

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

EMEND 125 mg trde kapsule

EMEND 80 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 125 mg kapsula vsebuje 125 mg aprepitanta. Ena 80 mg kapsula vsebuje 80 mg aprepitanta.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 125 mg saharoze (v 125 mg kapsuli).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 80 mg saharoze (v 80 mg kapsuli).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

125 mg kapsule so neprozorne; telo je bele barve, pokrovček je rožnate barve; na telesu kapsule sta radialno s črnim črnilom natisnjeni oznaki "462" in "125 mg". 80 mg kapsule so neprozorne; telo je bele barve, pokrovček je bele barve; na telesu kapsule sta radialno s črnim črnilom natisnjeni oznaki "461" in "80 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje navzeje in bruhanja, ki spremljata zelo emetogeno ter zmerno emetogeno kemoterapijo raka pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti.

Zdravilo EMEND 125 mg/80 mg se daje v sklopu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo EMEND se daje 3 dni po shemi zdravljenja, ki vključuje kortikosteroid in antagonist 5-HT₃. Priporočeni odmerek je 125 mg peroralno enkrat dnevno eno uro pred pričetkom kemoterapije 1. dan ter 80 mg peroralno enkrat na dan 2. in 3. dan zjutraj.

Za preprečevanje navzeje in bruhanja pri emetogeni kemoterapiji raka pri odraslih priporočamo zdravljenje po naslednjih shemah:

Zelo emetogena kemoterapija

	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan
zdravilo EMEND	125 mg peroralno	80 mg peroralno	80 mg peroralno	brez
deksametazon	12 mg peroralno	8 mg peroralno	8 mg peroralno	8 mg peroralno
antagonist 5-HT ₃	standardni odmerek antagonist 5-HT ₃ Za pravilno odmerjanje glejte navodilo za uporabo za izbrani antagonist 5-HT ₃ .	brez	brez	brez

Deksametazon morajo bolniki dobiti 1. dan 30 minut pred kemoterapijo, od 2. do 4. dne pa zjutraj. Odmerek deksametazona upošteva medsebojno delovanje učinkovin.

Zmerno emetogena kemoterapija

	1. dan	2. dan	3. dan
zdravilo EMEND	125 mg peroralno	80 mg peroralno	80 mg peroralno
deksametazon	12 mg peroralno	brez	brez
antagonist 5-HT ₃	standardni odmerek antagonist 5-HT ₃ Za pravilno odmerjanje glejte navodilo za uporabo za izbrani antagonist 5-HT ₃ .	brez	brez

Deksametazon morajo bolniki dobiti 1. dan 30 minut pred kemoterapijo. Odmerek deksametazona upošteva medsebojno delovanje učinkovin.

Pediatrična populacija

Mladostniki (stari od 12 do 17 let)

Zdravilo EMEND se daje 3 dni po shemi zdravljenja, ki vključuje antagonist 5-HT₃. Priporočeni odmerek kapsul zdravila EMEND je 125 mg peroralno 1. dan in 80 mg peroralno 2. in 3. dan. Zdravilo EMEND se uporablja peroralno 1 uro pred kemoterapijo 1., 2. in 3. dan. Če 2. in 3. dan ni uporabljena kemoterapija, je treba zdravilo EMEND uporabiti zjutraj. Za informacije o ustreznem odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za izbrani antagonist 5-HT₃. Če je sočasno z zdravilom EMEND uporabljen kortikosteroid, kot je deksametazon, je treba odmerek kortikosteroida zmanjšati na 50 % običajnega odmerka (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Varnost in učinkovitost 80 mg in 125 mg kapsul pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Za ustrezno odmerjanje pri dojenčkih, malčkih in otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 let, glejte povzetek glavnih značilnosti praška za peroralno suspenzijo.

Splošno

Podatkov o učinkovitosti v kombinaciji z drugimi kortikosteroidi in antagonisti 5-HT₃ je malo. Za dodatne informacije o sočasni uporabi s kortikosteroidi glejte poglavje 4.5. Glejte tudi SmPC za sočasno uporabljeni antagonist 5-HT₃.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Spol

Odmerka ni treba prilagoditi glede na spol bolnika (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov za bolnike z zmerno okvaro jeter je malo, podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter pa ni. Aprepitant je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo.

Zdravilo EMEND se lahko jemlje s hrano ali brez.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s pimozidom, terfenadinom, z astemizolom ali s cisapridom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter

Število podatkov o uporabi pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je omejeno. Podatkov o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni. Pri teh bolnikih je treba zdravilo EMEND uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Interakcije s CYP3A4

Zdravilo EMEND je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo peroralne učinkovine, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 in z ozkim terapevtskim območjem, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati ergot alkaloidov, fentanil in kinidin (glejte poglavje 4.5). Poleg tega je posebna previdnost potrebna pri sočasni uporabi irinotekana, saj lahko kombinacija poveča toksični učinek.

