné informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností vybraného antagonistu 5-HT ₃ . | bez | bez |

Dexametazón sa má podávať 30 minút pred chemoterapiou v deň 1. Dávka dexametazónu zohľadňuje liekové interakcie.

Pediatrická populácia

Dospievajúci (vo veku 12 až 17 rokov)

EMEND sa podáva 3 dni ako súčasť terapeutického režimu, ktorý zahŕňa antagonistu 5-HT₃.

Odporúčaná dávka kapsúl EMEND je 125 mg perorálne v deň 1 a 80 mg perorálne v deň 2 a 3.

EMEND sa podáva perorálne 1 hodinu pred podaním chemoterapie v deň 1, 2 a 3. Ak sa v deň 2 a 3 nepodáva žiadna chemoterapia, liek EMEND sa má podať ráno. Informácie o dávkovaní zvoleného antagonistu 5-HT₃ pozri v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC). Ak sa súbežne s liekom EMEND podáva kortikosteroid, ako je napr. dexametazón, má sa podávať 50 % zvyčajnej dávky kortikosteroidu (pozri časti 4.5 a 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť 80 mg a 125 mg kapsúl nebola u detí mladších ako 12 rokov preukázaná.

K dispozícii nie sú žiadne údaje. Príslušné dávkovanie u dojčiat, batoliat a detí vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov pozri v SPC prášku na perorálnu suspenziu.

Všeobecné

Údaje o účinnosti v kombinácii s inými kortikosteroidmi a antagonistami 5-HT₃ sú obmedzené. Ďalšie informácie o súbežnom podávaní s kortikosteroidmi pozri v časti 4.5. Pozri SPC súbežne podávaných liekov obsahujúcich antagonistu 5-HT₃.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby (≥ 65 rokov)

U starších osôb nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pohlavie

Vzhľadom na pohlavie nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Poškodenie obličiek

U pacientov s poškodením obličiek alebo u dialyzovaných pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Poškodenie pečene

U pacientov s miernym poškodením pečene nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkým poškodením pečene sú k dispozícii iba obmedzené údaje a u pacientov s ťažkým poškodením pečene nie sú dostupné žiadne údaje. Aprepitant sa má u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Tvrdá kapsula sa má prehltnúť vcelku.

EMEND sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podanie s pimozidom, terfenadínom, astemizolom alebo cisapridom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti so stredne ťažkým až ťažkým poškodením pečene

U pacientov so stredne ťažkým poškodením pečene sú k dispozícii iba obmedzené údaje a u pacientov s ťažkým poškodením pečene nie sú dostupné žiadne údaje. EMEND sa má u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časť 5.2).

Interakcie s CYP3A4

EMEND sa má používať s opatnosťou u pacientov, ktorí súbežne užívajú perorálne podávané liečivá primárne metabolizované CYP3A4 a s úzkym terapeutickým rozsahom, ako sú cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, deriváty námeľových alkaloidov, fentanyl a chinidín (pozri časť 4.5). Ďalej je potrebné venovať zvýšenú pozornosť súbežnému podávaniu irinotekánu, pretože táto kombinácia môže vyústiť do zvýšenej toxicity.

Súbežné podávanie s warfarínom (substrát CYP2C9)

U pacientov, ktorí sú dlhodobo liečení warfarínom, sa má pozorne monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) počas liečby liekom EMEND a počas 14 dní po každom trojdňovom cykle liečby liekom EMEND (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s hormonálnymi kontraceptívami

Počas podávania a 28 dní po ukončení podávania lieku EMEND môže dôjsť k zníženiu účinnosti hormonálnych kontraceptív. Počas liečby liekom EMEND a počas 2 mesiacov po užití poslednej dávky lieku EMEND sa majú používať alternatívne nehormonálne zaist'ovacie metódy antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Kapsuly lieku EMEND obsahujú sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aprepitant (125 mg/80 mg) je substrátom, stredne silným inhibítorom a induktorom CYP3A4. Aprepitant je tiež induktorom CYP2C9. Počas liečby liekom EMEND je CYP3A4 inhibovaný. Po ukončení liečby spôsobuje EMEND prechodnú miernu indukciu CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidácie. Nezdá sa, že aprepitant interaguje s P-glykoproteínovým transportérom, čo sa preukázalo neprítomnosťou interakcie aprepitantu s digoxínom.

Vplyv aprepitantu na farmakokinetiku iných liečiv

Inhibícia CYP3A4

Aprepitant (125 mg/80 mg) ako stredne silný inhibítor CYP3A4 môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liečiv, ktoré sa metabolizujú cez CYP3A4. Počas 3-dňovej liečby liekom EMEND sa môže celková expozícia perorálne podávaným substrátom CYP3A4 zvýšiť až približne trojnásobne. Na plazmatické koncentrácie intravenózne podávaných substrátov CYP3A4 sa očakáva nižší vplyv aprepitantu. EMEND sa nesmie užívať súbežne s pimozidom, terfenadínom, astemizolom alebo cisapridom (pozri časť 4.3). Inhibícia CYP3A4 navodená aprepitantom by mohla viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liečiv a potenciálne spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce reakcie. Pri súbežnom podávaní lieku EMEND a perorálne podávaných liečiv, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A4 a s úzkym terapeutickým rozsahom, ako sú cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl a chinidín, sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Kortikosteroidy

Dexametazón: pri súbežnom užívaní s liekom EMEND v režime 125 mg/80 mg sa má zvyčajná dávka perorálneho dexametazónu znížiť približne o 50 %. V klinických štúdiách chemoterapiou indukovanej nevoľnosti a vracania (CINV) bola dávka dexametazónu zvolená s ohľadom na liekové interakcie (pozri časť 4.2). EMEND podávaný v režime 125 mg súbežne s perorálnym dexametazónom 20 mg v deň 1 a EMEND 80 mg/deň podávaný súbežne s perorálnym dexametazónom 8 mg počas dní 2 až 5 zvýšil v dňoch 1 a 5 AUC dexametazónu, substrátu CYP3A4, 2,2-násobne.

Metylprednizolón: pri súbežnom užívaní s liekom EMEND v režime 125 mg/80 mg sa má zvyčajná dávka intravenózne podávaného metylprednizolónu znížiť o približne 25 % a zvyčajná dávka perorálneho metylprednizolónu o približne 50 %. EMEND podávaný v režime 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3 zvýšil AUC metylprednizolónu, substrátu CYP3A4, 1,3-násobne v deň 1 a 2,5-násobne v deň 3, keď sa v deň 1 súbežne podával metylprednizolón v dávke 125 mg intravenózne a v dňoch 2 a 3 v dávke 40 mg perorálne.

Počas kontinuálnej liečby metylprednizolónom sa môže AUC metylprednizolónu neskôr v priebehu 2 týždňov od úvodného podania dávky lieku EMEND znížiť v dôsledku indukčného účinku aprepitantu na CYP3A4. Očakáva sa, že tento účinok môže byť výraznejší pri perorálne podávanom metylprednizolóne.

Chemoterapeutiká

Keď bol EMEND vo farmakokinetických štúdiách podávaný v režime 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3, neovplyvnil farmakokinetiku docetaxelu podaného intravenózne v deň 1, ani vinorelbínu podaného intravenózne v deň 1 alebo deň 8. Keďže vplyv lieku EMEND na farmakokinetiku perorálne podávaných substrátov CYP3A4 je väčší ako na farmakokinetiku intravenózne podávaných substrátov CYP3A4, nedá sa vylúčiť interakcia s perorálne podávanými chemoterapeutikami prevažne alebo čiastočne metabolizovanými CYP3A4 (napr. etopozid, vinorelbín). U pacientov, ktorí užívajú lieky prevažne alebo čiastočne metabolizované CYP3A4, sa odporúča opatrnosť a môže byť vhodné ďalšie sledovanie (pozri časť 4.4). Po súbežnom podaní aprepitantu a ifosfamidu boli pri používaní lieku po jeho uvedení na trh hlásené prípady neurotoxicity, potenciálnej nežiaducej reakcie ifosfamidu.

Imunosupresíva

Počas 3-dňového režimu CINV sa v expozícii imunosupresívam metabolizovaným CYP3A4 (napr. cyklosporín, takrolimus, everolimus a sirolimus) predpokladá prechodný stredne silný vzostup nasledovaný miernym poklesom. Vzhľadom na krátke trvanie 3-dňového režimu a od času závislé obmedzené zmeny v expozícii sa počas 3 dní súbežného podávania s liekom EMEND neodporúča zníženie dávky imunosupresíva.

Midazolam

Pri súbežnom užívaní lieku EMEND (125 mg/80 mg) sa majú zohľadniť možné účinky zvýšených plazmatických koncentrácií midazolamu alebo iných benzodiazepínov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 (alprazolam, triazolam).

Keď sa jednorazová perorálna dávka midazolamu 2 mg podala v dňoch 1 a 5 spolu s liekom EMEND v režime 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 až 5, zvýšil EMEND AUC midazolamu, senzitivného substrátu CYP3A4, 2,3-násobne v deň 1 a 3,3-násobne v deň 5.

V inej štúdií s intravenózne podávaným midazolamom sa EMEND podal v dávke 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3 a midazolam 2 mg bol podaný intravenózne pred podaním trojdňového režimu s liekom EMEND a v dňoch 4, 8 a 15. EMEND zvýšil AUC midazolamu o 25 % v deň 4 a znížil AUC midazolamu o 19 % v deň 8 a o 4 % v deň 15. Tieto účinky sa nepovažovali za klinicky významné.

V tretej štúdií s intravenóznym a perorálnym podaním midazolamu sa EMEND podával v dávke 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3 spolu s ondansetrónom 32 mg v deň 1, dexametazónom 12 mg v deň 1 a 8 mg v dňoch 2-4. Táto kombinácia (t.j. EMEND, ondansetrón a dexametazón) znížila AUC perorálneho midazolamu o 16 % v deň 6, o 9 % v deň 8, o 7 % v deň 15 a o 17 % v deň 22. Tieto účinky sa nepovažovali za klinicky významné.

S intravenóznym podaním midazolamu a lieku EMEND bola ukončená ďalšia štúdia. 2 mg midazolamu boli intravenózne podané 1 hodinu po perorálnom podaní jednorazovej dávky EMEND 125 mg. Plazmatická AUC midazolamu sa zvýšila 1,5-násobne. Tento účinok sa nepovažoval za klinicky významný.

Indukcia

Aprepitant ako mierny induktor CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidácie môže počas dvoch týždňov po začatí liečby a po liečbe znížiť plazmatické koncentrácie substrátov eliminovaných týmito cestami. Tento účinok sa môže prejaviť až po ukončení 3-dňovej liečby liekom EMEND. Pre substráty CYP2C9 a CYP3A4 je indukcia prechodná, s maximálnym účinkom dosiahnutým 3-5 dní po ukončení 3-dňovej liečby liekom EMEND. Účinok trvá počas niekoľkých dní, potom pomaly ustupuje a do dvoch týždňov od ukončenia liečby liekom EMEND je klinicky nevýznamný. Slabá indukcia glukuronidácie sa tiež pozoruje pri podávaní 80 mg aprepitantu perorálne počas 7 dní. Údaje o účinkoch na CYP2C8 a CYP2C19 chýbajú. Ak sa počas tohto časového obdobia podáva warfarín, acenokumarol, tolbutamid, fenytoín alebo iné liečivá, o ktorých je známe, že sú metabolizované CYP2C9, odporúča sa opatrnosť.

Warfarín

U pacientov dlhodobo liečených warfarínom sa má počas liečby liekom EMEND a 2 týždne po každom 3-dňovom cykle liečby liekom EMEND na nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou dôsledne monitorovať protrombínový čas (INR) (pozri časť 4.4). Keď sa podal EMEND v jednorazovej 125-mg dávke v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3 zdravým jedincom stabilizovaným na dlhodobej liečbe warfarínom, EMEND neovplyvnil plazmatickú AUC R(+) ani S(-) warfarínu v deň 3; 5 dní po ukončení liečby liekom EMEND sa však minimálna koncentrácia S(-) warfarínu (substrátu CYP2C9) znížila o 34 % sprevádzaná 14 % poklesom INR.

Tolbutamid

EMEND podávaný v dávke 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3 znížil AUC tolbutamidu (substrátu CYP2C9) o 23 % v deň 4, o 28 % v deň 8 a o 15 % v deň 15, keď sa tolbutamid podal v jednorazovej dávke 500 mg perorálne pred podaním lieku EMEND v trojdňovom režime a v deň 4, 8 a 15.

Hormonálne kontraceptíva

Počas podávania a 28 dní po ukončení podávania lieku EMEND môže dôjsť k zníženiu účinnosti hormonálnych kontraceptív. Počas liečby liekom EMEND a počas 2 mesiacov po poslednej dávke lieku EMEND sa majú používať alternatívne nehormonálne zaisťovacie formy antikoncepcie.

V klinickej štúdií boli v dňoch 1 až 21 podávané jednorazové dávky perorálneho kontraceptíva obsahujúceho etinylestradiol a noretisterón s liekom EMEND, ktorý sa podával v režime 125 mg v deň 8 a 80 mg/deň v dňoch 9 a 10 spolu s intravenóznym ondansetrónom 32 mg v deň 8 a perorálnym dexametazónom v dávke 12 mg v deň 8 a v dávke 8 mg/deň v dňoch 9, 10 a 11. V tejto štúdií sa počas dní 9 až 21 znížili minimálne (trough) koncentrácie etinylestradiolu až o 64 % a minimálne koncentrácie noretisterónu sa znížili až o 60 %.

Antagonisty 5-HT₃

V klinických interakčných štúdiách nemal aprepitant klinicky významný účinok na farmakokinetiku ondansetrónu, granisetronu alebo hydrodolasetronu (aktívny metabolit dolasetronu).

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku aprepitantu

Pri súbežnom podávaní lieku EMEND s liečivami, ktoré inhibujú aktivitu CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón a inhibítory proteázy), je potrebné postupovať opatrne, pretože sa predpokladá, že táto kombinácia bude mať za následok niekoľkonásobné zvýšenie plazmatickej koncentrácie aprepitantu (pozri časť 4.4).

Súbežnému podávaniu lieku EMEND s liečivami, ktoré silne indukujú aktivitu CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital), je potrebné sa vyhnúť, pretože táto kombinácia vedie k zníženým plazmatickým koncentráciám aprepitantu, čo môže spôsobiť zníženie účinnosti lieku EMEND. Súbežné podávanie lieku EMEND s rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa neodporúča.

Ketokonazol

Po podaní jednorazovej 125-mg dávky aprepitantu v deň 5 počas 10-dňového podávania ketokonazolu 400 mg/deň, silného inhibítora CYP3A4, došlo k približne 5-násobnému zvýšeniu AUC aprepitantu a k približne 3-násobnému zvýšeniu priemerného terminálneho polčasu aprepitantu.

Rifampicín

Po podaní jednorazovej 375-mg dávky aprepitantu v deň 9 počas 14-dňového podávania rifampicínu 600 mg/deň, silného induktora CYP3A4, došlo k zníženiu AUC aprepitantu o 91 % a k zníženiu priemerného terminálneho polčasu o 68 %.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa vykonali len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Počas podávania a 28 dní po ukončení podávania lieku EMEND sa môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív. Počas liečby liekom EMEND a počas 2 mesiacov po užití poslednej dávky lieku EMEND sa majú používať alternatívne nehormonálne zaisťovacie metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Gravidita

Pre aprepitant nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o exponovaných graviditách. Potenciál aprepitantu na reprodukčnú toxicitu nebol jasne stanovený, pretože v štúdiách na zvieratách sa nemohli dosiahnuť vyššie expozičné hladiny ako terapeutická expozícia u ľudí pri dávkach 125 mg/80 mg. Tieto štúdie nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Možné účinky zmien neurokinínovej regulácie na reprodukciu nie sú známe. EMEND sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Dojčenie

Aprepitant sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov. Nie je známe, či sa aprepitant vylučuje do ľudského mlieka, preto sa dojčenie počas liečby liekom EMEND neodporúča.

Fertilita

Potenciál účinkov aprepitantu na fertilitu nebol jasne stanovený, pretože v štúdiách na zvieratách sa nemohli dosiahnuť vyššie expozičné hladiny ako terapeutická expozícia u ľudí. Tieto štúdie fertility nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na reprodukciu, fertilitu, embryonálny/fetálny vývoj alebo počet a pohyblivosť spermíí (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

EMEND môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá, bicyklovať sa a obsluhovať stroje. Po podaní lieku EMEND sa môže objaviť závrat a únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil aprepitantu sa hodnotil u približne 6 500 dospelých vo viac ako 50 štúdiách a 184 detí a dospievajúcich v 2 pivotných pediatrických klinických skúšaníach.