Sočasna uporaba z varfarinom (substratom CYP2C9)

Pri bolnikih na kroničnem zdravljenju z varfarinom, je treba internacionalno normalizirano razmerje (INR) skrbno spremljati med zdravljenjem z zdravilom EMEND in še 14 dni po vsakem 3-dnevnem ciklusu zdravljenja z zdravilom EMEND (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s hormonskimi kontraceptivi

Med jemanjem zdravila EMEND in še 28 dni po koncu jemanja se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND in 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila EMEND je treba uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Kapsule EMEND vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aprepitant (125 mg/80 mg) je substrat, zmerni zaviralec in induktor CYP3A4. Aprepitant je tudi induktor CYP2C9. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND je CYP3A4 inhibiran. Po koncu zdravljenja zdravilo EMEND povzroči prehodno blago indukcijo CYP2C9, CYP3A4 in

glukuronidacije. Kaže, da aprepitant ne vstopa v interakcije z digoksinom, kar nakazuje, da nima interakcij s P-glikoproteinskim prenašalcem.

Učinek aprepitanta na farmakokinetiko drugih učinkovin

Inhibicija CYP3A4

Kot zmerni zaviralec CYP3A4 lahko aprepitant (125 mg/80 mg) zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP3A4. Celokupna izpostavitvev peroralno vzetim substratom za CYP3A4 se lahko poveča do približno 3-krat med 3-dnevnim zdravljenjem z zdravilom EMEND. Pričakuje se manjši vpliv aprepitanta na plazemske koncentracije intravensko uporabljenih substratov za CYP3A4. Zdravila EMEND se ne sme uporabljati skupaj s pimozidom, terfenadinom, z astemizolom ali s cisapridom (glejte poglavje 4.3). Aprepitant zavira CYP3A4, zaradi česar bi se lahko zvišale plazemske koncentracije teh učinkovin, kar bi lahko povzročilo resne ali življenjsko nevarne reakcije. Pri sočasnem dajanju zdravila EMEND in peroralnih učinkovin, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 in z ozkim terapevtskim območjem, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin, svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Kortikosteroidi

Deksametazon: Pri sočasnem jemanju z zdravilom EMEND (režim 125 mg/80 mg) je treba običajni peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Odmerek deksametazona je bil v kliničnih študijah navzeje in bruhanja zaradi kemoterapije (CINV – *chemotherapy induced nausea and vomiting*) določen z upoštevanjem medsebojnega delovanja učinkovin (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi po shemi EMEND 125 mg skupaj z deksametazonom 20 mg *per os* 1. dan ter EMEND 80 mg/dan skupaj z deksametazonom 8 mg *per os* od drugega do petega dne, je zdravilo EMEND 1. in 5. dan zdravljenja za 2,2-krat povečalo AUC deksametazona, ki je substrat CYP3A4.

Metilprednizolon: Pri sočasni uporabi z zdravilom EMEND (režim 125 mg/80 mg) je treba običajni intravenski odmerek metilprednizolona zmanjšati za približno 25 %, običajni peroralni odmerek metilprednizolona pa za približno 50 %. Pri uporabi po shemi EMEND 125 mg 1. dan in 80 mg/dan 2. in 3. dan skupaj z metilprednizolonom i.v. 125 mg 1. dan in 40 mg *per os* 2. in 3. dan je zdravilo EMEND povečalo AUC metilprednizolona, ki je substrat CYP3A4, in sicer za 1,3-krat 1. dan ter za 2,5-krat 3. dan.

Pri neprekinjenem zdravljenju z metilprednizolonom se lahko pozneje, v času dveh tednov po začetku zdravljenja z zdravilom EMEND, AUC metilprednizolona zmanjša zaradi indukcijskega učinka aprepitanta na CYP3A4. Verjetno je ta učinek pri peroralnem odmerjanju metilprednizolona izrazitejši.

Kemoterapevtiki

V farmakokinetičnih študijah zdravilo EMEND, ki so ga dajali po shemi 125 mg 1. dan in 80 mg/dan 2. in 3. dan, ni vplivalo na farmakokinetiko docetaksela, danega intravensko 1. dan, ali vinorelbina, danega intravensko 1. ali 8. dan. Ker je učinek zdravila EMEND na farmakokinetiko substratov za CYP3A4, če so dani peroralno, večji kot če so dani intravensko, interakcije s peroralno danimi kemoterapevtiki, ki se primarno ali delno presnavljajo s CYP3A4 (npr. etopozid, vinorelbin), ne moremo izključiti. Pri bolnikih, ki dobivajo zdravila, ki se primarno ali delno presnavljajo s CYP3A4, svetujemo previdnost, lahko je potreben tudi dodaten nadzor (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja zdravila so pri sočasni uporabi aprepitanta in ifosfamida poročali o pojavu nevrotoksičnosti, možnega neželenega učinka ifosfamida.

Imunosupresivi

Med 3-dnevnim režimom preprečevanja CINV pričakujemo prehodno zmerno povečanje, nato pa blago zmanjšanje izpostavljenosti imunosupresivom, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, everolimus in sirolimus). Zaradi kratkega 3-dnevnega režima in časovno odvisnih manjših sprememb izpostavljenosti zmanjšanja odmerka imunosupresivov med 3-dnevno sočasno uporabo z zdravilom EMEND ne priporočamo.

Midazolam

Pri sočasni uporabi z zdravilom EMEND (125 mg/80 mg) je treba upoštevati možne učinke zvišanih plazemskih koncentracij midazolama in drugih benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (alprazolam, triazolam).

Zdravilo EMEND je povečalo AUC midazolama, ki je občutljiv substrat za CYP3A4, in sicer za 2,3-krat 1. dan in za 3,3-krat 5. dan po enem peroralnem odmerku midazolama 2 mg 1. in 5. dan zdravljenja z zdravilom EMEND po shemi 125 mg 1. dan in 80 mg/dan od 2. do 5. dne.

V drugi študiji z intravenskim odmerjanjem midazolama so zdravilo EMEND dajali po shemi 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan, midazolam pa v odmerku 2 mg i.v. pred začetkom 3-dnevne sheme odmerjanja zdravila EMEND, nato pa še 4., 8. in 15. dan. Zdravilo EMEND je 4. dan povečalo AUC midazolama za 25 %, 8. dan ga je zmanjšalo za 19 %, 15. dan pa za 4 %. Bilo je ocenjeno, da ti učinki niso klinično pomembni.

V tretji študiji z intravenskim in s peroralnim odmerjanjem midazolama so zdravilo EMEND dajali po shemi 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan, skupaj z ondansetronom 32 mg 1. dan in deksametazonom 12 mg 1. dan ter 8 mg 2. do 4. dan. Ta kombinacija (to je zdravilo EMEND, ondansetron in deksametazon) je zmanjšala AUC peroralnega midazolama 6. dan za 16 %, 8. dan za 9 %, 15. dan za 7 % in 22. dan za 17 %. Bilo je ocenjeno, da ti učinki niso klinično pomembni.

Dokončana je bila tudi dodatna študija, v kateri so bolniki prejeli midazolam intravensko in zdravilo EMEND. Bolniki so prejeli midazolam v odmerku 2 mg intravensko 1 uro po prejemu enega samega 125 mg peroralnega odmerka zdravila EMEND. Plazemske vrednosti AUC midazolama so se povečale za 1,5-krat. Ti učinki ne veljajo za klinično pomembne.

Indukcija

Kot blag induktor CYP2C9, CYP3A4 in glukuronidacije lahko aprepitant zniža plazemske koncentracije substratov, ki se izločajo po teh poteh, v dveh tednih po uvedbi zdravljenja. Ta učinek se lahko pokaže šele po koncu 3-dnevnega zdravljenja z zdravilom EMEND. Za substrate CYP2C9 in CYP3A4 je indukcija prehodna, največji učinek pa je dosežen v 3-5 dneh po koncu 3-dnevnega zdravljenja z zdravilom EMEND. Učinek traja nekaj dni, potem pa počasi upada in je klinično nepomemben v dveh tednih po koncu zdravljenja z zdravilom EMEND. Blaga indukcija glukuronidacije je vidna tudi pri 80 mg peroralnem aprepitantu, ki se ga daje 7 dni. Podatkov glede učinka na CYP2C8 in na CYP2C19 ni. V tem obdobju svetujemo previdnost pri dajanju varfarina, acenokumarola, tolbutamida, fenitoina in drugih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2C9.

Varfarin

Pri bolnikih na kroničnem zdravljenju z varfarinom, je treba protrombinski čas (INR) skrbno nadzorovati med zdravljenjem z zdravilom EMEND in 2 tedna po vsakem 3-dnevem ciklusu zdravljenja navzeje in bruhanja zaradi kemoterapije z zdravilom EMEND (glejte poglavje 4.4). Pri zdravih preiskovancih, stabiliziranih na kroničnem zdravljenju z varfarinom, zdravljenje z zdravilom EMEND po shemi enkratni odmerek 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan ni vplivalo na plazemsko vrednost AUC R(+) ali S(-) varfarina, izmerjeno 3. dan. Vendar pa je bila 5 dni po koncu zdravljenja z zdravilom EMEND serumska koncentracija S(-) varfarina (ki je substrat za CYP2C9) tik pred naslednjim odmerkom za 34 % nižja, pri čemer je bil INR za 14 % nižji.

Tolbutamid

Zdravilo EMEND je pri jemanju po shemi 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan zmanjšalo vrednost AUC tolbutamida (ki je substrat za CYP2C9), ki so ga bolniki prejeli v enkratnem odmerku 500 mg peroralno pred začetkom 3-dnevne sheme odmerjanja zdravila EMEND ter 4., 8. in 15. dan, in sicer za 23 % 4. dan, za 28 % 8. dan in za 15 % 15. dan.

Hormonski kontraceptivi

Med jemanjem in 28 dni po koncu jemanja zdravila EMEND se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND in še 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila EMEND je treba uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo.

V klinični študiji so enkratne odmerke peroralnega kontraceptiva, ki je vseboval etinilestradiol in noretindron, od 1. do 21. dne dajali skupaj z zdravilom EMEND po shemi 125 mg 8. dan in 80 mg/dan 9. in 10. dan, z ondansetronom 32 mg intravensko 8. dan in s peroralnim deksametazonom v obliki 12 mg odmerka 8. dan in 8 mg/dan 9., 10. in 11. dan. Med 9. in 21. dnem je v tej študiji prišlo do kar 64 % znižanja koncentracije etinilestradiola tik pred naslednjim odmerkom in do 60 % znižanja koncentracije noretindrona tik pred naslednjim odmerkom.

Antagonisti 5-HT₃

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja aprepitant ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ondansetrona, granisetrona ali hidrodolasetrona (aktivnega presnovka dolasetrona).