U dospelých dostávajúcich vysoko emetogénnu chemoterapiu (HEC) boli najčastejšími nežiaducimi reakciami, pri ktorých bola hlásená vyššia incidencia u pacientov liečených režimom s aprepitantom ako u pacientov liečených štandardnou liečbou: štikútanie (4,6 % oproti 2,9 %), zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) (2,8 % oproti 1,1 %), dyspepsia (2,6 % oproti 2,0 %), zápcha (2,4 % oproti 2,0 %), bolesť hlavy (2,0 % oproti 1,8 %) a znížená chuť do jedla (2,0 % oproti 0,5 %). U pacientov dostávajúcich stredne emetogénnu chemoterapiu (MEC) najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá sa vyskytla s vyššou incidenciou u pacientov liečených režimom s aprepitantom než u pacientov liečených štandardnou terapiou, bola únava (1,4 % oproti 0,9 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými s väčšou incidenciou u pediatrických pacientov liečených režimom s aprepitantom ako s kontrolným režimom počas dostávania emetogénnej protirakovinovej chemoterapie boli štikútanie (3,3 % oproti 0,0 %) a začervenanie (1,1 % oproti 0,0 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V združenej analýze štúdií HEC a MEC sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie s incidenciou vyššou pri aprepitante ako u dospelých alebo pediatrických pacientov liečených štandardnou terapiou alebo pri používaní lieku po jeho uvedení na trh. Kategórie frekvencie uvedené v tabuľke sú založené na štúdiách u dospelých; pokiaľ nie sú uvedené v tabuľke, pozorované frekvencie v pediatrických štúdiách boli podobné alebo nižšie. Niektoré menej časté nežiaduce reakcie v populácii dospelých sa nepozorovali v pediatrických štúdiách.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduca reakcia | Frekvencia |
|--|---|-------------|
| Infekcie a nákazy | kandidóza, stafylokoková infekcia | zriedkavé |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | febrilná neutropénia, anémia | menej časté |
| Poruchy imunitného systému | reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií | neznáme |
| Poruchy metabolizmu a výživy | znížená chuť do jedla | časté |
| | polydipsia | zriedkavé |
| Psychické poruchy | úzkosť | menej časté |
| | dezorientácia, euforická nálada | zriedkavé |
| Poruchy nervového systému | bolesť hlavy | časté |
| | závrat, somnolencia | menej časté |
| | kognitívna porucha, letargia, dysgeuzia | zriedkavé |
| Poruchy oka | konjunktivitída | zriedkavé |
| Poruchy ucha a labyrintu | tinitus | zriedkavé |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | palpitácie | menej časté |
| | bradykardia, kardiovaskulárna porucha | zriedkavé |
| Poruchy ciev | nával tepla/začervenanie | menej časté |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | štikútanie | časté |
| | orofaryngeálna bolesť, kýchanie, kašeľ, výtok hlienu z nosa do hrtanu, podráždenie hrdla | zriedkavé |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | zápcha, dyspepsia | časté |
| | eruktácia, nauzea [†] , vracanie [†] , gastroezofageálna refluxová choroba, bolesť brucha, sucho v ústach, flatulencia | menej časté |
| | perforácia vredu dvanástnika, stomatitída, abdominálna distenzia, tvrdá stolica, neutropenická kolitída | zriedkavé |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | vyrážka, akné | menej časté |
| | fotosenzitívna reakcia, hyperhidróza, seborea, kožná lézia, pruritická vyrážka, Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza | zriedkavé |
| | pruritus, urtikária | neznáme |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | svalová slabosť, svalové kŕče | zriedkavé |
| Poruchy obličiek a močovej sústavy | dyzúria | menej časté |
| | polakizúria | zriedkavé |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | únava | časté |
| | asténia, nepokoj | menej časté |
| | edém, diskomfort hrudníka, porucha chôdze | zriedkavé |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | zvýšenie ALT | časté |
| | zvýšenie AST, zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi | menej časté |
| | potvrdená prítomnosť erytrocytov v moči, znížená hladina sodíka v krvi, pokles hmotnosti, zníženie počtu neutrofilov, prítomnosť glukózy v moči, zvýšené vylučovanie moču | zriedkavé |

[†] Nauzea a vracanie boli v prvých 5 dňoch liečby po chemoterapii parametrami účinnosti a až potom sa hlásili ako nežiaduce reakcie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Profily nežiaducich reakcií u dospelých boli v predĺžení štúdií HEC a MEC s viacnásobnými cyklami až na 6 ďalších cyklov chemoterapie vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sa pozorovali v 1. cykle.

V ďalšej aktívne kontrolovanej klinickej štúdiu u 1 169 dospelých pacientov dostávajúcich aprepitant a HEC bol profil nežiaducich reakcií vo všeobecnosti podobný profilu, ktorý sa pozoroval v iných štúdiách HEC s aprepitantom.

Štúdie okrem CINV

U dospelých pacientov liečených jednorazovou dávkou 40 mg aprepitantu na pooperačnú nevoľnosť a vracanie (PONV) boli pozorované ďalšie nežiaduce reakcie s vyššou incidenciou ako pri ondansetróne: bolesť v hornej časti brucha, abnormálne zvuky čriev, zápcha*, dyzartria, dyspnoe, znížená citlivosť, insomnia, mióza, nauzea, sensorická porucha, žalúdočné ťažkosti, subileus*, zníženie zrakovej ostrosti, sipot.

* Hlásené u pacientov užívajúcich vyššiu dávku aprepitantu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania je potrebné prerušiť liečbu liekom EMEND a prejsť na celkovú podpornú liečbu a monitorovanie pacienta. Pretože aprepitant má antiemetický účinok, nemusí byť farmakologicky navodené zvracanie efektívne.

Aprepitant sa nedá odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, ATC kód: A04AD12

Aprepitant je selektívny vysokoafinitný antagonista na neurokinín 1 (NK₁) receptoroch pre ľudskú substanciu P.

3-dňový režim s aprepitantom u dospelých

V 2 randomizovaných dvojito zaslepených štúdiách, ktoré celkovo zahŕňali 1 094 dospelých pacientov dostávajúcich chemoterapiu obsahujúcu cisplatinu ≥ 70 mg/m², sa porovnával režim s aprepitantom v kombinácii s ondansetrónom/dexametazónom (pozri časť 4.2) a štandardný režim (placebo plus ondansetrón 32 mg intravenózne v deň 1 plus dexametazón 20 mg perorálne v deň 1 a 8 mg perorálne dvakrát denne počas dní 2 až 4). Aj keď sa v klinických skúšaniach použila intravenózna dávka 32 mg ondansetrónu, táto dávka už nie je odporúčanou dávkou. Príslušné informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností vybraného lieku obsahujúceho antagonistu 5-HT₃.

Účinnosť vychádzala z hodnotenia nasledujúceho kompozitného ukazovateľa: úplná odpoveď (definovaná ako stav bez epizód vracania a bez použitia záchranej liečby) hlavne počas 1. cyklu. Výsledky sa hodnotili pre každú individuálnu štúdiu a pre 2 štúdie v kombinácii.

V tabuľke 1 je súhrn kľúčových výsledkov štúdií z kombinovanej analýzy.

Tabuľka 1
 Percento odpovedajúcich dospelých pacientov, ktorí dostávali vysoko emetogénnu chemoterapiu, podľa liečebnej skupiny a fázy – 1. cyklus

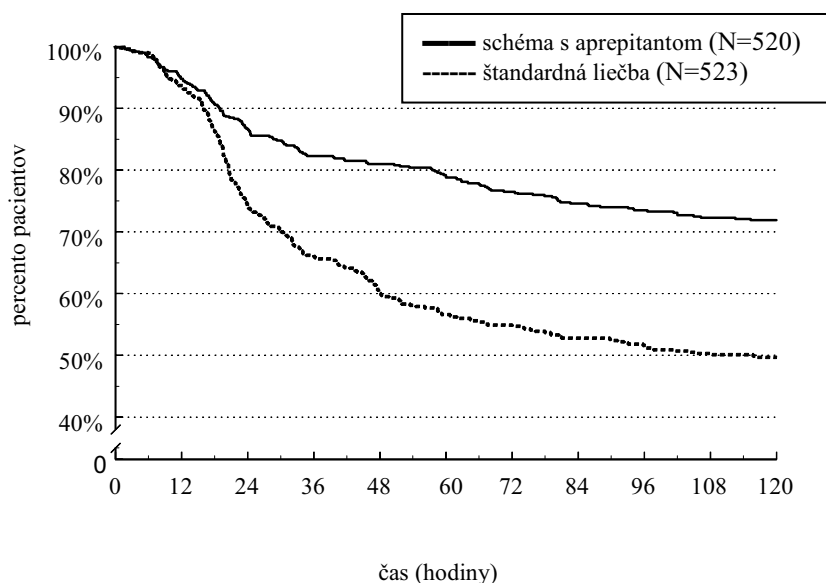
| KOMPOZITNÉ UKAZOVATELE | Režim | Štandardná | Rozdiely* | |
|--|---|---------------------------------------|-----------|--------------|
| | s aprepitantom (N = 521) [†] % | liečba (N = 524) [†] % | % | (95 % IS) |
| Úplná odpoveď (žiadne vracanie a žiadna záchranná terapia) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 67,7 | 47,8 | 19,9 | (14,0, 25,8) |
| 0-24 hodín | 86,0 | 73,2 | 12,7 | (7,9, 17,6) |
| 25-120 hodín | 71,5 | 51,2 | 20,3 | (14,5, 26,1) |
| JEDNOTLIVÉ UKAZOVATELE | | | | |
| Bez vracania (žiadne epizódy vracania bez ohľadu na použitie záchranej terapie) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 71,9 | 49,7 | 22,2 | (16,4, 28,0) |
| 0-24 hodín | 86,8 | 74,0 | 12,7 | (8,0, 17,5) |
| 25-120 hodín | 76,2 | 53,5 | 22,6 | (17,0, 28,2) |
| Bez významnej nauzey (maximálny VAS < 25 mm na stupnici 0-100 mm) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 72,1 | 64,9 | 7,2 | (1,6, 12,8) |
| 25-120 hodín | 74,0 | 66,9 | 7,1 | (1,5, 12,6) |

* Intervaly spoľahlivosti boli vypočítané bez úpravy podľa pohlavia a súbežnej chemoterapie, ktoré boli zahrnuté v primárnej analýze mier pravdepodobnosti a logistických modeloch.

[†] U jedného pacienta v režime s aprepitantom boli dostupné iba údaje z akútnej fázy a bol vylúčený z celkovej analýzy a analýzy oneskorenej fázy; u jedného pacienta so štandardnou liečbou boli dostupné iba údaje z oneskorenej fázy a bol vylúčený z celkovej analýzy a analýzy akútnej fázy.

Odhadovaný čas do prvého vracania v kombinovanej analýze je zobrazený na Kaplan-Meierovom grafe na obrázku 1.

Obrázok 1
 Percento dospelých pacientov dostávajúcich vysoko emetogénnu chemoterapiu, ktorí boli bez vracania, v čase – 1. cyklus



Štatisticky významné rozdiely v účinnosti sa pozorovali aj v každej z 2 individuálnych štúdií.

V tých istých 2 klinických štúdiách pokračovalo 851 dospelých pacientov v predĺžení s opakovanými cyklami, až do 5 ďalších cyklov chemoterapie. Režim s aprepitantom si zachoval účinnosť počas všetkých cyklov.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu u celkovo 866 dospelých pacientov (864 žien, 2 muži) dostávajúcich chemoterapiu, ktorá zahŕňala cyklofosfamid 750-1 500 mg/m² alebo cyklofosfamid 500-1 500 mg/m² a doxorubicín (≤ 60 mg/m²) alebo epirubicín (≤ 100 mg/m²), sa porovnával režim s aprepitantom v kombinácii s ondansetrónom/dexametazónom (pozri časť 4.2) so štandardnou terapiou (placebo plus ondansetrón 8 mg perorálne (dvakrát v deň 1 a každých 12 hodín v dňoch 2 a 3) plus dexametazón 20 mg perorálne v deň 1).

Účinnosť vychádzala z hodnotenia kompozitného ukazovateľa: úplná odpoveď (definovaná ako stav bez epizód vracania a bez použitia záchranej liečby) hlavne počas 1. cyklu.

Súhrn kľúčových výsledkov štúdie je uvedený v tabuľke 2.

Tabuľka 2
Percento odpovedajúcich dospelých pacientov podľa liečebnej skupiny a fázy - 1. cyklus stredne emetogénna chemoterapia

| KOMPOZITNÉ UKAZOVATELE | Režim s aprepitantom (N = 433) [†] | Štandardná liečba (N = 424) | Rozdiely* | |
|--|---|-----------------------------------|-----------|--------------|
| | % | % | % | (95 % IS) |
| Úplná odpoveď (žiadne vracanie a žiadna záchranná terapia) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 50,8 | 42,5 | 8,3 | (1,6, 15,0) |
| 0-24 hodín | 75,7 | 69,0 | 6,7 | (0,7, 12,7) |
| 25-120 hodín | 55,4 | 49,1 | 6,3 | (-0,4, 13,0) |
| JEDNOTLIVÉ UKAZOVATELE | | | | |
| Bez vracania (žiadne epizódy vracania bez ohľadu na použitie záchranej terapie) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 75,7 | 58,7 | 17,0 | (10,8, 23,2) |
| 0-24 hodín | 87,5 | 77,3 | 10,2 | (5,1, 15,3) |
| 25-120 hodín | 80,8 | 69,1 | 11,7 | (5,9, 17,5) |
| Bez významnej nauzey (maximálny VAS < 25 mm na stupnici 0-100 mm) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 60,9 | 55,7 | 5,3 | (-1,3, 11,9) |
| 0-24 hodín | 79,5 | 78,3 | 1,3 | (-4,2, 6,8) |
| 25-120 hodín | 65,3 | 61,5 | 3,9 | (-2,6, 10,3) |

* Intervaly spoľahlivosti boli vypočítané bez úpravy podľa vekovej kategórie (< 55 rokov, ≥ 55 rokov) a vyšetrovanej skupiny, ktoré boli zahrnuté v primárnej analýze mier pravdepodobnosti a logistických modeloch.

[†] U jedného pacienta v režime s aprepitantom boli dostupné iba údaje z akútnej fázy a bol vylúčený z celkovej analýzy a analýzy oneskorenej fázy.

V tej istej klinickej štúdiu pokračovalo 744 dospelých pacientov v predĺžení s opakovanými cyklami až do 3 ďalších cyklov chemoterapie. Režim s aprepitantom si zjavne zachoval účinnosť počas všetkých cyklov.

V druhej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdiu s paralelnými skupinami sa režim s aprepitantom porovnával so štandardnou terapiou u 848 dospelých pacientov (652 žien, 196 mužov) dostávajúcich chemoterapiu, ktorá zahŕňala akúkoľvek intravenóznou dávkou oxaliplatiny, karboplatiny, epirubicínu, idarubicínu, ifosfamidu, irinotekánu, daunorubicínu, doxorubicínu, intravenózneho cyklofosfamidu (< 1 500 mg/m²) alebo intravenózneho cytarabínu (> 1 g/m²). Pacienti dostávajúci režim s aprepitantom dostávali chemoterapiu na viaceré typy tumorov, ktoré zahŕňali 52 % karcinómov prsníka, 21 % gastrointestinálnych karcinómov vrátane kolorektálneho karcinómu, 13 % pľúcnych karcinómov a 6 % gynekologických karcinómov. Režim s aprepitantom v kombinácii s režimom s ondansetrónom/dexametazónom (pozri časť 4.2) sa porovnával so štandardnou terapiou (placebo v kombinácii s ondansetrónom 8 mg perorálne (dvakrát v deň 1 a každých 12 hodín v dňoch 2 a 3) plus dexametazón 20 mg perorálne v deň 1).

Účinnosť vychádzala z hodnotenia nasledujúcich primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov: bez vracania počas celého času (0 až 120 hodín po chemoterapii), hodnotenie bezpečnosti a tolerancie režimu s aprepitantom na chemoterapiou vyvolanú nevoľnosť a vracanie (CINV) a úplná odpoveď (definovaná ako stav bez vracania a bez použitia záchranej liečby) počas celého času (0 až 120 hodín po chemoterapii). Ďalej sa hodnotilo percento bez významnej nauzey počas celého času (0 až 120 hodín po chemoterapii) ako exploratívny cieľový ukazovateľ, a v akútnej a oneskorenej fáze ako post-hoc analýza.

Súhrn kľúčových výsledkov štúdie je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3
Percento odpovedajúcich dospelých pacientov podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdiu 2 - 1. cyklus stredne emetogénna chemoterapia

| | Režim s aprepitantom (N = 425) % | Štandardná liečba (N = 406) % | Rozdiely* % | (95 % IS) |
|--|---|--|----------------|--------------|
| Úplná odpoveď (žiadne vracanie a žiadna záchranná terapia) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 68,7 | 56,3 | 12,4 | (5,9, 18,9) |
| 0-24 hodín | 89,2 | 80,3 | 8,9 | (4,0, 13,8) |
| 25-120 hodín | 70,8 | 60,9 | 9,9 | (3,5, 16,3) |
| Bez vracania (žiadne epizódy vracania bez ohľadu na použitie záchranej terapie) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 76,2 | 62,1 | 14,1 | (7,9, 20,3) |
| 0-24 hodín | 92,0 | 83,7 | 8,3 | (3,9, 12,7) |
| 25-120 hodín | 77,9 | 66,8 | 11,1 | (5,1, 17,1) |
| Bez významnej nauzey (maximálny VAS < 25 mm na stupnici 0-100 mm) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 73,6 | 66,4 | 7,2 | (1,0, 13,4) |
| 0-24 hodín | 90,9 | 86,3 | 4,6 | (0,2, 9,0) |
| 25-120 hodín | 74,9 | 69,5 | 5,4 | (-0,7, 11,5) |

* Intervaly spoľahlivosti boli vypočítané bez úpravy podľa pohlavia a regiónu, ktoré boli zahrnuté v primárnej analýze používajúcej logistické modely.

Prínos kombinovanej terapie s aprepitantom v celej populácii štúdie bol daný najmä výsledkami pozorovanými u pacientov so slabou kontrolou pri štandardnom režime, ako napr. u žien, i keď výsledky boli číselne lepšie bez ohľadu na vek, typ tumoru alebo pohlavie. Úplná odpoveď na režim s aprepitantom, resp. štandardnú terapiu sa dosiahla u 209/324 (65 %), resp. 161/320 (50 %) žien a 83/101 (82 %), resp. 68/87 (78 %) mužov.

Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívnym komparátorom kontrolovanej klinickej štúdiu, ktorá zahŕňala 302 detí a dospelých (vo veku 6 mesiacov až 17 rokov) dostávajúcich stredne až vysoko emetogénnu chemoterapiu, bol aprepitant porovnávaný s kontrolným režimom na prevenciu CINV.

Účinnosť režimu s aprepitantom bola vyhodnocovaná v jednorazovom cykle (1. cyklus).