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko aprepitanta

Pri sočasni uporabi zdravila EMEND in učinkovin, ki zavirajo aktivnost CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon in zaviralci proteaz) je potrebna previdnost, ker se zaradi kombinacije pričakuje večkratno zvišanje plazemskih koncentracij aprepitanta (glejte poglavje 4.4).

Sočasnemu dajanju zdravila EMEND in učinkovin, ki močno inducirajo aktivnost CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital), se je treba izogibati, saj se pri kombiniranju zmanjšajo plazemske koncentracije aprepitanta, zaradi česar se lahko zmanjša učinkovitost zdravila EMEND. Sočasno uporabo zdravila EMEND in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), odsvetujemo.

Ketokonazol

Pri enkratnem odmerku 125 mg aprepitanta 5. dan 10-dnevnega zdravljenja s ketokonazolom (ki je močan zaviralec CYP3A4) 400 mg/dan se je vrednost AUC aprepitanta povečala za približno 5-krat, srednji končni razpolovni čas aprepitanta pa se je podaljšal za približno 3-krat.

Rifampicin

Pri enkratnem odmerku 375 mg aprepitanta 9. dan 14-dnevnega zdravljenja z rifampicinom (ki je močan induktor CYP3A4) 600 mg/dan se je vrednost AUC aprepitanta zmanjšala za 91 %, srednji končni razpolovni čas aprepitanta pa se je skrajšal za 68 %.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Med jemanjem zdravila EMEND in 28 dni po koncu jemanja se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND in 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila EMEND je treba uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Za aprepitant ni na voljo kliničnih podatkov za nosečnice, ki so bile izpostavljene zdravilu. Možnost škodljivega vpliva aprepitanta na sposobnost razmnoževanja ni v celoti raziskana, saj med študijami na živalih niso mogli doseči ravni izpostavljenosti, ki bi bila višja od terapevtske izpostavljenosti pri uporabi 125 mg/80 mg odmerka pri ljudeh. Te študije niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Morebitni učinki sprememb regulacije nevrokininov na sposobnost razmnoževanja niso znani. Zdravila EMEND se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Aprepitant se izloča v mleko podgan. Ni znano, ali se aprepitant izloča v mleko doječih mater, zato dojenje med zdravljenjem z zdravilom EMEND odsvetujemo.

Plodnost

Možnost vpliva aprepitanta na plodnost ni v celoti raziskana, saj med študijami na živalih niso mogli doseči ravni izpostavljenosti, ki bi bila višja od terapevtske izpostavljenosti pri človeku. Te študije niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na parjenje, plodnost, razvoj zarodka/plodu ali število in gibljivost semenčic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo EMEND ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja s stroji. Po zaužitju zdravila EMEND se lahko pojavita omotica in utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostne značilnosti aprepitanta so ocenili pri približno 6.500 odraslih v več kot 50 študijah ter 184 otrocih in mladostnikih v 2 kontroliranih pediatričnih kliničnih preskušanjih.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenju z aprepitantom pri odraslih, ki so prejeli zelo emetogeno kemoterapijo (HEC - *Highly Emetogenic Chemotherapy*), poročali pogosteje kot pri standardni terapiji, so bili: kolcanje (4,6 % v primerjavi z 2,9 %), zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) (2,8 % v primerjavi z 1,1 %), dispepsija (2,6 % v primerjavi z 2,0 %), zaprtje (2,4 % v primerjavi z 2,0 %), glavobol (2,0 % v primerjavi z 1,8 %) ter zmanjšan apetit (2,0 % v primerjavi z 0,5 %). Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so pri bolnikih zdravljenih z aprepitantom, ki so prejeli zmerno emetogeno kemoterapijo (MEC - *Moderately Emetogenic Chemotherapy*), poročali pogosteje kot pri standardni terapiji, je bila utrujenost (1,4 % v primerjavi z 0,9 %).

Najpogostejša neželena učinka, o katerih so med prejetjem emetogene kemoterapije raka pogosteje poročali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s shemo z aprepitantom, kot pri zdravljenih s kontrolno shemo, sta bila kolcanje (3,3 % v primerjavi z 0,0 %) in zardevanje (1,1 % v primerjavi z 0,0 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodaj so navedeni neželeni učinki, ki so jih v metaanalizi študij HEC in MEC pri aprepitantu opazili pogosteje kot pri standardnem zdravljenju pri odraslih ali pediatričnih bolnikih, in neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila. Kategorije pogostnosti neželenih učinkov, navedene v preglednici, temeljijo na študijah pri odraslih; v pediatričnih študijah so bile pogostnosti podobne ali manjše, razen če je v preglednici navedeno drugače. O nekaterih manj pogostih neželenih učinkih pri odrasli populaciji v pediatričnih študijah niso poročali.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistemi	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza, okužba s stafilokoki	redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, anemija	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami	neznana
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	pogosti
	polidipsija	redki
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasni
	dezorientacija, evforično razpoloženje	redki
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica, zaspanost	občasni
	kognitivne motnje, letargija, dizgevizija	redki

Očesne bolezni	konjunktivitis	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	redki
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
	bradikardija, kardiovaskularne motnje	redki
Žilne bolezni	vročinski oblivi/zardevanje	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kolcanje	pogosti
	bolečine v ustih in žrelu, kihanje, kašelj, postnazalni izcedek, draženje žrela	redki
Bolezni prebavil	zaprtje, dispepsija	pogosti
	spahovanje, navzea [†] , bruhanje [†] , gastroezofagealna refluksna bolezen, bolečine v trebuhu, suha usta, flatulenca	občasni
	perforacija duodenalnega ulkusa, stomatitis, napihnjen trebuh, trdo blato, nevtropenični kolitis	redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, akne	občasni
	fotosenzitivnostna reakcija, hiperhidroza, seboreja, lezije kože, srbeč izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	redki
	pruritus, urtikarija	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična oslabelost, mišični spazmi	redki
Bolezni sečil	disurija	občasni
	polakisurija	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	astenija, splošno slabo počutje	občasni
	edem, nelagodje v prsnem košu, motnja hoje	redki
Preiskave	zvišanje vrednosti ALT	pogosti
	zvišanje vrednosti AST, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	občasni
	prisotnost rdečih krvnih celic v urinu, znižane vrednosti natrija v krvi, zmanjšanje telesne mase, zmanjšano število nevtrofilcev, prisotnost glukoze v urinu, povečano izločanje urina	redki

[†]Navzea in bruhanje sta bila parametra učinkovitosti prvih 5 dni po kemoterapiji; o njih so kot o neželenih učinkih poročali šele po tem času.

Opis izbranih neželenih učinkov

Profili neželenih učinkov pri odraslih so bili v podaljšku HEC in MEC študij z več ciklusi zdravljenja (do 6 dodatnih ciklov kemoterapije) na splošno podobni tistim po prvem ciklusu.

V dodatni z učinkovino nadzorovani klinični študiji, kjer je 1.169 odraslih bolnikov prejelo aprepitant in HEC, je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben kot pri drugih študijah HEC z aprepitantom.

Študije, ki niso povezane s CINV

Drugi neželeni učinki, ki so bili pri odraslih bolnikih, ki so prejeli aprepitant v enkratnem odmerku 40 mg zaradi preprečevanja pooperacijske navzee in bruhanja (PONV - *postoperative nausea and vomiting*) pogostejši kot pri bolnikih, ki so prejeli ondansetron, so: bolečina v zgornjem predelu trebuha, nenormalni črevesni zvoki, zaprtje*, disartrija, dispneja, hipestezija, nespečnost, mioza, navzea, senzorične motnje, neugodje v želodcu, subileus*, zmanjšanje ostrine vida in piskanje.

*Poročano pri bolnikih, ki jemljejo večji odmerek aprepitanta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom EMEND ter bolniku nuditi splošno podporno zdravljenje in nadzor. Sprožitev bruhanja z zdravili zaradi antiemetičnega delovanja aprepitanta morda ne bo učinkovito.

Aprepitanta ni mogoče odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, oznaka ATC: A04AD12

Aprepitant je selektivni antagonist z visoko afiniteto na humanih receptorjih za substanco P nevrokinin 1 (NK₁).

3-dnevni režim zdravljenja z aprepitantom pri odraslih

V 2 randomiziranih, dvojno slepih študijah, ki sta skupaj zajeli 1.094 odraslih bolnikov na kemoterapiji, ki je vključevala cisplatin ≥ 70 mg/m², so primerjali aprepitant v kombinaciji z ondansetronom/deksametazonom (glejte poglavje 4.2) in standardno terapijo (placebo in ondansetron 32 mg intravensko 1. dan ter deksametazon 20 mg peroralno 1. dan in 8 mg peroralno dvakrat na dan od 2. do 4. dne). Čeprav se je v kliničnih preskušanjih uporabljal 32 mg intravenski odmerek ondansetrona, to ni več priporočeni odmerek. Za ustrezne informacije o odmerjanju glejte informacije o zdravilu za izbrani antagonist 5-HT₃.

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na naslednjem sestavljenem merilu: popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) primarno v 1. ciklusu. Rezultate so ovrednotili za vsako posamezno študijo ter za kombinacijo obeh študij.

Povzetek ključnih rezultatov kombinirane analize je prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1
Odstotek odraslih bolnikov, ki so prejeli zelo emetogeno kemoterapijo,
z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi – 1. cikelus

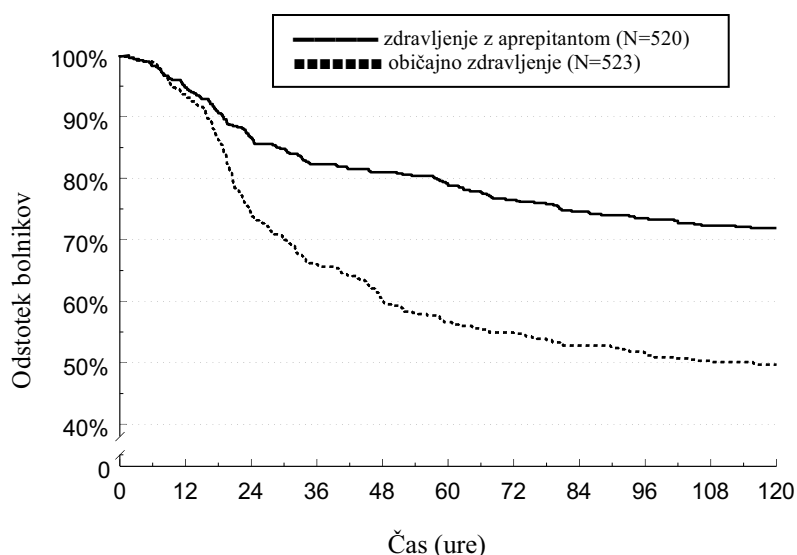
SESTAVLJENI MERILI	Aprepitant (N = 521) [†] %	Standardno zdravljenje (N = 524) [†] %	Razlike* % (95 % IZ)	
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0–120 ur)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0–24 ur	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 ur	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
POSAMEZNI MERILI				
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0–120 ur)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0–24 ur	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 ur	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Brez pomembne navzeje (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici 0–100 mm)				
Skupaj (0–120 ur)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 ur	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve glede na spol in na sočasno kemoterapijo, ki sta bila vključena v primarno analizo razmerij obetov in logističnih modelov.