V nasledujúcich cykloch mali pacienti možnosť dostávať odslepený aprepitant (voliteľný 2. - 6. cyklus). V týchto voliteľných cykloch sa však účinnosť nehodnotila. Režim s aprepitantom pre dospelých vo veku 12 až 17 rokov (n = 47) pozostával z kapsúl lieku EMEND 125 mg perorálne v deň 1 a 80 mg/deň v deň 2 a 3 v kombinácii s ondansetrónom v deň 1. Režim s aprepitantom pre deti vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov (n = 105) pozostával z prášku na perorálnu suspenziu EMEND 3,0 mg/kg (až do 125 mg) perorálne v deň 1 a 2,0 mg/kg (až do 80 mg) perorálne v deň 2 a 3 v kombinácii s ondansetrónom v deň 1. Kontrolný režim u dospelých vo veku 12 až 17 rokov (n = 48) a detí vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov (n = 102) pozostával z placebo pre aprepitant v deň 1, 2 a 3 v kombinácii s ondansetrónom v deň 1. EMEND alebo placebo sa podával 1 hodinu pred začiatkom chemoterapie a ondansetrón sa podával 30 minút pred začiatkom chemoterapie. Ako súčasť antiemetického režimu u pediatrických pacientov v oboch vekových

skupinách bol povolený intravenózný dexametazón na základe rozhodnutia lekára. U pediatrických pacientov dostávajúcich aprepitant sa vyžadovalo zníženie dávky (50 %) dexametazónu. U pediatrických pacientov dostávajúcich kontrolný režim sa nevyžadovalo žiadne zníženie dávky. Z týchto pacientov sa u 29 % v režime s aprepitantom a u 28 % v kontrolnom režime používal dexametazón ako súčasť režimu v 1. cykle.

Antiemetický účinok lieku EMEND bol vyhodnocovaný počas 5-dňového (120 hodín) obdobia po začatí chemoterapie v deň 1. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola úplná odpoveď v oneskorenej fáze (25 až 120 hodín po začatí chemoterapie) v 1. cykle. Súhrn kľúčových výsledkov štúdie je uvedený v tabuľke 4.

Tabuľka 4

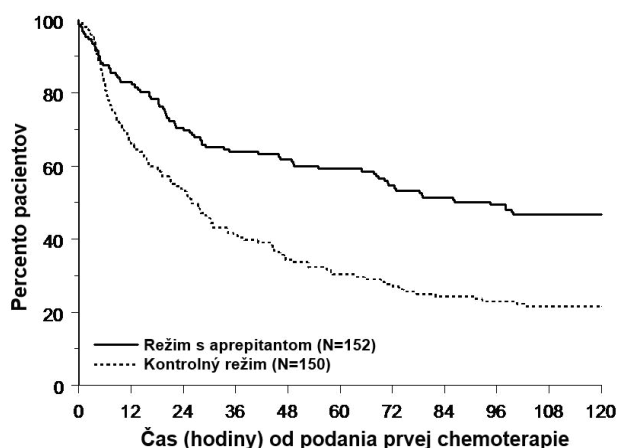
Počet (%) pediatrických pacientov s úplnou odpoveďou a bez vracania podľa liečebnej skupiny a fázy – 1. cyklus (populácia so zámerom liečiť)

| | režim s aprepitantom n/m (%) | kontrolný režim n/m (%) |
|---|---------------------------------|----------------------------|
| PRIMÁRNÝ CIEĽOVÝ UKAZOVATEĽ | | |
| Úplná odpoveď** – oneskorená fáza | 77/152 (50,7) [†] | 39/150 (26,0) |
| ĎALŠIE VOPRED DEFINOVANÉ CIEĽOVÉ UKAZOVATELE | | |
| Úplná odpoveď** – akútna fáza | 101/152 (66,4) [‡] | 78/150 (52,0) |
| Úplná odpoveď** – celková fáza | 61/152 (40,1) [†] | 30/150 (20,0) |
| Bez vracania [§] – celková fáza | 71/152 (46,7) [†] | 32/150 (21,3) |
| *Úplná odpoveď = bez vracania alebo pocitu na vracanie alebo napínania na vracanie bez použitia záchranej liečby. | | |
| [†] p < 0,01 pri porovnaní s kontrolným režimom. | | |
| [‡] p < 0,05 pri porovnaní s kontrolným režimom. | | |
| [§] Bez vracania = bez vracania alebo pocitu na vracanie alebo napínania na vracanie. | | |
| n/m = počet pacientov s požadovanou odpoveďou/počet pacientov zahrnutých v časovom bode. | | |
| Akútna fáza: 0 až 24 hodín po začatí chemoterapie. | | |
| Oneskorená fáza: 25 až 120 hodín po začatí chemoterapie. | | |
| Celková fáza: 0 až 120 hodín po začatí chemoterapie. | | |

Odhadovaný čas do prvého vracania po začatí liečby chemoterapiou bol dlhší pri režime s aprepitantom (odhadovaný medián času do prvého vracania bol 94,5 hodín) v porovnaní so skupinou s kontrolným režimom (odhadovaný medián času do prvého vracania bol 26,0 hodín) ako je znázornené na Kaplan-Meierových grafoch na obrázku 2.

Obrázok 2

Čas do prvej epizódy vracania od začiatku podávania chemoterapie – pediatrickí pacienti v celkovej fáze – 1. cyklus (populácia so zámerom liečiť)



Analýza účinnosti v podskupinách v 1. cykle preukázala, že bez ohľadu na vekovú kategóriu, pohlavie, používanie dexametazónu pri antiemetickej profylaxii a emetogénnej chemoterapii, režim s aprepitantom poskytoval lepšiu kontrolu ako kontrolný režim s ohľadom na cieľové ukazovatele úplnej odpovede.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aprepitant vykazuje nelineárnu farmakokinetiku. Klírens aj absolútna biologická dostupnosť klesajú so stúpajúcou dávkou.

Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť aprepitantu je 67 % pre 80-mg kapsulu a 59 % pre 125-mg kapsulu. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) aprepitantu sa dosiahla približne po 4 hodinách (t_{max}). Perorálne podanie kapsuly aprepitantu spolu so štandardnými raňajkami, približne 800 kcal, malo za následok až 40 % zvýšenie AUC aprepitantu. Toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné.

Farmakokinetika aprepitantu je v rozsahu klinického dávkovania nelineárna. U zdravých mladých dospelých bolo zvýšenie $AUC_{0-\infty}$ o 26 % väčšie, ako by zodpovedalo dávke medzi 80-mg a 125-mg jednorazovými dávkami podanými po jedle.

Po jednorazovom perorálnom podaní 125-mg dávky lieku EMEND v deň 1 a 80 mg raz denne v dňoch 2 a 3 bola AUC_{0-24h} (priemer \pm SD) $19,6 \pm 2,5 \mu g \cdot h/ml$ v deň 1 a $21,2 \pm 6,3 \mu g \cdot h/ml$ v deň 3. C_{max} bola $1,6 \pm 0,36 \mu g/ml$ v deň 1 a $1,4 \pm 0,22 \mu g/ml$ v deň 3.

Distribúcia

Aprepitant sa silne viaže na proteíny, v priemere 97 %. Geometrický priemer zdanlivého distribučného objemu v rovnovážnom stave ($V_{d_{ss}}$) je u ľudí približne 66 l.

Biotransformácia

Aprepitant je značne metabolizovaný. U zdravých mladých dospelých po podaní jednorazovej intravenózne 100-mg dávky [^{14}C]-fosaprepitantu, proliečiva aprepitantu, tvorí aprepitant počas 72 hodín približne 19 % rádioaktivity v plazme, čo ukazuje na významnú prítomnosť metabolitov v plazme. V ľudskej plazme sa identifikovalo dvanásť metabolitov aprepitantu. Aprepitant sa do značnej miery metabolizuje oxidáciou na morfolínovom kruhu a jeho vedľajších reťazcoch, a výsledné metabolity boli iba slabo aktívne. *In vitro* štúdie s použitím ľudských hepatálnych mikrozómov naznačujú, že aprepitant je primárne metabolizovaný CYP3A4 a potenciálne s malým príspevom CYP1A2 a CYP2C19.

Eliminácia

Aprepitant sa nevyučuje močom nezmenený. Metabolity sú vylučované v moči a prostredníctvom biliárnej exkrécie v stolici. Po podaní jednorazovej intravenózne 100-mg dávky [¹⁴C]-fosaprepitantu, proliečiva aprepitantu, zdravým jedincom sa 57 % rádioaktivity vylúčilo v moči a 45 % v stolici.

Plazmatický klírens aprepitantu je závislý od dávky, znižuje sa so zvyšujúcou dávkou a v rozsahu terapeuticko dávky sa pohybuje medzi približne 60 až 72 ml/min. Terminálny polčas sa pohybuje približne od 9 po 13 hodín.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Staršie osoby: po podaní jednorazovej perorálnej 125-mg dávky aprepitantu v deň 1 a 80 mg raz denne v dňoch 2 až 5 bola AUC_{0-24h} aprepitantu u starších (≥ 65 rokov) v deň 1 vyššia o 21 % a v deň 5 vyššia o 36 % v porovnaní s mladšími dospelými. C_{max} bola u starších v porovnaní s mladšími dospelými vyššia o 10 % v deň 1 a o 24 % v deň 5. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky relevantné. U starších pacientov nie je nutná žiadna úprava dávky lieku EMEND.

Pohlavie: po perorálnom podaní jednorazovej 125-mg dávky aprepitantu je C_{max} aprepitantu o 16 % vyššia u žien ako u mužov. Polčas aprepitantu je u žien o 25 % nižší ako u mužov a jeho t_{max} sa dosahuje približne v rovnakom čase. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky relevantné. Podľa pohlavia nie je nutné upravovať dávku lieku EMEND.

Poškodenie pečene: mierne poškodenie pečene (Child-Pugh trieda A) neovplyvňuje klinicky relevantne farmakokinetiku aprepitantu. Pri miernom poškodení pečene nie je potrebná úprava dávky. Z dostupných údajov nie je možné urobiť závery o vplyve stredne ťažkého poškodenia pečene (Child-Pugh trieda B) na farmakokinetiku aprepitantu. U pacientov s ťažkým poškodením pečene (Child-Pugh trieda C) nie sú dostupné žiadne klinické alebo farmakokinetické údaje.

Poškodenie obličiek: jednorazová 240-mg dávka aprepitantu sa podala pacientom s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) a pacientom v terminálnom štádiu renálneho ochorenia (ESRD) vyžadujúcom hemodialýzu.

U pacientov s ťažkým poškodením obličiek poklesla AUC_{0-∞} celkového aprepitantu (neviazaného a viazaného na proteíny) v porovnaní so zdravými jedincomi o 21 % a C_{max} poklesla o 32 %. U pacientov s ESRD na hemodialýze poklesla AUC_{0-∞} celkového aprepitantu o 42 % a C_{max} poklesla o 32 %. Vzhľadom na mierne zníženie väzby aprepitantu na proteíny u pacientov s renálnym ochorením nebola AUC farmakologicky aktívneho neviazaného aprepitantu u pacientov s poškodením obličiek v porovnaní so zdravými jedincomi signifikantne ovplyvnená. Hemodialýza, ktorá prebehla 4 až 48 hodín po podaní dávky, nemala na farmakokinetiku aprepitantu žiaden signifikantný vplyv, v dialyzáte sa vylúčilo menej ako 0,2 % dávky.

U pacientov s poškodením obličiek alebo u pacientov s ESRD na hemodialýze nie je potrebná úprava dávky lieku EMEND.

Pediatrická populácia: ako súčasť 3-dňového režimu sa pri podávaní kapsúl aprepitantu (125/80/80 mg) u dospievajúcich pacientov (vo veku 12 až 17 rokov) dosiahla hodnota AUC_{0-24 hod} nad 17 µg•hod/ml v deň 1 s koncentraciami (C_{min}) na konci dňa 2 a 3 nad 0,4 µg/ml pri väčšine pacientov. Medián maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) bol približne 1,3 µg/ml v deň 1 s výskytom približne za 4 hodiny. Ako súčasť 3-dňového režimu sa pri podávaní prášku na perorálnu suspenziu aprepitantu (3/2/2 mg/kg) u pacientov vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov dosiahla hodnota AUC_{0-24 hod} nad 17 µg•hod/ml v deň 1 s koncentraciami (C_{min}) na konci dňa 2 a 3 nad 0,1 µg/ml pri väčšine pacientov. Medián maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) bol približne 1,2 µg/ml v deň 1 s výskytom v rozmedzí 5 až 7 hodín.

Analýza populačnej farmakokinetiky aprepitantu u pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 17 rokov) naznačuje, že pohlavie a rasa nemajú žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku aprepitantu.

Vzťah medzi koncentráciou a účinkom

Zobrazovacie štúdie s pozitronovou emisnou tomografiou (PET) s použitím vysoko špecifického značkovača NK₁ receptora u zdravých mladých mužov preukázali, že aprepitant preniká do mozgu a obsadzuje NK₁ receptory v závislosti od dávky a plazmatickej koncentrácie. Predpokladá sa, že plazmatické koncentrácie aprepitantu, ktoré sa dosahujú po 3-dňovom režime podávania lieku EMEND u dospelých, zabezpečujú obsadenie viac ako 95 % mozgových NK₁ receptorov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Treba však podotknúť, že systémová expozícia u hlodavcov bola podobná alebo dokonca nižšia ako terapeutická expozícia u ľudí pri dávke 125 mg/80 mg. Hoci sa v reprodukčných štúdiách pri ľudských expozičných hladinách nezistili žiadne nežiaduce účinky, expozície zvierat nie sú dostatočné na adekvátne zhodnotenie rizika u človeka.

V štúdiách juvenilnej toxicity na potkanoch liečených od 10. dňa po narodení do 63. dňa viedol aprepitant pri dávke 250 mg/kg dvakrát denne k skoršiemu otvoreniu vagíny u samíc a pri dávke 10 mg/kg dvakrát denne k oneskorenému oddeleniu predkožky u samcov. Neobjavili sa žiadne limity klinicky významnej expozície. Neobjavili sa žiadne účinky na reprodukciu, fertilitu alebo prežívanie embrya/plodu a žiadne patologické zmeny v reprodukčných orgánoch. V štúdiách juvenilnej toxicity na psoch liečených od 14. dňa po narodení do 42. dňa sa pri dávke 6 mg/kg/deň pozoroval pokles hmotnosti semenníkov a veľkosti Leydigových buniek u samcov a pri dávke 4 mg/kg/deň zvýšenie hmotnosti maternice, hypertrofia maternice a cervixu a opuch vaginálnych tkanív u samíc. Neobjavili sa žiadne limity klinicky významnej expozície aprepitantu. Pri krátkodobej liečbe v súlade s odporúčaným dávkovacím režimom sa pri týchto nálezoch považuje za nepravdepodobné, že by boli klinicky významné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

sacharóza
mikrokryštalická celulóza (E 460)
hydroxypropylcelulóza (E 463)
laurylsíran sodný

Obal kapsuly (125 mg)

želatína
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

Obal kapsuly (80 mg)

želatína
oxid titaničitý (E 171)

Atrament potlače

šelak
hydroxid draselný
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

K dispozícii sú rôzne veľkosti balení a veľkosti dávky.

Hliníkový blister obsahujúci jednu 80 mg kapsulu.
Hliníkový blister obsahujúci dve 80 mg kapsuly.
5 hliníkových blistrov, každý obsahujúci jednu 80 mg kapsulu.

Hliníkový blister obsahujúci jednu 125 mg kapsulu.
5 hliníkových blistrov, každý obsahujúci jednu 125 mg kapsulu.

Hliníkový blister obsahujúci jednu 125 mg kapsulu a dve 80 mg kapsuly.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. novembra 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. septembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

EMEND 125 mg prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko obsahuje 125 mg aprepitantu. Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml perorálnej suspenzie 25 mg aprepitantu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každé vrecko obsahuje približne 125 mg sacharózy a 468,7 mg laktózy (vo forme anhydridu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.

Ružový až svetlo ružový prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia nevoľnosti a vracania, ktoré sú spojené s vysoko a stredne emetogénnou protirakovinovou chemoterapiou u detí, batoliat a dojčiat vo veku od 6 mesiacov až menej ako 12 rokov.

EMEND prášok na perorálnu suspenziu sa podáva ako súčasť kombinovanej terapie (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Prípraviť perorálnu suspenziu a odmerať dávku majú iba zdravotnícki pracovníci.

Dávkovanie

Pediatrická populácia

Dojčatá, batoliatá a deti (vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou nie menej ako 6 kg)

EMEND sa podáva 3 dni ako súčasť terapeutického režimu, ktorý zahŕňa antagonistu 5-HT₃.

Odporúčaná dávka prášku na perorálnu suspenziu EMEND je založená na telesnej hmotnosti, ako je uvedené v tabuľke nižšie. EMEND sa podáva perorálne 1 hodinu pred podaním chemoterapie v deň 1, 2 a 3. Ak sa v deň 2 a 3 nepodáva žiadna chemoterapia, liek EMEND sa má podať ráno. Informácie o dávkovaní zvoleného antagonistu 5-HT₃ pozri v príslušnom súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC). Ak sa súbežne s liekom EMEND podáva kortikosteroid, ako je napr. dexametazón, má sa podávať 50 % zvyčajnej dávky kortikosteroidu (pozri časti 4.5 a 5.1).

Odporúčaná dávka perorálnej suspenzie EMEND u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov

| | Deň 1 | Deň 2 | Deň 3 |
|---------------------------|--|---|---|
| EMEND perorálna suspenzia | 3 mg/kg perorálne maximálna dávka 125 mg | 2 mg/kg perorálne maximálna dávka 80 mg | 2 mg/kg perorálne maximálna dávka 80 mg |
| 25 mg/ml | | | |

Účinnosť 125 mg prášku na perorálnu suspenziu u detí vo veku 12 rokov a starších nebola stanovená. Pre dospievajúcich vo veku 12 – 17 rokov je liek EMEND dostupný vo forme kapsúl obsahujúcich 80 mg alebo 125 mg aprepitantu.

Bezpečnosť a účinnosť prášku na perorálnu suspenziu EMEND u dojčiat mladších ako 6 mesiacov alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 6 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Všeobecné

Údaje o účinnosti v kombinácii s inými kortikosteroidmi a antagonistami 5-HT₃ sú obmedzené. Ďalšie informácie o súbežnom podávaní s kortikosteroidmi pozri v časti 4.5. Pozri SPC súbežne podávaných antagonistov 5-HT₃.

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie

Vzhľadom na pohlavie nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Poškodenie obličiek

U pacientov s poškodením obličiek alebo u dialyzovaných pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

Poškodenie pečene

U pacientov s miernym poškodením pečene nie je potrebná úprava dávky. U pacientov so stredne ťažkým poškodením pečene sú k dispozícii iba obmedzené údaje a u pacientov s ťažkým poškodením pečene nie sú dostupné žiadne údaje. Aprepitant sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Perorálna suspenzia sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla.