[†] Za enega bolnika, ki je prejel aprepitant, so na voljo le podatki iz akutne faze zdravljenja in je bil izključen iz celotne analize in analize podaljšane faze; za enega bolnika, ki je prejel običajno zdravljenje, so na voljo le podatki iz podaljšane faze in je bil izključen iz celotne analize in analize akutne faze.

Oceno časa do prvega bruhanja v kombinirani analizi prikazuje Kaplan-Meierjeva krivulja na sliki 1.

Slika 1
Odstotek odraslih bolnikov, ki so prejeli zelo emetogeno kemoterapijo,
pri katerih se bruhanje ne pojavi, glede na čas – 1. cikelus



Statistično pomembne razlike v učinkovitosti so sicer opazili v vsaki od obeh študij.

851 odraslih bolnikov iz teh dveh kliničnih študij je zdravljenje nadaljevalo v podaljškem z več cikli, in sicer do 5 dodatnih ciklusov kemoterapije. Učinkovitost aprepitanta se je očitno ohranjala v vseh ciklih.

V randomizirani, dvojno slepi študiji, ki je skupaj zajela 866 odraslih bolnikov (864 žensk, 2 moška), ki so dobivali kemoterapijo s ciklofosfamidom 750–1500 mg/m² ali ciklofosfamidom 500-1500 mg/m² in doksorubicinom (≤ 60 mg/m²) ali epirubicinom (≤ 100 mg/m²), so primerjali aprepitant v kombinaciji z ondansetronom/deksametazonom (glejte poglavje 4.2) ter standardno terapijo (placebo in ondansetron 8 mg peroralno (dvakrat 1. dan ter na 12 ur 2. in 3. dan) ter deksametazon 20 mg peroralno 1. dan).

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na naslednjem sestavljenem merilu: popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) primarno v 1. ciklusu.

Povzetek ključnih rezultatov kombinirane analize je prikazan v preglednici 2.

Preglednica 2
Odstotek odraslih bolnikov z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi – 1. cikel
Zmerno emetogena kemoterapija

SESTAVLJENI MERILI	Aprepitant (N = 433) [†] %	Standardno zdravljenje (N = 424) %	Razlike*	
			%	(95 % IZ)
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0–120 ur)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0–24 ur	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25–120 ur	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
POSAMEZNI MERILI				
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0–120 ur)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0–24 ur	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25–120 ur	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Brez pomembne navzeje (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici 0–100 mm)				
Skupaj (0–120 ur)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0–24 ur	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25–120 ur	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve glede na starost (< 55 let, ≥ 55 let) in preiskovano skupino, ki sta bili vključeni v primarno analizo razmerij obetov in logističnih modelov.

[†] Za enega bolnika, ki je prejemal aprepitant, so na voljo le podatki iz akutne faze zdravljenja in je bil izključen iz celotne analize in analize podaljšane faze.

V isti klinični študiji je 744 odraslih bolnikov nadaljevalo v podaljšku z več ciklusi, in sicer do 3 dodatne cikluse kemoterapije. Učinkovitost aprepitanta se je očitno ohranjala v vseh ciklikih.

V drugi multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, klinični študiji z vzporednima skupinama so primerjali aprepitant s standardno obliko zdravljenja pri 848 odraslih bolnikih (652 žensk, 196 moških) na kemoterapiji, ki je vključevala intravenski odmerek oksaliplatina, karboplatina, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotekana, davnorubicina, doksorubicina, ciklofosfamid intravensko (< 1500 mg/m²) ali citarabin intravensko (> 1 g/m²). Bolniki, ki so prejemali aprepitant, so dobivali kemoterapijo zaradi različnih tipov tumorja, med njimi 52 % bolnikov zaradi raka na dojkah, 21 % zaradi gastrointestinalnega raka, vključno s kolorektalnim rakom, 13 % zaradi pljučnega raka in 6 % zaradi raka rodil. Aprepitant v kombinaciji z ondansetronom/deksametazonom (glejte poglavje 4.2) so primerjali s standardno obliko zdravljenja (placebo v kombinaciji z ondansetronom 8 mg peroralno (dvakrat 1. dan in vsakih 12 ur 2. in 3. dan) in deksametazon 20 mg peroralno 1. dan).

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na naslednjih primarnih in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih: odsotnost bruhanja v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji), ocena varnosti in

prenašanja aprepitanta pri zdravljenju navzeje in bruhanja zaradi kemoterapije (CINV) ter popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji). Poleg tega je bil eksploratorni opazovani dogodek opredeljen kot brez pomembne navzeje v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji) ter v *post-hoc* analizi akutne in zapoznele faze.