Podrobnejšie informácie týkajúce sa prípravy a podávania suspenzie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podanie s pimozidom, terfenadínom, astemizolom alebo cisapridom (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti so stredne ťažkým až ťažkým poškodením pečene

U pacientov so stredne ťažkým poškodením pečene sú k dispozícii iba obmedzené údaje a u pacientov s ťažkým poškodením pečene nie sú dostupné žiadne údaje. EMEND sa má u týchto pacientov používať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Interakcie s CYP3A4

EMEND sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí súbežne užívajú perorálne podávané liečivá primárne metabolizované CYP3A4 a s úzkym terapeutickým rozsahom, ako sú cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, deriváty námeľových alkaloidov, fentanyl a chinidín

(pozri časť 4.5). Ďalej je potrebné venovať zvýšenú pozornosť súbežnému podávaniu irinotekánu, pretože táto kombinácia môže vyústiť do zvýšenej toxicity.

Súbežné podávanie s warfarínom (substrát CYP2C9)

U pacientov, ktorí sú dlhodobo liečení warfarínom, sa má pozorne monitorovať medzinárodný normalizovaný pomer (International Normalised Ratio, INR) počas liečby liekom EMEND a počas 14 dní po každom trojdňovom cykle liečby liekom EMEND (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s hormonálnymi kontraceptívami

Počas podávania a 28 dní po ukončení podávania lieku EMEND môže dôjsť k zníženiu účinnosti hormonálnych kontraceptív. Počas liečby liekom EMEND a počas 2 mesiacov po užití poslednej dávky lieku EMEND sa majú používať alternatívne nehormonálne zaist'ovacie metódy antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Pomocné látky

Prášok na perorálnu suspenziu EMEND obsahuje sacharózu a laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy alebo galaktózy, glukózo-galaktózovou malabsorpciou, celkovým deficitom laktázy alebo deficitom sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aprepitant (125 mg/80 mg) je substrátom, stredne silným inhibítorom a induktorom CYP3A4. Aprepitant je tiež induktorom CYP2C9. Počas liečby liekom EMEND je CYP3A4 inhibovaný. Po ukončení liečby spôsobuje EMEND prechodnú miernu indukciu CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidácie. Nezdá sa, že aprepitant interaguje s P-glykoproteínovým transportérom, čo sa preukázalo neprítomnosťou interakcie aprepitantu s digoxínom.

Vplyv aprepitantu na farmakokinetiku iných liečiv

Inhibícia CYP3A4

Aprepitant (125 mg/80 mg) ako stredne silný inhibítor CYP3A4 môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liečiv, ktoré sa metabolizujú cez CYP3A4. Počas 3-dňovej liečby liekom EMEND sa môže celková expozícia perorálne podávaným substrátom CYP3A4 zvýšiť až približne trojnásobne. Na plazmatické koncentrácie intravenózne podávaných substrátov CYP3A4 sa očakáva nižší vplyv aprepitantu. EMEND sa nesmie užívať súbežne s pimozidom, terfenadínom, astemizolom alebo cisapridom (pozri časť 4.3). Inhibícia CYP3A4 navodená aprepitantom by mohla viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií týchto liečiv a potenciálne spôsobiť závažné alebo život ohrozujúce reakcie. Pri súbežnom podávaní lieku EMEND a perorálne podávaných liečiv, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A4 a s úzkym terapeutickým rozsahom, ako sú cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, dihydroergotamín, ergotamín, fentanyl a chinidín, sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Kortikosteroidy

Dexametazón: pri súbežnom užívaní s liekom EMEND v režime 125 mg/80 mg sa má zvyčajná dávka perorálneho dexametazónu znížiť približne o 50 %. V klinických štúdiách chemoterapiou indukovanej nevoľnosti a vracania (CINV) bola dávka dexametazónu zvolená s ohľadom na liekové interakcie (pozri časť 4.2). EMEND podávaný v režime 125 mg súbežne s perorálnym dexametazónom 20 mg v deň 1 a EMEND 80 mg/deň podávaný súbežne s perorálnym dexametazónom 8 mg počas dní 2 až 5 zvýšil v dňoch 1 a 5 AUC dexametazónu, substrátu CYP3A4, 2,2-násobne.

Metylprednizolón: pri súbežnom užívaní s liekom EMEND v režime 125 mg/80 mg sa má zvyčajná dávka intravenózne podávaného metylprednizolónu znížiť o približne 25 % a zvyčajná dávka perorálneho metylprednizolónu o približne 50 %. EMEND podávaný v režime 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3 zvýšil AUC metylprednizolónu, substrátu CYP3A4, 1,3-násobne v deň 1

a 2,5-násobne v deň 3, keď sa v deň 1 súbežne podával metylprednizolón v dávke 125 mg intravenózne a v dňoch 2 a 3 v dávke 40 mg perorálne.

Počas kontinuálnej liečby metylprednizolónom sa môže AUC metylprednizolónu neskôr v priebehu 2 týždňov od úvodného podania dávky lieku EMEND znížiť v dôsledku indukčného účinku aprepitantu na CYP3A4. Očakáva sa, že tento účinok môže byť výraznejší pri perorálne podávanom metylprednizolóne.

Chemoterapeutiká

Keď bol EMEND vo farmakokinetických štúdiách podávaný v režime 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3, neovplyvnil farmakokinetiku docetaxelu podaného intravenózne v deň 1, ani vinorelbínu podaného intravenózne v deň 1 alebo deň 8. Keďže vplyv lieku EMEND na farmakokinetiku perorálne podávaných substrátov CYP3A4 je väčší ako na farmakokinetiku intravenózne podávaných substrátov CYP3A4, nedá sa vylúčiť interakcia s perorálne podávanými chemoterapeutikami prevažne alebo čiastočne metabolizovanými CYP3A4 (napr. etopozid, vinorelbín). U pacientov, ktorí užívajú lieky prevažne alebo čiastočne metabolizované CYP3A4, sa odporúča opatrnosť a môže byť vhodné ďalšie sledovanie (pozri časť 4.4). Po súbežnom podaní aprepitantu a ifosfamidu boli pri používaní lieku po jeho uvedení na trh hlásené prípady neurotoxicity, potenciálnej nežiaducej reakcie ifosfamidu.

Imunosupresíva

Počas 3-dňového režimu CINV sa v expozícii imunosupresívam metabolizovaným CYP3A4 (napr. cyklosporín, takrolimus, everolimus a sirolimus) predpokladá prechodný stredne silný vzostup nasledovaný miernym poklesom. Vzhľadom na krátke trvanie 3-dňového režimu a od času závislé obmedzené zmeny v expozícii sa počas 3 dní súbežného podávania s liekom EMEND neodporúča zníženie dávky imunosupresíva.

Midazolam

Pri súbežnom užívaní lieku EMEND (125 mg/80 mg) sa majú zohľadniť možné účinky zvýšených plazmatických koncentrácií midazolamu alebo iných benzodiazepínov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4 (alprazolam, triazolam).

Keď sa jednorazová perorálna dávka midazolamu 2 mg podala v dňoch 1 a 5 spolu s liekom EMEND v režime 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 až 5, zvýšil EMEND AUC midazolamu, senzitívneho substrátu CYP3A4, 2,3-násobne v deň 1 a 3,3-násobne v deň 5.

V inej štúdií s intravenózne podávaným midazolamom sa EMEND podal v dávke 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3 a midazolam 2 mg bol podaný intravenózne pred podaním trojdňového režimu s liekom EMEND a v dňoch 4, 8 a 15. EMEND zvýšil AUC midazolamu o 25 % v deň 4 a znížil AUC midazolamu o 19 % v deň 8 a o 4 % v deň 15. Tieto účinky sa nepovažovali za klinicky významné.

V tretej štúdií s intravenóznym a perorálnym podaním midazolamu sa EMEND podával v dávke 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3 spolu s ondansetrónom 32 mg v deň 1, dexametazónom 12 mg v deň 1 a 8 mg v dňoch 2-4. Táto kombinácia (t.j. EMEND, ondansetrón a dexametazón) znížila AUC perorálneho midazolamu o 16 % v deň 6, o 9 % v deň 8, o 7 % v deň 15 a o 17 % v deň 22. Tieto účinky sa nepovažovali za klinicky významné.

S intravenóznym podaním midazolamu a lieku EMEND bola ukončená ďalšia štúdia. 2 mg midazolamu sa intravenózne podali 1 hodinu po perorálnom podaní jednorazovej dávky EMEND 125 mg. Plazmatická AUC midazolamu sa zvýšila 1,5-násobne. Tento účinok sa nepovažoval za klinicky významný.

Indukcia

Aprepitant ako mierny induktor CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidácie môže počas dvoch týždňov po začatí liečby a po liečbe znížiť plazmatické koncentrácie substrátov eliminovaných týmito cestami. Tento účinok sa môže prejaviť až po ukončení 3-dňovej liečby liekom EMEND. Pre substráty

CYP2C9 a CYP3A4 je indukcia prechodná, s maximálnym účinkom dosiahnutým 3-5 dní po ukončení 3-dňovej liečby liekom EMEND. Účinok trvá počas niekoľkých dní, potom pomaly ustupuje a do dvoch týždňov od ukončenia liečby liekom EMEND je klinicky nevýznamný. Slabá indukcia glukuronidácie sa tiež pozoruje pri podávaní 80 mg aprepitantu perorálne počas 7 dní. Údaje o účinkoch na CYP2C8 a CYP2C19 chýbajú. Ak sa počas tohto časového obdobia podáva warfarín, acenokumarol, tolbutamid, fenytoín alebo iné liečivá, o ktorých je známe, že sú metabolizované CYP2C9, odporúča sa opatrnosť.

Warfarín

U pacientov dlhodobo liečených warfarínom sa má počas liečby liekom EMEND a 2 týždne po každom 3-dňovom cykle liečby liekom EMEND na nevoľnosť a vracanie vyvolané chemoterapiou dôsledne monitorovať protrombínový čas (INR) (pozri časť 4.4). Keď sa podal EMEND v jednorazovej 125-mg dávke v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3 zdravým jedincom stabilizovaným na dlhodobej liečbe warfarínom, EMEND neovplyvnil plazmatickú AUC R(+) ani S(-) warfarínu v deň 3; 5 dní po ukončení liečby liekom EMEND sa však minimálna koncentrácia S(-) warfarínu (substrátu CYP2C9) znížila o 34 % sprevádzaná 14 % poklesom INR.

Tolbutamid

EMEND podávaný v dávke 125 mg v deň 1 a 80 mg/deň v dňoch 2 a 3 znížil AUC tolbutamidu (substrátu CYP2C9) o 23 % v deň 4, o 28 % v deň 8 a o 15 % v deň 15, keď sa tolbutamid podal v jednorazovej dávke 500 mg perorálne pred podaním lieku EMEND v trojdňovom režime a v deň 4, 8 a 15.

Hormonálne kontraceptíva

Počas podávania a 28 dní po ukončení podávania lieku EMEND môže dôjsť k zníženiu účinnosti hormonálnych kontraceptív. Počas liečby liekom EMEND a počas 2 mesiacov po poslednej dávke lieku EMEND sa majú používať alternatívne nehormonálne zaistovacie formy antikoncepcie.

V klinickej štúdií boli v dňoch 1 až 21 podávané jednorazové dávky perorálneho kontraceptíva obsahujúceho etinylestradiol a noretisterón s liekom EMEND, ktorý sa podával v režime 125 mg v deň 8 a 80 mg/deň v dňoch 9 a 10 spolu s intravenóznym ondansetrónom 32 mg v deň 8 a perorálnym dexametazónom v dávke 12 mg v deň 8 a v dávke 8 mg/deň v dňoch 9, 10 a 11. V tejto štúdií sa počas dní 9 až 21 znížili minimálne (trough) koncentrácie etinylestradiolu až o 64 % a minimálne koncentrácie noretisterónu sa znížili až o 60 %.

Antagonisty 5-HT₃

V klinických interakčných štúdiách nemal aprepitant klinicky významný účinok na farmakokinetiku ondansetrónu, granisetronu alebo hydrodolasetronu (aktívny metabolit dolasetronu).

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku aprepitantu

Pri súbežnom podávaní lieku EMEND s liečivami, ktoré inhibujú aktivitu CYP3A4 (napr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycín, telitromycín, nefazodón a inhibítory proteázy), je potrebné postupovať opatrne, pretože sa predpokladá, že táto kombinácia bude mať za následok niekoľkonásobné zvýšenie plazmatickej koncentrácie aprepitantu (pozri časť 4.4).

Súbežnému podávaniu lieku EMEND s liečivami, ktoré silne indukujú aktivitu CYP3A4 (napr. rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital), je potrebné sa vyhnúť, pretože táto kombinácia vedie k zníženým plazmatickým koncentráciám aprepitantu, čo môže spôsobiť zníženie účinnosti lieku EMEND. Súbežné podávanie lieku EMEND s rastlinnými prípravkami obsahujúcimi ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) sa neodporúča.

Ketokonazol

Po podaní jednorazovej 125-mg dávky aprepitantu v deň 5 počas 10-dňového podávania ketokonazolu 400 mg/deň, silného inhibítora CYP3A4, došlo k približne 5-násobnému zvýšeniu AUC aprepitantu a k približne 3-násobnému zvýšeniu priemerného terminálneho polčasu aprepitantu.

Rifampicín

Po podaní jednorazovej 375-mg dávky aprepitantu v deň 9 počas 14-dňového podávania rifampicínu 600 mg/deň, silného induktora CYP3A4, došlo k zníženiu AUC aprepitantu o 91 % a k zníženiu priemerného terminálneho polčasu o 68 %.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa vykonali len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Počas podávania a 28 dní po ukončení podávania lieku EMEND sa môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív. Počas liečby liekom EMEND a počas 2 mesiacov po užití poslednej dávky lieku EMEND sa majú používať alternatívne nehormonálne zaistovacie metódy antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Gravidita

Pre aprepitant nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o exponovaných graviditách. Potenciál aprepitantu na reprodukčnú toxicitu nebol jasne stanovený, pretože v štúdiách na zvieratách sa nemohli dosiahnuť vyššie expozičné hladiny ako terapeutická expozícia u ľudí pri dávkach 125 mg/80 mg. Tieto štúdie nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Možné účinky zmien neurokinínovej regulácie na reprodukciu nie sú známe. EMEND sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

Dojčenie

Aprepitant sa vylučuje do mlieka dojčiacich potkanov. Nie je známe, či sa aprepitant vylučuje do ľudského mlieka, preto sa dojčenie počas liečby liekom EMEND neodporúča.

Fertilita

Potenciál účinkov aprepitantu na fertilitu nebol jasne stanovený, pretože v štúdiách na zvieratách sa nemohli dosiahnuť vyššie expozičné hladiny ako terapeutická expozícia u ľudí. Tieto štúdie fertility nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na reprodukciu, fertilitu, embryonálny/fetálny vývoj alebo počet a pohyblivosť spermíí (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

EMEND môže mať malý vplyv na schopnosť bicyklovať sa a obsluhovať stroje. Po podaní lieku EMEND sa môže objaviť závrat a únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil aprepitantu sa hodnotil u približne 6 500 dospelých vo viac ako 50 štúdiách a 184 detí a dospievajúcich v 2 pivotných pediatrických klinických skúšaníach.

U dospelých dostávajúcich vysoko emetogénnu chemoterapiu (HEC) boli najčastejšími nežiaducimi reakciami, pri ktorých bola hlásená vyššia incidencia u pacientov liečených režimom s aprepitantom ako u pacientov liečených štandardnou liečbou: štikútanie (4,6 % oproti 2,9 %), zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) (2,8 % oproti 1,1 %), dyspepsia (2,6 % oproti 2,0 %), zápcha (2,4 % oproti 2,0 %), bolesť hlavy (2,0 % oproti 1,8 %) a znížená chuť do jedla (2,0 % oproti 0,5 %). U dospelých dostávajúcich stredne emetogénnu chemoterapiu (MEC) najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá sa vyskytla s vyššou incidenciou u pacientov liečených režimom s aprepitantom než u pacientov liečených štandardnou terapiou, bola únava (1,4 % oproti 0,9 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými s väčšou incidenciou u pediatrických pacientov liečených režimom s aprepitantom ako s kontrolným režimom počas dostávania emetogénnej

protirakovinovej chemoterapie boli štikútanie (3,3 % oproti 0,0 %) a začervenanie (1,1 % oproti 0,0 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V združenej analýze štúdií HEC a MEC sa pozorovali nasledujúce nežiaduce reakcie s incidenciou vyššou pri aprepitante ako pri štandardnej terapii alebo pri používaní lieku po jeho uvedení na trh. Kategórie frekvencie uvedené v tabuľke sú založené na štúdiách u dospelých; pokiaľ nie sú uvedené v tabuľke, pozorované frekvencie v pediatrických štúdiách boli podobné alebo nižšie. Niektoré menej časté nežiaduce reakcie v populácii dospelých sa nepozorovali v pediatrických štúdiách.

Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduca reakcia | Frekvencia |
|--|---|-------------|
| Infekcie a nákazy | kandidóza, stafylokoková infekcia | zriedkavé |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | febrilná neutropénia, anémia | menej časté |
| Poruchy imunitného systému | reakcie z precitlivosti vrátane anafylaktických reakcií | neznáme |
| Poruchy metabolizmu a výživy | znížená chuť do jedla | časté |
| | polydipsia | zriedkavé |
| Psychické poruchy | úzkosť | menej časté |
| | dezorientácia, euforická nálada | zriedkavé |
| Poruchy nervového systému | bolesť hlavy | časté |
| | závrat, somnolencia | menej časté |
| | kognitívna porucha, letargia, dysgeuzia | zriedkavé |
| Poruchy oka | konjunktivitída | zriedkavé |
| Poruchy ucha a labyrintu | tinitus | zriedkavé |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti | palpitácie | menej časté |
| | bradykardia, kardiovaskulárna porucha | zriedkavé |
| Poruchy ciev | nával tepla, začervenanie | menej časté |
| Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína | štikútanie | časté |
| | orofaryngeálna bolesť, kýchanie, kašeľ, výtok hlienu z nosa do hrtanu, podráždenie hrdla | zriedkavé |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | zápcha, dyspepsia | časté |
| | eruktácia, nauzea [†] , vracanie [†] , gastroezofageálna refluxová choroba, bolesť brucha, sucho v ústach, flatulencia | menej časté |
| | perforácia vredu dvanástnika, stomatitída, abdominálna distenzia, tvrdá stolica, neutropenická kolitída | zriedkavé |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | vyrážka, akné | menej časté |
| | fotosenzitívna reakcia, hyperhidróza, seborea, kožná lézia, pruritická vyrážka, Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza | zriedkavé |
| | pruritus, urtikária | neznáme |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva | svalová slabosť, svalové kŕče | zriedkavé |
| Poruchy obličiek a močovej sústavy | dyzúria | menej časté |
| | polakizúria | zriedkavé |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | únava | časté |
| | asténia, nepokoj | menej časté |
| | edém, diskomfort hrudníka, porucha chôdze | zriedkavé |

| Trieda orgánových systémov | Nežiaduca reakcia | Frekvencia |
|----------------------------------|---|-------------|
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia | zvýšenie ALT | časté |
| | zvýšenie AST, zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi | menej časté |
| | potvrdená prítomnosť erytrocytov v moči, znížená hladina sodíka v krvi, pokles hmotnosti, zníženie počtu neutrofilov, prítomnosť glukózy v moči, zvýšené vylučovanie moču | zriedkavé |

† Nauzea a vracanie boli v prvých 5 dňoch liečby po chemoterapii parametrami účinnosti a až potom sa hlásili ako nežiaduce reakcie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Profily nežiaducich reakcií u dospelých boli v predĺžení štúdií HEC a MEC s viacnásobnými cyklami až na 6 ďalších cyklov chemoterapie vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sa pozorovali v 1. cykle.

V ďalšej aktívne kontrolovanej klinickej štúdiu u 1 169 pacientov dostávajúcich aprepitant a HEC bol profil nežiaducich reakcií vo všeobecnosti podobný profilu, ktorý sa pozoroval v iných štúdiách HEC s aprepitantom.

Štúdie okrem CINV

U dospelých pacientov liečených jednorazovou dávkou 40 mg aprepitantu na pooperačnú nevoľnosť a vracanie (PONV) boli pozorované ďalšie nežiaduce reakcie s vyššou incidenciou ako pri ondansetróne: bolesť v hornej časti brucha, abnormálne zvuky čriev, zápcha*, dyzartria, dyspnoe, znížená citlivosť, insomnia, mióza, nauzea, sensorická porucha, žalúdočné ťažkosti, subileus*, zníženie zrakovej ostrosti, sipot.

* Hlásené u pacientov užívajúcich vyššiu dávku aprepitantu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania je potrebné prerušiť liečbu liekom EMEND a prejsť na celkovú podpornú liečbu a monitorovanie pacienta. Pretože aprepitant má antiemetický účinok, nemusí byť farmakologicky navodené zvracanie efektívne.

Aprepitant sa nedá odstrániť hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiemetiká a lieky proti nevoľnosti, ATC kód: A04AD12

Aprepitant je selektívny vysokoafinitný antagonist na neurokinín 1 (NK₁) receptoroch pre ľudskú substanciu P.

3-dňový režim s aprepitantom u dospelých

V 2 randomizovaných dvojito zaslepených štúdiách, ktoré celkovo zahŕňali 1 094 dospelých pacientov dostávajúcich chemoterapiu obsahujúcu cisplatinu ≥ 70 mg/m², sa porovnával režim s aprepitantom v kombinácii s ondansetrónom/dexametazónom (pozri časť 4.2) a štandardný režim (placebo plus ondansetrón 32 mg intravenózne v deň 1 plus dexametazón 20 mg perorálne v deň 1 a 8 mg perorálne dvakrát denne počas dní 2 až 4). Aj keď sa v klinických skúšaníach použila intravenózna dávka 32 mg

ondansetrónu, táto dávka už nie je odporúčanou dávkou. Príslušné informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností vybraného lieku obsahujúceho antagonistu 5-HT₃.

Účinnosť vychádzala z hodnotenia nasledujúceho kompozitného ukazovateľa: úplná odpoveď (definovaná ako stav bez epizód vracania a bez použitia záchranej liečby) hlavne počas 1. cyklu. Výsledky sa hodnotili pre každú individuálnu štúdiu a pre 2 štúdie v kombinácii.

V tabuľke 1 je súhrn kľúčových výsledkov štúdií z kombinovanej analýzy.

Tabuľka 1
Percento odpovedajúcich dospelých pacientov, ktorí dostávali vysoko emetogénnu chemoterapiu, podľa liečebnej skupiny a fázy – 1. cyklus

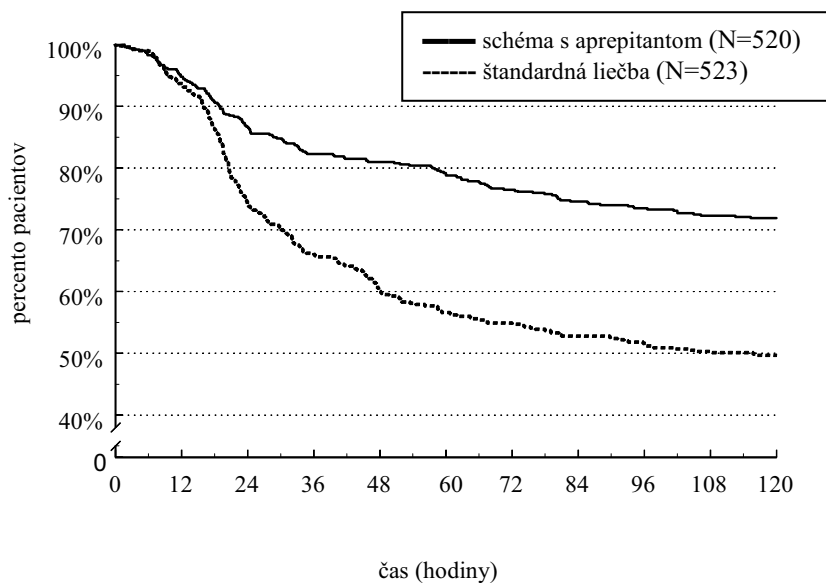
| KOMPOZITNÉ UKAZOVATELE | Režim s aprepitantom (N = 521) [†] % | Štandardná liečba (N = 524) [†] % | Rozdiely* % | (95 % IS) |
|--|--|---|----------------|--------------|
| Úplná odpoveď (žiadne vracanie a žiadna záchranná terapia) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 67,7 | 47,8 | 19,9 | (14,0, 25,8) |
| 0-24 hodín | 86,0 | 73,2 | 12,7 | (7,9, 17,6) |
| 25-120 hodín | 71,5 | 51,2 | 20,3 | (14,5, 26,1) |
| JEDNOTLIVÉ UKAZOVATELE | | | | |
| Bez vracania (žiadne epizódy vracania bez ohľadu na použitie záchranej terapie) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 71,9 | 49,7 | 22,2 | (16,4, 28,0) |
| 0-24 hodín | 86,8 | 74,0 | 12,7 | (8,0, 17,5) |
| 25-120 hodín | 76,2 | 53,5 | 22,6 | (17,0, 28,2) |
| Bez signifikantnej nauzey (maximálny VAS < 25 mm na stupnici 0-100 mm) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 72,1 | 64,9 | 7,2 | (1,6, 12,8) |
| 25-120 hodín | 74,0 | 66,9 | 7,1 | (1,5, 12,6) |

* Intervaly spoľahlivosti boli vypočítané bez úpravy podľa pohlavia a súbežnej chemoterapie, ktoré boli zahrnuté v primárnej analýze mier pravdepodobnosti a logistických modeloch.

[†] U jedného pacienta v režime s aprepitantom boli dostupné iba údaje z akútnej fázy a bol vylúčený z celkovej analýzy a analýzy oneskorenej fázy; u jedného pacienta so štandardnou liečbou boli dostupné iba údaje z oneskorenej fázy a bol vylúčený z celkovej analýzy a analýzy akútnej fázy.

Odhadovaný čas do prvého vracania v kombinovanej analýze je zobrazený na Kaplan-Meierovom grafe na obrázku 1.

Obrázok 1
Percento dospelých pacientov dostávajúcich vysoko emetogénnu chemoterapiu, ktorí boli bez vracania, v čase – 1. cyklus



Štatisticky významné rozdiely v účinnosti sa pozorovali aj v každej z 2 individuálnych štúdií.

V tých istých 2 klinických štúdiách pokračovalo 851 dospelých pacientov v predĺžení s opakovanými cyklami, až do 5 ďalších cyklov chemoterapie. Režim s aprepitantom si zachoval účinnosť počas všetkých cyklov.

V randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií u celkovo 866 dospelých pacientov (864 žien, 2 muži) dostávajúcich chemoterapiu, ktorá zahŕňala cyklofosfamid 750-1 500 mg/m² alebo cyklofosfamid 500-1 500 mg/m² a doxorubicín (≤ 60 mg/m²) alebo epirubicín (≤ 100 mg/m²), sa porovnával režim s aprepitantom v kombinácii s ondansetrónom/dexametazónom (pozri časť 4.2) so štandardnou terapiou (placebo plus ondansetrón 8 mg perorálne (dvakrát v deň 1 a každých 12 hodín v dňoch 2 a 3) plus dexametazón 20 mg perorálne v deň 1).

Účinnosť vychádzala z hodnotenia kompozitného ukazovateľa: úplná odpoveď (definovaná ako stav bez epizód vracania a bez použitia záchranej liečby) hlavne počas 1. cyklu.

Súhrn kľúčových výsledkov štúdie je uvedený v tabuľke 2.

Tabuľka 2
Percento odpovedajúcich dospelých pacientov podľa liečebnej skupiny a fázy - 1. cyklus stredne emetogénna chemoterapia

| KOMPOZITNÉ UKAZOVATELE | Režim s aprepitantom (N = 433) [†] % | Štandardná liečba (N = 424) % | Rozdiely* % | (95 % IS) |
|--|--|--|----------------|--------------|
| Úplná odpoveď (žiadne vracanie a žiadna záchranná terapia) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 50,8 | 42,5 | 8,3 | (1,6, 15,0) |
| 0-24 hodín | 75,7 | 69,0 | 6,7 | (0,7, 12,7) |
| 25-120 hodín | 55,4 | 49,1 | 6,3 | (-0,4, 13,0) |
| JEDNOTLIVÉ UKAZOVATELE | | | | |
| Bez vracania (žiadne epizódy vracania bez ohľadu na použitie záchranej terapie) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 75,7 | 58,7 | 17,0 | (10,8, 23,2) |
| 0-24 hodín | 87,5 | 77,3 | 10,2 | (5,1, 15,3) |
| 25-120 hodín | 80,8 | 69,1 | 11,7 | (5,9, 17,5) |
| Bez významnej nauzey (maximálny VAS < 25 mm na stupnici 0-100 mm) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 60,9 | 55,7 | 5,3 | (-1,3, 11,9) |
| 0-24 hodín | 79,5 | 78,3 | 1,3 | (-4,2, 6,8) |
| 25-120 hodín | 65,3 | 61,5 | 3,9 | (-2,6, 10,3) |

* Intervaly spoľahlivosti boli vypočítané bez úpravy podľa vekovej kategórie (< 55 rokov, ≥ 55 rokov) a vyšetrovanej skupiny, ktoré boli zahrnuté v primárnej analýze mier pravdepodobnosti a logistických modeloch.

[†] U jedného pacienta v režime s aprepitantom boli dostupné iba údaje z akútnej fázy a bol vylúčený z celkovej analýzy a analýzy oneskorenej fázy.

V tej istej klinickej štúdií pokračovalo 744 dospelých pacientov v predĺžení s opakovanými cyklami až do 3 ďalších cyklov chemoterapie. Režim s aprepitantom si zjavne zachoval účinnosť počas všetkých cyklov.

V druhej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií s paralelnými skupinami sa režim s aprepitantom porovnával so štandardnou terapiou u 848 dospelých pacientov (652 žien, 196 mužov) dostávajúcich chemoterapiu, ktorá zahŕňala akúkoľvek intravenóznou dávkou oxaliplatinu, karboplatiny, epirubicínu, idarubicínu, ifosfamidu, irinotekánu, daunorubicínu, doxorubicínu, intravenózneho cyklofosfamidu (< 1 500 mg/m²) alebo intravenózneho cytarabínu (> 1 g/m²). Pacienti dostávajúci režim s aprepitantom dostávali chemoterapiu na viaceré typy tumorov, ktoré zahŕňali 52 % karcinómov prsníka, 21 % gastrointestinálnych karcinómov vrátane kolorektálneho karcinómu, 13 % pľúcnych karcinómov a 6 % gynekologických karcinómov. Režim s aprepitantom v kombinácii s režimom s ondansetrónom/dexametazónom (pozri časť 4.2) sa porovnával so štandardnou terapiou (placebo v kombinácii s ondansetrónom 8 mg perorálne (dvakrát v deň 1 a každých 12 hodín v dňoch 2 a 3) plus dexametazón 20 mg perorálne v deň 1).

Účinnosť vychádzala z hodnotenia nasledujúcich primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov: bez vracania počas celého času (0 až 120 hodín po chemoterapii), hodnotenie bezpečnosti a tolerancie režimu s aprepitantom na chemoterapiou vyvolanú nevoľnosť a vracanie (CINV) a úplná odpoveď (definovaná ako stav bez vracania a bez použitia záchranej liečby) počas celého času (0 až 120 hodín po chemoterapii). Ďalej sa hodnotilo percento bez významnej nauzey počas celého času (0 až 120 hodín po chemoterapii) ako exploratívny cieľový ukazovateľ, a v akútnej a oneskorenej fáze ako post-hoc analýza.

Súhrn kľúčových výsledkov štúdie je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3
Percento odpovedajúcich dospelých pacientov podľa liečebnej skupiny a fázy v štúdiu 2 - 1. cyklus stredne emetogénna chemoterapia

| | Režim s aprepitantom (N = 425) % | Štandardná liečba (N = 406) % | Rozdiely* % | (95 % IS) |
|--|---|--|----------------|--------------|
| Úplná odpoveď (žiadne vracanie a žiadna záchranná terapia) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 68,7 | 56,3 | 12,4 | (5,9, 18,9) |
| 0-24 hodín | 89,2 | 80,3 | 8,9 | (4,0, 13,8) |
| 25-120 hodín | 70,8 | 60,9 | 9,9 | (3,5, 16,3) |
| Bez vracania (žiadne epizódy vracania bez ohľadu na použitie záchranej terapie) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 76,2 | 62,1 | 14,1 | (7,9, 20,3) |
| 0-24 hodín | 92,0 | 83,7 | 8,3 | (3,9, 12,7) |
| 25-120 hodín | 77,9 | 66,8 | 11,1 | (5,1, 17,1) |
| Bez signifikantnej nauzey (maximálny VAS < 25 mm na stupnici 0-100 mm) | | | | |
| Celkovo (0-120 hodín) | 73,6 | 66,4 | 7,2 | (1,0, 13,4) |
| 0-24 hodín | 90,9 | 86,3 | 4,6 | (0,2, 9,0) |
| 25-120 hodín | 74,9 | 69,5 | 5,4 | (-0,7, 11,5) |

* Intervaly spoľahlivosti boli vypočítané bez úpravy podľa pohlavia a regiónu, ktoré boli zahrnuté v primárnej analýze používajúcej logistické modely.

Prínos kombinovanej terapie s aprepitantom v celej populácii štúdie bol daný najmä výsledkami pozorovanými u pacientov so slabou kontrolou pri štandardnom režime, ako napr. u žien, i keď výsledky boli číselne lepšie bez ohľadu na vek, typ tumoru alebo pohlavie. Úplná odpoveď na režim s aprepitantom, resp. štandardnú terapiu sa dosiahla u 209/324 (65 %), resp. 161/320 (50 %) žien a 83/101 (82 %), resp. 68/87 (78 %) mužov.

Pediatrická populácia

V randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívnym komparátorom kontrolovanej klinickej štúdiu, ktorá zahŕňala 302 detí a dospelých (vo veku 6 mesiacov až 17 rokov) dostávajúcich stredne až vysoko emetogénnu chemoterapiu, bol aprepitant porovnávaný s kontrolným režimom na prevenciu CINV. Účinnosť režimu s aprepitantom bola vyhodnocovaná v jednorazovom cykle (1. cyklus).

V nasledujúcich cykloch mali pacienti možnosť dostávať odslepený aprepitant (voliteľný 2. - 6. cyklus). V týchto voliteľných cykloch sa však účinnosť nehodnotila. Režim s aprepitantom pre dospelých vo veku 12 až 17 rokov (n = 47) pozostával z kapsúl lieku EMEND 125 mg perorálne v deň 1 a 80 mg/deň v deň 2 a 3 v kombinácii s ondansetrónom v deň 1. Režim s aprepitantom pre deti vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov (n = 105) pozostával z prášku na perorálnu suspenziu EMEND 3,0 mg/kg (až do 125 mg) perorálne v deň 1 a 2,0 mg/kg (až do 80 mg) perorálne v deň 2 a 3 v kombinácii s ondansetrónom v deň 1. Kontrolný režim u dospelých vo veku 12 až 17 rokov (n = 48) a detí vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov (n = 102) pozostával z placebo pre aprepitant v deň 1, 2 a 3 v kombinácii s ondansetrónom v deň 1. EMEND alebo placebo sa podával 1 hodinu pred začiatkom chemoterapie a ondansetrón sa podával 30 minút pred začiatkom chemoterapie. Ako súčasť antiemetického režimu u pediatrických pacientov v oboch vekových skupinách bol povolený intravenózný dexametazón na základe rozhodnutia lekára. U pediatrických pacientov dostávajúcich aprepitant sa vyžadovalo zníženie dávky (50 %) dexametazónu. U pediatrických pacientov dostávajúcich kontrolný režim sa nevyžadovalo žiadne zníženie dávky. Z týchto pacientov sa u 29 % v režime s aprepitantom a u 28 % v kontrolnom režime používal dexametazón ako súčasť režimu v 1. cykle.

Antiemetický účinok lieku EMEND bol vyhodnocovaný počas 5-dňového (120 hodín) obdobia po začatí chemoterapie v deň 1. Primárnym cieľovým ukazovateľom bola úplná odpoveď v oneskorenej

fáze (25 až 120 hodín po začatí chemoterapie) v 1. cykle. Súhrn kľúčových výsledkov štúdie je uvedený v tabuľke 4.

Tabuľka 4

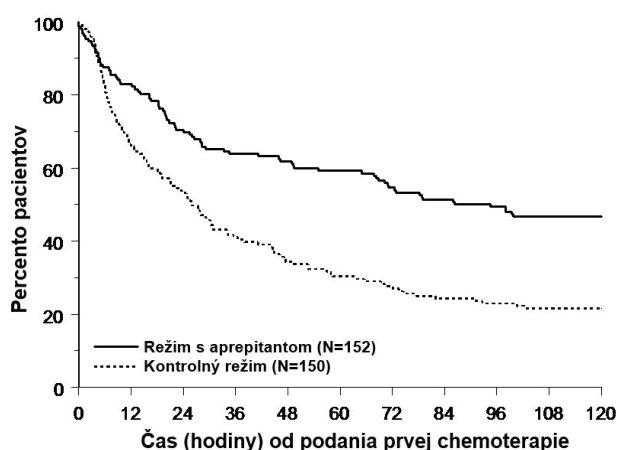
Počet (%) pediatrických pacientov s úplnou odpoveďou a bez vracania podľa liečebnej skupiny a fázy – 1. cyklus (populácia so zámerom liečiť)

| | režim s aprepitantom n/m (%) | kontrolný režim n/m (%) |
|---|---------------------------------|----------------------------|
| PRIMÁRNY CIEĽOVÝ UKAZOVATEĽ | | |
| Úplná odpoveď* – oneskorená fáza | 77/152 (50,7) [†] | 39/150 (26,0) |
| ĎALŠIE VOPRED DEFINOVANÉ CIEĽOVÉ UKAZOVATEĽE | | |
| Úplná odpoveď* – akútna fáza | 101/152 (66,4) [‡] | 78/150 (52,0) |
| Úplná odpoveď* – celková fáza | 61/152 (40,1) [†] | 30/150 (20,0) |
| Bez vracania [§] – celková fáza | 71/152 (46,7) [†] | 32/150 (21,3) |
| *Úplná odpoveď = bez vracania alebo pocitu na vracanie alebo napínania na vracanie bez použitia záchranej liečby. [†] p < 0,01 pri porovnaní s kontrolným režimom. [‡] p < 0,05 pri porovnaní s kontrolným režimom. [§] Bez vracania = bez vracania alebo pocitu na vracanie alebo napínania na vracanie. n/m = počet pacientov s požadovanou odpoveďou/počet pacientov zahrnutých v časovom bode. Akútna fáza: 0 až 24 hodín po začatí chemoterapie. Oneskorená fáza: 25 až 120 hodín po začatí chemoterapie. Celková fáza: 0 až 120 hodín po začatí chemoterapie. | | |

Odhadovaný čas do prvého vracania po začatí liečby chemoterapiou bol dlhší pri režime s aprepitantom (odhadovaný medián času do prvého vracania bol 94,5 hodín) v porovnaní so skupinou s kontrolným režimom (odhadovaný medián času do prvého vracania bol 26,0 hodín) ako je znázornené na Kaplan-Meierových grafoch na obrázku 2.

Obrázok 2

Čas do prvej epizódy vracania od začiatku podávania chemoterapie – pediatrickí pacienti v celkovej fáze – 1. cyklus (populácia so zámerom liečiť)



Analýza účinnosti v podskupine populácie v 1. cykle preukázala, že bez ohľadu na vekovú kategóriu, pohlavie a používanie dexametazónu pri antiemetickej profylaxii a emetogénnej chemoterapii, režim s aprepitantom poskytuje lepšiu kontrolu ako kontrolný režim s ohľadom na cieľové ukazovatele úplnej odpovede.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aprepitant vykazuje nelineárnu farmakokinetiku. Klírens aj absolútna biologická dostupnosť klesajú so stúpajúcou dávkou.

Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť aprepitantu je 67 % pre 80-mg kapsulu a 59 % pre 125-mg kapsulu. Priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{\max}) aprepitantu sa dosiahla približne po 4 hodinách (t_{\max}). Perorálne podanie kapsuly aprepitantu spolu so štandardnými raňajkami, približne 800 kcal, malo za následok až 40 % zvýšenie AUC aprepitantu. Toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné.

Farmakokinetika aprepitantu je v rozsahu klinického dávkovania nelineárna. U zdravých mladých dospelých bolo zvýšenie $AUC_{0-\infty}$ o 26 % väčšie, ako by zodpovedalo dávke medzi 80-mg a 125-mg jednorazovými dávkami podanými po jedle.

Po jednorazovom perorálnom podaní 125-mg dávky lieku EMEND v deň 1 a 80 mg raz denne v dňoch 2 a 3 bola AUC_{0-24h} (priemer \pm SD) 19,6 \pm 2,5 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ v deň 1 a 21,2 \pm 6,3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ v deň 3. C_{\max} bola 1,6 \pm 0,36 $\mu\text{g/ml}$ v deň 1 a 1,4 \pm 0,22 $\mu\text{g/ml}$ v deň 3.

Distribúcia

Aprepitant sa silne viaže na proteíny, v priemere 97 %. Geometrický priemer zdánlivého distribučného objemu v rovnovážnom stave (V_{dss}) je u ľudí približne 66 l.

Biotransformácia

Aprepitant je značne metabolizovaný. U zdravých mladých dospelých po podaní jednorazovej intravenózne 100-mg dávky [^{14}C]-fosaprepitantu, proliečiva aprepitantu, tvorí aprepitant počas 72 hodín približne 19 % rádioaktivity v plazme, čo ukazuje na významnú prítomnosť metabolitov v plazme. V ľudskej plazme sa identifikovalo dvanásť metabolitov aprepitantu. Aprepitant sa do značnej miery metabolizuje oxidáciou na morfolínovom kruhu a jeho vedľajších reťazcoch, a výsledné metabolity boli iba slabé aktívne. *In vitro* štúdie s použitím ľudských hepatálnych mikrozómov naznačujú, že aprepitant je primárne metabolizovaný CYP3A4 a potenciálne s malým príspevom CYP1A2 a CYP2C19.

Eliminácia

Aprepitant sa nevylučuje močom nezmenený. Metabolity sú vylučované v moči a prostredníctvom biliárnej exkrécie v stolici. Po podaní jednorazovej intravenózne 100-mg dávky [^{14}C]-fosaprepitantu, proliečiva aprepitantu, zdravým jedincom sa 57 % rádioaktivity vylúčilo v moči a 45 % v stolici.

Plazmatický klírens aprepitantu je závislý od dávky, znižuje sa so zvyšujúcou dávkou a v rozsahu terapeutickú dávku sa pohybuje medzi približne 60 až 72 ml/min. Terminálny polčas sa pohybuje približne od 9 po 13 hodín.

Farmakokinetika v osobitných skupinách pacientov

Pohlavie: po perorálnom podaní jednorazovej 125-mg dávky aprepitantu je C_{\max} aprepitantu o 16 % vyššia u žien ako u mužov. Polčas aprepitantu je u žien o 25 % nižší ako u mužov a jeho t_{\max} sa dosahuje približne v rovnakom čase. Tieto rozdiely sa nepovažujú za klinicky relevantné. Podľa pohlavia nie je nutné upravovať dávku lieku EMEND.

Poškodenie pečene: mierne poškodenie pečene (Child-Pugh trieda A) neovplyvňuje klinicky relevantne farmakokinetiku aprepitantu. Pri miernom poškodení pečene nie je potrebná úprava dávky. Z dostupných údajov nie je možné urobiť závery o vplyve stredne ťažkého poškodenia pečene (Child-Pugh trieda B) na farmakokinetiku aprepitantu. U pacientov s ťažkým poškodením pečene (Child-Pugh trieda C) nie sú dostupné žiadne klinické alebo farmakokinetické údaje.

Poškodenie obličiek: jednorazová 240-mg dávka aprepitantu sa podala pacientom s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a pacientom v terminálnom štádiu renálneho ochorenia (ESRD) vyžadujúcom hemodialýzu.

U pacientov s ťažkým poškodením obličiek poklesla $AUC_{0-\infty}$ celkového aprepitantu (neviazaného a viazaného na proteíny) v porovnaní so zdravými jedincami o 21 % a C_{max} poklesla o 32 %.

U pacientov s ESRD na hemodialýze poklesla $AUC_{0-\infty}$ celkového aprepitantu o 42 % a C_{max} poklesla o 32 %. Vzhľadom na mierne zníženie väzby aprepitantu na proteíny u pacientov s renálnym ochorením nebola AUC farmakologicky aktívneho neviazaného aprepitantu u pacientov s poškodením obličiek v porovnaní so zdravými jedincami signifikantne ovplyvnená. Hemodialýza, ktorá prebehla 4 až 48 hodín po podaní dávky, nemala na farmakokinetiku aprepitantu žiaden signifikantný vplyv, v dialyzáte sa vylúčilo menej ako 0,2 % dávky.

U pacientov s poškodením obličiek alebo u pacientov s ESRD na hemodialýze nie je potrebná úprava dávky lieku EMEND.

Pediatrická populácia: ako súčasť 3-dňového režimu sa pri podávaní kapsúl aprepitantu (125/80/80 mg) u dospievajúcich pacientov (vo veku 12 až 17 rokov) dosiahla hodnota $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ nad 17 $\mu\text{g}\cdot\text{hod}/\text{ml}$ v deň 1 s koncentráciami (C_{min}) na konci dňa 2 a 3 nad 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pri väčšine pacientov. Medián maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) bol približne 1,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ v deň 1 s výskytom približne za 4 hodiny. Ako súčasť 3-dňového režimu sa pri podávaní prášku na perorálnu suspenziu aprepitantu (3/2/2 mg/kg) u pacientov vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov dosiahla hodnota $AUC_{0-24 \text{ hod}}$ nad 17 $\mu\text{g}\cdot\text{hod}/\text{ml}$ v deň 1 s koncentráciami (C_{min}) na konci dňa 2 a 3 nad 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pri väčšine pacientov. Medián maximálnej plazmatickej koncentrácie (C_{max}) bol približne 1,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ v deň 1 s výskytom v rozmedzí 5 až 7 hodín.

Analýza populačnej farmakokinetiky aprepitantu u pediatrických pacientov (vo veku 6 mesiacov až 17 rokov) naznačuje, že pohlavie a rasa nemajú žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku aprepitantu.

Vzťah medzi koncentráciou a účinkom

Zobrazovacie štúdie s pozitronovou emisnou tomografiou (PET) s použitím vysoko špecifického značkovača NK_1 receptora u zdravých mladých mužov preukázali, že aprepitant preniká do mozgu a obsadzuje NK_1 receptory v závislosti od dávky a plazmatickej koncentrácie. Predpokladá sa, že plazmatické koncentrácie aprepitantu, ktoré sa dosahujú po 3-dňovom režime podávania lieku EMEND u dospelých, zabezpečujú obsadenie viac ako 95 % mozgových NK_1 receptorov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Treba však podotknúť, že systémová expozícia u hlodavcov bola podobná alebo dokonca nižšia ako terapeutická expozícia u ľudí pri dávke 125 mg/80 mg. Hoci sa v reprodukčných štúdiách pri ľudských expozičných hladinách nezistili žiadne nežiaduce účinky, expozície zvierat nie sú dostatočné na adekvátne zhodnotenie rizika u človeka.

V štúdiách juvenilnej toxicity na potkanoch liečených od 10. dňa po narodení do 63. dňa viedol aprepitant pri dávke 250 mg/kg dvakrát denne k skoršiemu otvoreniu vagíny u samíc a pri dávke 10 mg/kg dvakrát denne k oneskorenému oddeleniu predkožky u samcov. Neobjavili sa žiadne limity klinicky významnej expozície. Neobjavili sa žiadne účinky na reprodukciu, fertilitu alebo prežívanie embrya/plodu a žiadne patologické zmeny v reprodukčných orgánoch. V štúdiách juvenilnej toxicity na psoch liečených od 14. dňa po narodení do 42. dňa sa pri dávke 6 mg/kg/deň pozoroval pokles hmotnosti semenníkov a veľkosti Leydigových buniek u samcov a pri dávke 4 mg/kg/deň zvýšenie hmotnosti maternice, hypertrofia maternice a cervixu a opuch vaginálnych tkanív u samíc. Neobjavili sa žiadne limity klinicky významnej expozície aprepitantu. Pri krátkodobej liečbe v súlade s odporúčaným dávkovacím režimom sa pri týchto nálezoch považuje za nepravdepodobné, že by boli klinicky významné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxypropylcelulóza (E 463)
laurylsíran sodný
sacharóza
laktóza (bezvodá)
červený oxid železitý (E 172)
stearyl-fumarát sodný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené vrecko: 2 roky

Po rekonštitúcii: Perorálna suspenzia sa môže uchovávať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) až do 3 hodín, Môže sa uchovávať aj v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C) až do 72 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PET/hliníkové/LLDPE vrecká.

Škatuľa na jednorazové použitie.

Každá škatuľa obsahuje jedno vrecko s práškom na perorálnu suspenziu, jeden 1 ml a jeden 5 ml perorálny dávkovač (polypropylén so silikónovým krúžkom v tvare o), jeden uzáver a jeden pohárik na miešanie (polypropylén).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Obsah každého vrecka na jednorazové použitie sa má suspendovať v 4,6 ml vody, čím vznikne konečná koncentrácia 25 mg v jednom ml.

- Podrobnejšie informácie týkajúce sa prípravy a podávania suspenzie pozri v písomnej informácii a v pokynoch na prípravu perorálnej suspenzie pre zdravotníckych pracovníkov.
- Použite 5 ml perorálny dávkovač na odmeranie 4,6 ml vody, ktorá sa pridáva do pohárika na miešanie.
- Vysypte celý obsah vrecka do 4,6 ml vody a zamiešajte.
- Po zamiešaní odoberte odporúčaný objem (dávka) suspenzie pomocou perorálneho dávkovača. Perorálny dávkovač zvolte podľa dávky. Použite 1 ml perorálny dávkovač, ak je dávka 1 ml alebo menej a použite 5 ml perorálny dávkovač, ak je dávka viac ako 1 ml. Dávku podajte perorálne. Ak sa dávka nepodá okamžite po odobratí, naplnený perorálny dávkovač sa môže pred použitím uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C) až do 72 hodín.
- Perorálna suspenzia sa môže pred podaním uchovávať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) až do 3 hodín.
- Akúkoľvek zvyšnú suspenziu alebo odpadový materiál zlikvidujte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/03/262/011

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. novembra 2003
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. septembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – ŠTANDARDNÉ BALENIE (ŠKATUEKA)

1. NÁZOV LIEKU

EMEND 80 mg tvrdé kapsuly
aprepitant

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 80 mg aprepitantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 tvrdá kapsula
Balenie na 2-dňovú liečbu obsahuje: 2 x 80 mg tvrdá kapsula
5 x 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/262/001 1 tvrdá kapsula
EU/1/03/262/002 2 x 1 tvrdá kapsula
EU/1/03/262/003 5 x 1 tvrdá kapsula

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

EMEND 80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
(OBSAHUJÚCOM 2 TVRDÉ KAPSULY 80 mg)**

VNÚTORNÝ OBAL – PAPIEROVÁ KARTA - balenie na 2-dňovú liečbu

1. NÁZOV LIEKU

EMEND 80 mg tvrdé kapsuly
aprepitant

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 80 mg aprepitantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie na 2-dňovú liečbu obsahuje:
2 x 80 mg tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si, prosím, prečítajte priloženú písomnú informáciu pre používateľa.

Ďalšie informácie ako užívať EMEND si pozrite v priloženej písomnej informácii pre používateľa.

KEDY a AKO užívať EMEND

Lekár vám predpísal EMEND, antiemetikum, na predchádzanie nevoľnosti a vracania, ktoré sú spôsobené chemoterapiou.

AKO:

EMEND 80 mg tvrdé kapsuly sa užívajú jedenkrát denne počas 2 po sebe nasledujúcich dní.
EMEND kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Nevyberajte všetky kapsuly naraz.

Kapsuly vyberte pretlačením z tejto strany.

Začiatok liečby

KEDY:

Užite jednu kapsulu EMEND 80 mg každé ráno. Začnite v deň po vašej chemoterapii.

Deň 1

Deň 2

EMEND 80 mg kapsula

Pretože nevoľnosť a vracanie sa môžu vyskytnúť v dňoch nasledujúcich po vašej chemoterapii, je dôležité, aby ste užívali EMEND počas 2 po sebe nasledujúcich dní tak, ako vám predpísal lekár.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/262/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH
TEXT NA BLISTRI**

1. NÁZOV LIEKU

EMEND 80 mg tvrdé kapsuly
aprepitant

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – ŠTANDARDNÉ BALENIE (ŠKATUEKA)

1. NÁZOV LIEKU

EMEND 125 mg tvrdé kapsuly
aprepitant

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 125 mg aprepirantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 tvrdá kapsula
5 x 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/262/004 1 tvrdá kapsula
EU/1/03/262/005 5 x 1 tvrdá kapsula

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

EMEND 125 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH
TEXT NA BLISTRI**

1. NÁZOV LIEKU

EMEND 125 mg tvrdé kapsuly
aprepitant

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MSD

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – PAPIEROVÁ KARTA (ŠKATUĽKA) – balenie pre 3-dňovú liečbu

1. NÁZOV LIEKU

EMEND 125 mg tvrdé kapsuly
EMEND 80 mg tvrdé kapsuly
aprepitant

2. LIEČIVO

Každá 125 mg tvrdá kapsula obsahuje 125 mg aprepirantu.
Každá 80 mg tvrdá kapsula obsahuje 80 mg aprepirantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie na 3-dňovú liečbu obsahuje:
1 x 125 mg tvrdá kapsula a
2 x 80 mg tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/262/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

EMEND 125 mg/80 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE
(OBSAHUJÚCOM 1 TVRDÚ KAPSULU 125 mg A 2 TVRDÉ KAPSULY 80 mg)**

VNÚTORNÝ OBAL – PAPIEROVÁ KARTA - balenie na 3-dňovú liečbu

1. NÁZOV LIEKU

EMEND 125 mg tvrdé kapsuly
EMEND 80 mg tvrdé kapsuly
aprepitant

2. LIEČIVO

Každá 125 mg tvrdá kapsula obsahuje 125 mg aprepitantu.
Každá 80 mg tvrdá kapsula obsahuje 80 mg aprepitantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Balenie na 3-dňovú liečbu obsahuje:
1 x 125 mg tvrdá kapsula a
2 x 80 mg tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Vnútorne použitie.