Povzetek ključnih rezultatov študije je prikazan v preglednici 3.

Preglednica 3
Odstotek odraslih bolnikov z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi v študiji 2 – 1. cikel
Zmerno emetogena kemoterapija

	Aprepitant (N = 425) %	Standardno zdravljenje (N = 406) %	Razlike* % (95 % IZ)	
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0-120 ur)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 ur	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 ur	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0-120 ur)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 ur	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 ur	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Brez pomembne navzeje (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici 0-100 mm)				
Skupaj (0-120 ur)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 ur	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 ur	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

* Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve na spol ali področje, ki sta bila vključena v primarno analizo z uporabo logističnih modelov.

Korist kombiniranega zdravljenja z aprepitantom v popolni populacijski študiji je temeljila zlasti na rezultatih, ki so jih opazili pri slabo nadzorovanih bolnikih na standardni obliki zdravljenja, npr. pri ženskah, pa čeprav so bili rezultati številčno boljši ne glede na starost, tip tumorja ali spol. Popoln odziv na aprepitant je bil dosežen pri 209/324 (65 %) ženskah in 83/101 (82 %) moških, na standardno obliko zdravljenja pa pri 161/320 (50 %) ženskah in 68/87 (78 %) moških.

Pediatrična populacija

V randomizirani, dvojno slepi, s primerjalno učinkovino nadzorovani klinični študiji, ki je vključevala 302 otrok in mladostnikov (starih od 6 mesecev do 17 let), ki so prejeli zmerno ali zelo emetogeno kemoterapijo, so primerjali shemo z aprepitantom in kontrolno shemo za preprečevanje navzeje in bruhanja zaradi kemoterapije (CINV). Učinkovitost sheme z aprepitantom so ocenili v enem samem ciklusu (1. cikel). Bolniki so imeli možnost v naslednjih ciklikih (na izbiro od 2. do 6. ciklusa) odprto prejeti aprepitant, vendar učinkovitosti v teh neobveznih ciklikih niso ocenili. Shema z aprepitantom je za mladostnike, stare od 12 do 17 let (n = 47), obsegala 125 mg kapsulo zdravila EMEND peroralno 1. dan in 80 mg/dan 2. in 3. dan v kombinaciji z ondansetronom 1. dan. Shema z aprepitantom za otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 12 let (n = 105), je obsegala 3,0 mg/kg (do 125 mg) zdravila EMEND v prašku za peroralno suspenzijo peroralno 1. dan in 2,0 mg/kg (do 80 mg) peroralno na 2. in 3. dan v kombinaciji z ondansetronom 1. dan. Kontrolna shema za mladostnike, stare od 12 do 17 let (n = 48), in otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 12 let (n = 102), je obsegala placebo 1., 2. in 3. dan v kombinaciji z ondansetronom 1. dan. Zdravilo EMEND ali placebo so uporabili 1 uro pred začetkom kemoterapije, ondansetron pa 30 minut pred začetkom kemoterapije. Uporaba intravenskega deksametazona je bila dovoljena kot del antiemetične sheme pri pediatričnih bolnikih v obeh starostnih skupinah, po zdravnikovi presoji. Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli aprepitant, je bilo potrebno zmanjšanje (50 %) odmerka deksametazona. Pediatričnim bolnikom, ki so

prejemali kontrolno shemo, odmerka ni bilo treba zmanjšati. Kot del sheme je v 1. ciklusu uporabljalo deksametazon 29 % pediatričnih bolnikov, ki so prejemali shemo z aprepitantom, in 28 % tistih, ki so prejemali kontrolno shemo.

Antiemetično delovanje zdravila EMEND so ocenili v 5-dnevem (120-urnem) obdobju po uvedbi kemoterapije 1. dan. Primarni opazovani dogodek je bil popoln odziv v zapozneli fazi (od 25 do 120 ur po uvedbi kemoterapije) v 1. ciklusu. Povzetek ključnih rezultatov študije je prikazan v preglednici 4.

Preglednica 4

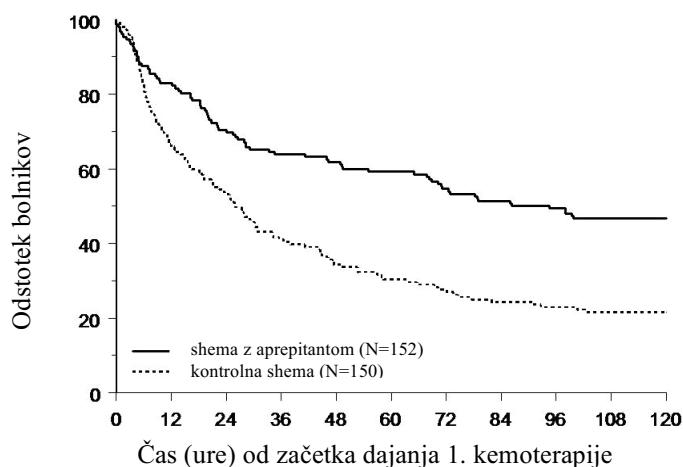
Število (%) pediatričnih bolnikov s popolnim odzivom in brez bruhanja po zdravljenih skupinah in fazi – 1. ciklus (populacija z-namenom-zdravljenja)