Pred použitím si, prosím, prečítajte priloženú písomnú informáciu pre používateľa.

Ďalšie informácie ako užívať EMEND si pozrite v priloženej písomnej informácii pre používateľa.

KEDY a AKO užívať EMEND

Lekár vám predpísal EMEND, antiemetikum, na predchádzanie nevoľnosti a vracania, ktoré sú spôsobené chemoterapiou.

AKO:

EMEND sa užíva len jedenkrát denne počas 3 po sebe nasledujúcich dní.

EMEND kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Nevyberajte všetky kapsuly naraz.

Kapsuly vyberte pretlačením z tejto strany.

Začiatok liečby

KEDY:

Užite jednu kapsulu EMEND 125 mg ústami 1 hodinu PRED začiatkom vašej chemoterapeutickej kúry.

Deň 1
EMEND 125 mg kapsula

KEDY:
Užite jednu kapsulu EMEND 80 mg každé ráno počas ďalších dvoch dní.

Deň 2
Deň 3
EMEND 80 mg kapsula

Pretože nevoľnosť a vracanie sa môžu vyskytnúť v dňoch nasledujúcich po vašej chemoterapii, je dôležité, aby ste užívali EMEND počas 3 po sebe nasledujúcich dní tak, ako vám predpísal lekár.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/262/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA – EMEND 125 mg prášok na perorálnu suspenziu

1. NÁZOV LIEKU

EMEND 125 mg prášok na perorálnu suspenziu
aprepitant

Pre deti vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov.

2. LIEČIVO

Každé vrečko obsahuje 125 mg aprepitantu. Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml perorálnej suspenzie 25 mg aprepitantu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sacharózu a laktózu. Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na perorálnu suspenziu.

Jedno vrečko, dva perorálne dávkovače, jeden uzáver a jeden pohárik na miešanie.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/03/262/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

EMEND 125 mg prášok na perorálnu suspenziu

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikačným kódom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Vrecko pre EMEND 125 mg prášok na perorálnu suspenziu

1. NÁZOV LIEKU

EMEND 125 mg prášok na perorálnu suspenziu
aprepitant

Vnútorne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

EMEND 125 mg tvrdé kapsuly

EMEND 80 mg tvrdé kapsuly

aprepitant

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. Ak ste rodič dieťaťa, ktoré užíva EMEND, prečítajte si, prosím, tieto informácie pozorne.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia.
- Ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je EMEND a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete alebo podáte EMEND
3. Ako užívať EMEND
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EMEND
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je EMEND a na čo sa používa

EMEND obsahuje liečivo aprepitant a patrí do skupiny liekov nazývaných „antagonisty receptora pre neurokinín 1 (NK₁)“. V mozgu sa nachádza špecifické miesto, ktoré kontroluje nevoľnosť a vracanie. EMEND účinkuje tak, že blokuje signály do tohto miesta, čím potláča nevoľnosť a vracanie. Kapsuly EMEND sa u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov používajú **v kombinácii s inými liekmi** na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu spôsobeným chemoterapiou (liečbou rakoviny), ktorá je silným a stredne silným spúšťačom nevoľnosti a vracania (ako je cisplatina, cyklofosamid, doxorubicín alebo epirubicín).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete alebo podáte EMEND

Neužívajte EMEND

- ak ste alergický alebo vaše dieťa je alergické na aprepitant alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- súbežne s liekmi obsahujúcimi pimozid (používaný na liečbu psychických chorôb), terfenadín a astemizol (používané na sennú nádchu a iné alergické ochorenia), cisaprid (používaný na liečbu ťažkostí s trávením). Informujte lekára, ak užívate alebo vaše dieťa užíva tieto lieky, pretože pred začiatkom užívania lieku EMEND sa musí liečba upraviť.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať EMEND alebo podáte tento liek vášmu dieťaťu, obráťte sa na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Ak máte vy alebo vaše dieťa ochorenie pečene, povedzte to lekárovi pred liečbou liekom EMEND, pretože pečeň má dôležitú úlohu pri rozklade liečiva v tele. Lekár možno bude preto musieť sledovať stav pečene u vás alebo vášho dieťaťa.

Deti a dospievajúci

Nepodávajú kapsuly EMEND 80 mg a 125 mg deťom mladším ako 12 rokov, pretože 80 mg a 125 mg kapsuly sa u tejto populácie neskúmali.

Iné lieky a EMEND

EMEND môže ovplyvňovať iné lieky, a to počas liečby liekom EMEND, aj po jej ukončení. Niektoré lieky sa nemajú užívať súbežne s liekom EMEND (ako sú pimozid, terfenadín, astemizol a cisaprid) alebo si vyžadujú úpravu dávky (pozri tiež „Neužívajte EMEND“).

Ak vy alebo vaše dieťa užívate EMEND spolu s inými liekmi vrátane liekov vymenovaných nižšie, môžu byť účinky lieku EMEND alebo iných liekov ovplyvnené. Ak vy alebo vaše dieťa užívate niektorý z nasledujúcich liekov, povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi:

- lieky na zabránenie otehotneniu, ktoré môžu zahŕňať antikoncepčné tablety, náplasti na kožu, implantáty a niektoré vnútromaternicové telieska (IUD), ktoré uvoľňujú hormóny, nemusia účinkovať správne, ak sa používajú spolu s liekom EMEND. Počas liečby liekom EMEND a až do 2 mesiacov po skončení užívania lieku EMEND sa má používať iná alebo prídavná nehormonálna forma antikoncepcie,
- cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus (imunosupresíva),
- alfentanil, fentanyl (používané na liečbu bolesti),
- chinidín (používaný na liečbu nepravidelného srdcového rytmu),
- irinotekán, etopozid, vinorelbín, ifosfamid (lieky používané na liečbu rakoviny),
- lieky obsahujúce deriváty námeľových alkaloidov, ako sú ergotamín a dihydroergotamín (používané na liečbu migrény),
- warfarín, acenokumarol (lieky na zriedenie krvi; môžu sa vyžadovať krvné testy),
- rifampicín, klaritromycín, telitromycín (antibiotiká používané na liečbu infekcií),
- fenytoín (liek používaný na liečbu záchvatov),
- karbamazepín (používaný na liečbu depresie a epilepsie),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (lieky používané na upokojenie alebo pomoc so zaspávaním),
- ľubovník bodkovaný (rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie),
- inhibítory proteázy (používané na liečbu infekcií HIV),
- ketokonazol, okrem šampónu (používa sa na liečbu Cushingovho syndrómu – keď sa v tele tvorí nadmerné množstvo kortizolu),
- itrakonazol, vorikonazol, posakonazol (lieky proti hubovým ochoreniam),
- nefazodón (používaný na liečbu depresie),
- kortikosteroidy (ako sú dexametazón a metylprednizolón),
- lieky proti úzkosti (ako je alprazolam),
- tolbutamid (liek na liečbu cukrovky).

Ak vy alebo vaše dieťa teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Tento liek sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné. Ak ste tehotná alebo je tehotné vaše dieťa alebo ak dojčíte alebo dojčí vaše dieťa, môžete byť tehotná alebo môže byť tehotné vaše dieťa alebo ak plánujete otehotnieť alebo vaše dieťa plánuje otehotnieť, poraďte sa s lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Informácie týkajúce sa zabránenia otehotneniu, pozri „Iné lieky a EMEND“.

Nie je známe, či sa EMEND vylučuje do ľudského mlieka, preto sa dojčenie počas liečby týmto liekom neodporúča. Je dôležité, aby ste pred užívaním tohto lieku informovali lekára, že vy alebo vaše dieťa dojčíte alebo plánujete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Treba vziať do úvahy, že niektorí ľudia majú po užití lieku EMEND závrat a cítia sa ospalí. Ak vy alebo vaše dieťa máte závrat alebo sa cítite ospalo, po užití tohto lieku sa vyhnite vedeniu vozidiel, bicyklovaniu alebo obsluhovaniu strojov alebo nástrojov (pozri časť „Možné vedľajšie účinky“).

EMEND obsahuje sacharózu

Kapsuly EMEND obsahujú sacharózu. Ak vám alebo vášmu dieťaťu lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte lekára pred užitím tohto lieku.

EMEND obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať EMEND

Vždy užívajte alebo dieťaťu podávajte tento liek presne tak, ako vám povedal lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Vždy užívajte liek EMEND spolu s inými liekmi na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu. Po liečbe liekom EMEND vás alebo vaše dieťa lekár môže požiadať, aby ste pokračovali v užívaní iných liekov na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu vrátane kortikosteroidu (ako je dexametazón) a „antagonistu 5HT₃ receptorov“ (ako je ondansetrón). Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Odporúčaná perorálna dávka lieku EMEND je:

Deň 1:

- jedna 125-mg kapsula 1 hodinu pred začiatkom podávania chemoterapie

a

Deň 2 a 3:

- jedna 80-mg kapsula každý deň.
- Ak sa chemoterapia nepodáva, EMEND užite ráno.
- Ak sa chemoterapia podáva, EMEND užite 1 hodinu pred začiatkom podávania chemoterapie.

EMEND sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Kapsulu prehltnite vcelku s tekutinou.

Ak užijete viac lieku EMEND ako máte

Neužívajte viac kapsúl, ako vám odporučil lekár. Ak ste vy alebo vaše dieťa užili príliš veľa kapsúl, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Ak zabudnete užiť EMEND

Ak ste vy alebo vaše dieťa vynechali dávku, požiadať o radu svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak vy alebo vaše dieťa spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ktoré môžu byť závažné a pri ktorých môžete vy alebo vaše dieťa potrebovať okamžitú lekársku pomoc, prestaňte užívať EMEND a okamžite vyhľadajte lekára:

- Žihľavka, vyrážka, svrbenie, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním (častosť neznáma, nedá sa odhadnúť z dostupných údajov); toto sú prejavy alergickej reakcie.

Ďalšie vedľajšie účinky, ktoré sa hlásili, sú uvedené nižšie.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) sú:

- zápcha, poruchy trávenia,
- bolesť hlavy,
- únava,
- strata chuti do jedla,
- štikútanie,
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov vo vašej krvi.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) sú:

- závrat, spavosť,
- akné, vyrážka,
- úzkosť,
- grganie, nevoľnosť, vracanie, pálenie záhy, bolesť žalúdka, sucho v ústach, plynatosť,
- častejšie bolestivé alebo pálivé močenie,
- slabosť, celkový pocit nepohodlia,
- nával tepla /začervenanie tváre alebo pokožky
- rýchly alebo nepravidelný tep srdca,
- horúčka so zvýšeným rizikom infekcie, zníženie počtu červených krviniek.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) sú:

- ťažkosti s logickým uvažovaním, nedostatok energie, poruchy chuti,
- citlivosť kože na slnko, nadmerné potenie, masťná pokožka, rany na koži, svrbíaca vyrážka, Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza (zriedkavá závažná kožná reakcia),
- eufória (pocit mimoriadneho šťastia), dezorientácia,
- bakteriálna infekcia, hubová infekcia,
- ťažká zápcha, žalúdočný vred, zápal tenkého a hrubého čreva, bolesť v ústach, nadúvanie,
- časté močenie, vylučovanie väčšieho množstva moču ako zvyčajne, prítomnosť cukru alebo krvi v moči,
- ťažoba na hrudníku, opuch, zmena v spôsobe chôdze,
- kašeľ, hlien na zadnej stene hrdla, podráždenie hrdla, kýchanie, bolesť hrdla,
- výtok a svrbenie oka,
- zvonenie v uchu,
- svalové kŕče, svalová slabosť,
- nadmerný smäd,
- pomalý tep srdca, ochorenie srdca a krvných ciev,
- zníženie počtu bielych krviniek, nízke hladiny sodíka v krvi, úbytok hmotnosti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať EMEND

Tento liek uchovávajúajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nevyberajte kapsulu z blistra, kým nie ste pripravený ju užiť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo EMEND obsahuje

- Liečivo je aprepitant. Každá 125-mg tvrdá kapsula obsahuje 125 mg aprepitantu. Každá 80-mg tvrdá kapsula obsahuje 80 mg aprepitantu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, mikrokryštalická celulóza (E 460), hydroxypropylcelulóza (E 463), laurylsíran sodný, želatína, oxid titaničitý (E 171), šelak, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E 172). 125-mg tvrdá kapsula obsahuje tiež červený oxid železitý (E 172) a žltý oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá EMEND a obsah balenia

125-mg tvrdá kapsula je nepriehľadná s bielym telom a ružovou čiapočkou a s čiernou radiálnou potlačou „462“ a „125 mg“ na tele kapsuly.

80-mg tvrdá kapsula je nepriehľadná s bielym telom a čiapočkou a s čiernou radiálnou potlačou „461“ a „80 mg“ na tele kapsuly.

EMEND 125 mg a 80 mg tvrdé kapsuly sú dodávané v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- hliníkový blister obsahujúci jednu 80-mg kapsulu,
- balenie na 2-dňovú liečbu obsahujúce dve 80-mg kapsuly,
- 5 hliníkových blistrov, každý obsahujúci jednu 80-mg kapsulu,
- hliníkový blister obsahujúci jednu 125-mg kapsulu,
- 5 hliníkových blistrov, každý obsahujúci jednu 125-mg kapsulu,
- balenie na 3-dňovú liečbu obsahujúce jednu 125-mg kapsulu a dve 80-mg kapsuly.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

EMEND 125 mg prášok na perorálnu suspenziu aprepitant

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. Táto písomná informácia je napísaná pre rodiča alebo opatrovateľa, ktorý bude podávať tento liek dieťaťu, prečítajte si, prosím, tieto informácie pozorne.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je EMEND a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte EMEND
3. Ako podávať EMEND
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EMEND
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je EMEND a na čo sa používa

EMEND obsahuje liečivo „aprepitant“. Patrí do skupiny liekov nazývaných „antagonisty receptora pre neurokinín 1 (NK₁)“. V mozgu sa nachádza špecifické miesto, ktoré kontroluje nevoľnosť a vracanie. EMEND účinkuje tak, že blokuje signály do tohto miesta, čím potláča nevoľnosť a vracanie. Prášok na perorálnu suspenziu sa u detí vo veku 6 mesiacov až menej ako 12 rokov používa **v kombinácii s inými liekmi** na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu spôsobeným chemoterapiou (liečbou rakoviny), ktorá je silným a stredne silným spúšťačom nevoľnosti a vracania (ako je cisplatina, cyklofosamid, doxorubicín alebo epirubicín).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako podáte EMEND

Nepodávajte EMEND

- ak je dieťa alergické na aprepitant alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak dieťa užíva lieky, ktoré obsahujú „pimozid“ (na liečbu problémov s duševným zdravím),
- ak dieťa užíva „terfenadín“ alebo „astemizol“ (používané na sennú nádchu a iné alergie),
- ak dieťa užíva „cisaprid“ (na problémy s trávením).

Ak sa ktorúkoľvek z vyššie uvedeného na dieťa vzťahuje, tento liek nepodávajte a lekárovi dieťaťa povedzte, ak užíva ktorúkoľvek z liečiv vyššie. Je to z dôvodu, že jeho liečbu bude potrebné pred začatím užívania tohto lieku zmeniť. Ak si nie ste istý, pred podaním tohto lieku sa obráťte na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako podáte tento liek dieťaťu, obráťte sa na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Problémy s pečeňou

Ak má dieťa problémy s pečeňou, povedzte to lekárovi pred začatím liečby liekom EMEND. Je to z dôvodu, že pečeň má dôležitú úlohu pri rozklade liečiva v tele. Lekár možno bude musieť kontrolovať stav pečene dieťaťa počas liečby.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte prášok na perorálnu suspenziu EMEND deťom mladším ako 6 mesiacov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 6 kg alebo dospievajúcim vo veku 12 až 18 rokov, pretože prášok na perorálnu suspenziu sa v tejto populácii neskúmal.

Iné lieky a EMEND

Ak teraz dieťa užíva, alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to z dôvodu, že počas liečby liekom EMEND a po nej môže tento liek ovplyvniť účinok iných liekov. Takisto niektoré iné lieky môžu ovplyvniť účinok tohto lieku.

Nepodávajte EMEND a povedzte lekárovi alebo lekárnikovi, ak dieťa užíva ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv (pozri tiež „Nepodávajte EMEND“). Je to z dôvodu, že bude potrebné jeho liečbu pred začatím užívania lieku EMEND zmeniť:

- pimozid – na liečbu problémov s duševným zdravím,
- terfenadín a astemizol – na liečbu sennej nádchy a iných alergií,
- cisaprid – na liečbu problémov s trávením.

Ak sa ktorékoľvek z vyššie uvedeného na vaše dieťa vzťahuje, nepodávajte tento liek a povedzte to lekárovi alebo lekárnikovi.

Obráťte sa na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak dieťa užíva ktorékoľvek z nasledujúcich liečiv:

- liečivá, ktoré ovplyvňujú imunitný systém – ako napr. cyklosporín, takrolimus, sirolimus, everolimus,
- alfentanil, fentanyl – na liečbu bolesti,
- chinidín – na liečbu nepravidelného srdcového rytmu,
- liečivá na liečbu rakoviny – ako napr. irinotekán, etopozid, vinorelbín, ifosfamid,
- lieky obsahujúce „deriváty námeľových alkaloidov“ – ako napr. ergotamín a dihydroergotamín – na liečbu migrény,
- liečivá, ktoré zriedňujú krv – ako napr. warfarín, acenokumarol. Môže byť potrebné, aby vášmu dieťaťu počas liečby urobili vyšetrenia krvi.
- antibiotiká na liečbu infekcií – ako napr. rifampicín, klaritromycín, telitromycín,
- fenytoín - na liečbu kŕčov (záchvatov),
- karbamazepín - na liečbu depresie a epilepsie,
- midazolam, triazolam, fenobarbital - na upokojenie alebo pomoc so zaspávaním,
- ľubovník bodkovaný – rastlinný liek na liečbu depresie,
- inhibitory proteázy - na liečbu infekcií HIV,
- ketokonazol, okrem šampónu (používa sa na liečbu Cushingovho syndrómu – keď sa v tele tvorí nadmerné množstvo kortizolu),
- liečivá proti hubám ako napr. itrakonazol, vorikonazol, posakonazol,
- nefazodón – na liečbu depresie,
- kortikosteroidy – ako napr. dexametazón a metylprednizolón,
- liečivá na liečbu úzkosti ako napr. alprazolam,
- tolbutamid – na liečbu cukrovky,
- lieky na zabránenie otehotneniu, ktoré môžu zahŕňať antikoncepčné tablety, náplasti na kožu, implantáty a niektoré vnútromaternicové telieska (IUD), ktoré uvoľňujú hormóny. Tie nemusia účinkovať správne, ak sa používajú spolu s týmto liekom. Môže byť potrebné, aby ste počas liečby týmto liekom a až do 2 mesiacov po skončení liečby používali inú alebo prídavnú nehormonálnu formu antikoncepcie,

Ak sa ktorékoľvek z vyššie uvedeného na dieťa vzťahuje (alebo si nie ste istý), pred podaním tohto lieku sa obráťte na lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Tehotenstvo a dojčenie

Tento liek sa nemá používať počas tehotenstva a dojčenia, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné.

O informácie týkajúce sa tehotenstva, dojčenia a zabránenia otehotneniu, požiadajte svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Treba vziať do úvahy, že niektorí ľudia môžu po užití lieku EMEND pociťovať závrat a cítiť sa ospalo. Ak má dieťa závrat alebo sa cíti ospalo, nemá sa bicyklovať ani obsluhovať akékoľvek nástroje alebo stroje.

EMEND obsahuje sacharózu a laktózu

Prášok na perorálnu suspenziu obsahuje sacharózu a laktózu. Ak lekár povedal, že dieťa neznáša niektoré cukry, kontaktujte lekára pred podaním tohto lieku dieťaťu.

EMEND obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednom vrecku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako podávať EMEND

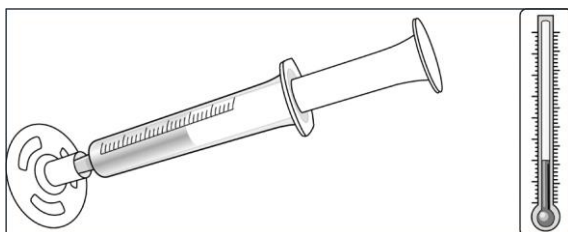
Zdravotnícki pracovníci: Pozri pokyny na prípravu perorálnej suspenzie pre zdravotníckych pracovníkov na konci tejto písomnej informácie. Dozviete sa ako pripraviť dávku perorálnej suspenzie EMEND.

Rodičia a opatrovatelia: Vždy podávajte tento liek dieťaťu presne tak, ako vám povedal lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry dieťaťa.

Je veľmi dôležité podať tento liek presne podľa pokynov uvedených nižšie.

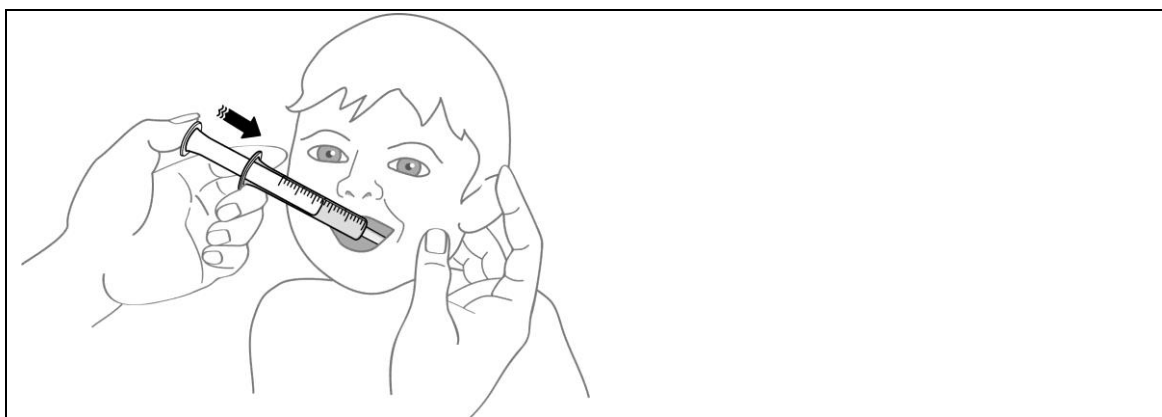
Pre každú dávku lieku EMEND dostanete jeden naplnený perorálny dávkovač, ktorý obsahuje predpísanú dávku dieťaťa.

Perorálny dávkovač uchovávajte v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C), kým nepodáte liek dieťaťu.



Použite tento liek do 2 dní odo dňa, kedy ste ho dostali od poskytovateľa zdravotníckej starostlivosti.

Liek sa môže pred podaním uchovávať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) až do 3 hodín.



Sfarbenie lieku v perorálnom dávkovači môže byť v rozsahu rôznych odtieňov ružovej (svetlo ružová až tmavo ružová). To je v poriadku a liek sa môže použiť.

- Odstráňte uzáver z perorálneho dávkovača.
- Umiestnite špičku perorálneho dávkovača do úst dieťaťa pozdĺž vnútornej strany líca buď na pravej alebo na ľavej strane.
- Pomaly stlačte piest úplne nadol, aby ste podali celý liek z perorálneho dávkovača.

Ak dieťa nedokáže užiť celú dávku, zavolajte poskytovateľovi zdravotníckej starostlivosti dieťaťa.

Po skončení nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Akú dávku podávať

- Lekár vypočíta správnu dávku prášku na perorálnu suspenziu na základe telesnej hmotnosti dieťaťa.
- Dávku nemeňte ani neukončujte liečbu bez toho, aby ste sa najprv neporozprávali s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Kedy podať dávku

Deň 1:

- podajte tento liek jednu hodinu pred začiatkom podávania chemoterapie.

Deň 2 a Deň 3:

- Ak dieťa nedostane chemoterapiu – podajte tento liek ráno.
- Ak dieťa dostane chemoterapiu – podajte tento liek jednu hodinu pred začiatkom podávania chemoterapie.

EMEND sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Vždy podávajte tento liek spolu s inými liekmi na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu. Po liečbe liekom EMEND môže lekár dieťa požiadať, aby pokračovalo v užívaní iných liekov na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu, ktoré môžu zahŕňať:

- kortikosteroid – ako napr. dexametazón a
- „antagonistu 5HT₃ receptorov“ – ako napr. ondansetrón

Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak podáte viac lieku EMEND ako máte

Nepodávajte dieťaťu viac tohto lieku, ako vám odporučil lekár. Ak dieťaťu podáte viac lieku ako ste mali, ihneď kontaktujte lekára.

Ak zabudnete podať EMEND

Ak sa u dieťaťa vynechá dávka, obráťte sa na lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak vy alebo dieťa spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, prestaňte podávať tento liek a okamžite vyhľadajte lekára – dieťa môže potrebovať okamžitú lekársku pomoc:

- alergická reakcia – prejavy môžu zahŕňať žihľavku, vyrážku, svrbenie, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním (nie je známe, ako často k nej dochádza).

Ak spozorujete ktorýkoľvek zo závažných vedľajších účinkov uvedených vyššie, prestaňte podávať tento liek a okamžite vyhľadajte lekára.

Ďalšie vedľajšie účinky

Ak vy alebo dieťa spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, povedzte to lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestere:

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zápcha alebo poruchy trávenia,
- bolesť hlavy,
- pocit únavy,
- strata chuti do jedla,
- štikútanie,
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi (zobrazená vo výsledkoch vyšetrení).

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- pocit závratu alebo ospalosti,
- akné, vyrážka,
- pocit úzkosti,
- grganie, nevoľnosť, vracanie, pálenie záhy, bolesť žalúdka, sucho v ústach, plynatosť,
- bolesť alebo pálenie pri močení,
- pocit slabosti, celkový pocit nepohodlia,
- návaly tepla/začervenanie tváre alebo pokožky
- rýchly alebo nepravidelný tep srdca,
- horúčka so zvýšeným rizikom infekcie, nízky počet červených krviniek (zobrazený vo výsledkoch vyšetrení).

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- ťažkosti s logickým uvažovaním, nedostatok energie, zmeny vo vnímaní chuti,
- citlivosť kože na slnko, nadmerné potenie, masťná pokožka, rany na koži, svrbíaca vyrážka, Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza (zriedkavé závažné kožné reakcie),
- eufória (pocit mimoriadneho šťastia), pocit zmätenosti,
- bakteriálna infekcia, hubová infekcia,
- ťažká zápcha, žalúdočný vred, zápal tenkého a hrubého čreva, bolesť v ústach, nadúvanie,
- častejšie močenie alebo vylučovanie väčšieho množstva moču ako zvyčajne, cukor alebo krv v moči,
- ťažoba na hrudníku, opuch, zmena v spôsobe chôdze,
- kašeľ, hlien na zadnej stene hrdla, podráždenie hrdla, kýchanie, bolesť hrdla,
- výtok a svrbenie oka,
- zvonenie v ušiach,
- svalové kŕče, svalová slabosť,
- pocit nadmerného smädu,
- pomalý tep srdca, ochorenie srdca a krvných ciev,
- nízky počet bielych krviniek, nízke hladiny sodíka v krvi, úbytok hmotnosti.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať EMEND

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Pred prípravou:

EMEND budú zvyčajne uchovávať zdravotnícki pracovníci. Podrobnosti o uchovávaní, o ktorých máte vedieť, sú nasledujúce:

Nepodávajte tento liek dieťaťu po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuli a vrecku po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Po príprave:

Perorálna suspenzia sa môže pred podaním uchovávať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) až do 3 hodín. Tiež sa môže uchovávať v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C) až do 72 hodín.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo EMEND obsahuje

- Liečivo je aprepitant. Každé vrecko obsahuje 125 mg aprepitantu. Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml perorálnej suspenzie 25 mg aprepitantu.
- Ďalšie zložky sú hydroxypropylcelulóza (E 463), laurylsíran sodný, sacharóza a laktóza (pozri časť 2 „EMEND obsahuje sacharózu a laktózu“), červený oxid železitý (E 172) a stearyl-fumarát sodný.

Ako vyzerá EMEND a obsah balenia

Prášok na perorálnu suspenziu je ružový až svetlo ružový prášok vo vrecku na jednorazové použitie.

Škatuľa na jednorazové použitie.

Veľkosť balenia jedna škatuľa obsahuje jedno vrecko, jeden 1 ml a jeden 5 ml perorálny dávkovač (polypropylén so silikónovým krúžkom v tvare o), jeden uzáver a jeden pohárik na miešanie (polypropylénový).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

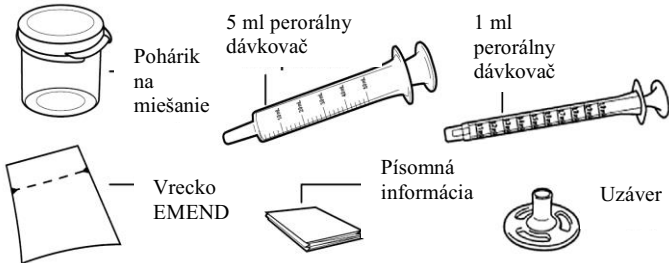
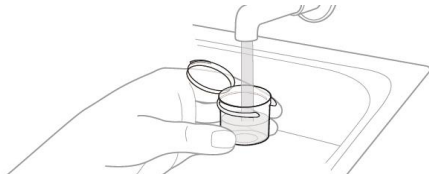
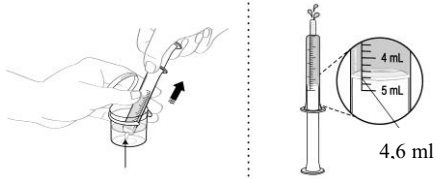
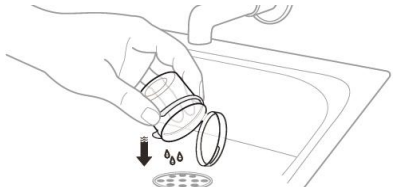

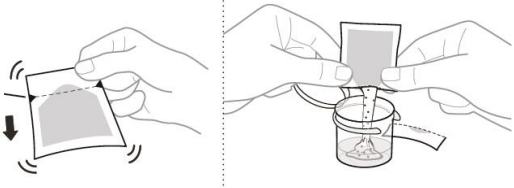
Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

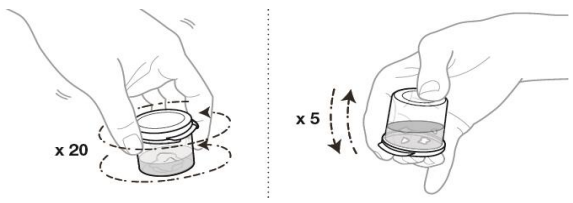
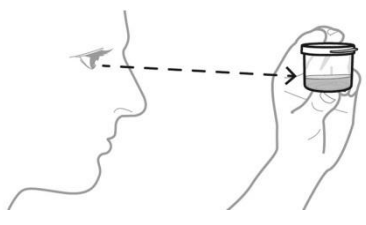

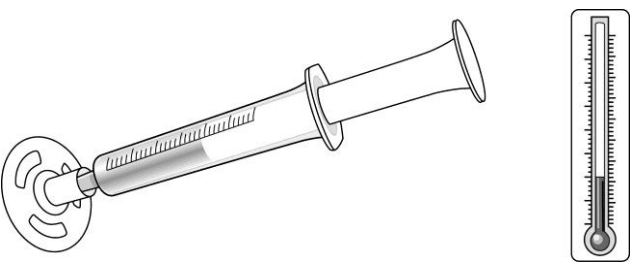
Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov k príprave perorálnej suspenzie

| | |
|---|---|
| <p>Každé balenie lieku EMEND obsahuje vrecko s práškom na perorálny roztok, 1 ml a 5 ml perorálny dávkovač, jeden uzáver a jeden pohárik na miešanie.</p> |  <p>Pohárik na miešanie</p> <p>5 ml perorálny dávkovač</p> <p>1 ml perorálny dávkovač</p> <p>Vrecko EMEND</p> <p>Písomná informácia</p> <p>Uzáver</p> |
| <p>1. Do pohárika na miešanie pridajte pitnú vodu izbovej teploty.</p> |  |
| <p>2. 5 ml perorálny dávkovač naplňte 4,6 ml vody z pohárika na miešanie. Uistite sa, že v perorálnom dávkovači nie je žiaden vzduch (ak je vzduch prítomný, odstráňte ho).</p> |  |
| <p>3. Vylejte všetku vodu, ktorá ostala v pohárik na miešanie.</p> |  |
| <p>4. Dajte 4,6 ml vody z perorálneho dávkovača naspäť do pohárika na miešanie.</p> |  |
| <p>5. Každé vrecko lieku EMEND na perorálnu suspenziu obsahuje 125 mg aprepitantu, ktorý sa má suspendovať v 4,6 ml vody, aby vznikla výsledná koncentrácia 25 mg/ml. Vrecko prášku na perorálnu suspenziu EMEND držte vzpriamene a pred otvorením straste celý obsah do spodnej časti vrecka.</p> <p>6. Celý obsah vrecka vysypte do pohárika na miešanie, ktorý obsahuje 4,6 ml vody a zatvorte viečko.</p> |  <p>Odtrhnite v mieste zárezu</p> |

| | | | |
|---|--|--|--|
| <p>7. Premiešajte suspenziu EMEND jemným krúžením 20-krát, potom pohárik na miešanie jemne 5-krát obráťte.</p> <p>Aby ste predišli tvorbe peny, netraste pohárikom na miešanie. Zmes bude mať ružový až svetlo ružový zakalený vzhľad.</p> |  | | |
| <p>8. Skontrolujte zmes lieku EMEND, či obsahuje zhluky alebo penu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ak vidíte akékoľvek zhluky, opakujte krok č. 7 dotedy, kým zhluky nezmiznú. - Ak vidíte penu, pred krokom č. 9 počkajte, kým sa pena stratí. |  | | |
| <p>9. Naplňte perorálny dávkovač predpísanou dávkou z pohárika na miešanie podľa dolevedenej tabuľky.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Na základe dávky zvolte perorálny dávkovač: <ul style="list-style-type: none"> - Použite 1 ml dávkovač, ak je dávka 1 ml alebo menej. - Použite 5 ml dávkovač, ak je dávka viac ako 1 ml. - Je bežné, že v poháriku ostane zvyšok lieku. <p>Uistite sa, že v perorálnom dávkovači nie je žiaden vzduch (ak je vzduch prítomný, odstráňte ho).</p> <p>Uistite sa, že perorálny dávkovač obsahuje predpísanú dávku.</p> |  | | |
| <p>EMEND perorálna suspenzia 25 mg/ml</p> | <p>Deň 1</p> <p>3 mg/kg perorálne maximálna dávka 125 mg</p> | <p>Deň 2</p> <p>2 mg/kg perorálne maximálna dávka 80 mg</p> | <p>Deň 3</p> <p>2 mg/kg perorálne maximálna dávka 80 mg</p> |
| <p>10. Nasadte uzáver na perorálny dávkovač, kým nezacvakne.</p> <p>11. Ak sa dávka nepodá hneď po odobratí, pred podaním uchovávajte naplnený perorálny dávkovač (dávkovače) v chladničke pri teplote 2 °C-8 °C až do 72 hodín. Pri výdaji dávky (dávok) počte opatrovateľa, aby perorálny dávkovač (dávkovače) uchovával v chladničke, kým nie je pripravený podať dávku.</p> <p>12. Perorálna suspenzia sa môže pred podaním uchovávať pri izbovej teplote (neprevyšujúcej 30 °C) až do 3 hodín.</p> |  | | |

| | |
|--|--|
| Zlikvidujte všetku zostávajúcu suspenziu a odpadový materiál. Nepoužitý liek alebo odpad z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými predpismi. | |
|--|--|