	Shema z aprepitantom n/m (%)	Kontrolna shema n/m (%)
PRIMARNI OPAZOVANI DOGODEK		
Popoln odziv* – zapoznena faza	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
DRUGI VNAPREJ OPREDELJENI OPAZOVANI DOGODKI		
Popoln odziv* – akutna faza	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Popoln odziv* – celotna faza	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Brez bruhanja [§] – celotna faza	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
<p>*Popoln odziv = brez bruhanja ali bljuvanja ali siljenja na bruhanje in brez uporabe rešilnega zdravila. [†]p < 0,01 v primerjavi s kontrolno shemo. [‡]p < 0,05 v primerjavi s kontrolno shemo. [§]Brez bruhanja = brez bruhanja ali bljuvanja ali siljenja na bruhanje. n/m = število bolnikov z zelenim odzivom/število vseh vključenih bolnikov na določeni časovni točki. Akutna faza: od 0 do 24 ur po začetku kemoterapije. Zapoznena faza: od 25 do 120 ur po začetku kemoterapije. Celotna faza: od 0 do 120 ur po začetku kemoterapije.</p>		

Ocenjeni čas do prvega bruhanja po uvedbi kemoterapije je bil pri shemi z aprepitantom daljši (ocenjeni mediani čas do prvega bruhanja je bil 94,5 ure) kot pri kontrolni shemi (ocenjeni mediani čas do prvega bruhanja je bil 26,0 ur), kot prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji na sliki 2.

Slika 2

Čas do prvega bruhanja od začetka dajanja kemoterapije - pediatrični bolniki v celotni fazi - 1. ciklus (populacija z-namenom-zdravljenja)



Analiza učinkovitosti v podpopulacijah v 1. ciklusu je pokazala, da so pri shemi z aprepitantom bolje obvladani opazovani dogodki popolnega odziva kot pri kontrolni shemi, ne glede na starostno kategorijo, spol, uporabo deksametazona za antiemetično profilakso ter emetogenost kemoterapije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika aprepitanta ni linearna. Tako očistek kot absolutna biološka uporabnost se zmanjšujeta z večanjem odmerka.

Absorpcija

Povprečna absolutna biološka uporabnost po peroralnem zaužitju 80 mg kapsule aprepitanta je 67 %, pri 125 mg kapsuli pa 59 %. Povprečno najvišjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) je aprepitant dosegel po približno 4 urah (t_{max}). Po peroralnem zaužitju kapsule skupaj z običajnim zajtrkom z 800 kcal se je AUC aprepitanta povečal za največ 40 %. Menimo, da to povečanje ni klinično pomembno.

Farmakokinetika aprepitanta je v območju kliničnih odmerkov nelinearna. Pri zdravih mladih odraslih je bilo povečanje $AUC_{0-\infty}$ za 26 % višje od razmerja odmerkov med posameznima 80 mg in 125 mg odmerkom, ki so ju preiskovanci prejeli siti.

Po peroralnem zaužitju enega 125 mg odmerka zdravila EMEND 1. dan ter 80 mg enkrat na dan 2. in 3. dan je $AUC_{0-24\text{ ur}}$ (povprečje \pm SD) znašal $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 1. dan ter $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 3. dan. C_{max} je znašala $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ 1. dan ter $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ 3. dan.

Porazdelitev

Aprepitant se močno veže na beljakovine, povprečno 97-odstotno. Geometrični srednji navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je pri ljudeh približno 66 l.

Biotransformacija

Aprepitant se v veliki meri presnavlja. Pri zdravih mladih odraslih je 72 ur po enkratnem 100 mg intravenskem odmerku [^{14}C]-fosaprepitanta, predzdravila aprepitanta, približno 19 % radioaktivnosti v plazmi prispeval aprepitant, kar kaže na znatno prisotnost presnovkov v plazmi. V humani plazmi so identificirali 12 presnovkov aprepitanta. Presnova aprepitanta poteka večinoma z oksidacijo na morfolinskem obroču in na njegovih stranskih verigah; aktivnost tako nastalih presnovkov je šibka. Študije *in vitro* s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da se aprepitant presnavlja predvsem s CYP3A4 in morda z manjšim prispevkom CYP1A2 in CYP2C19.

Izločanje

Aprepitant se ne izloča nespremenjen z urinom. Presnovki se izločajo z urinom ter prek izločanja z žolčem v blatu. Pri zdravih preiskovancih se je po enem 100 mg intravenskem odmerku [^{14}C]-fosaprepitanta, predzdravila aprepitanta, 57 % radioaktivnosti izločilo v urin, 45 % pa v blatu.

Plazemski očistek aprepitanta je odvisen od odmerka in se manjša z večanjem odmerka. V območju terapevtskih odmerkov znaša od približno 60 do 72 ml/min. Končni razpolovni čas je znašal v razponu od približno 9 do 13 ur.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši: Po enem peroralnem odmerku 125 mg aprepitanta 1. dan ter 80 mg enkrat na dan od drugega do petega dne je bila vrednost $AUC_{0-24\text{ h}}$ aprepitanta pri starejših preiskovancih (≥ 65 let) večja kot pri mlajših odraslih preiskovancih, in sicer 1. dan za 21 %, 5. dan pa za 36 %. C_{max} je bila pri starejših preiskovancih 1. dan za 10 % višja, 5. dan pa za 24 % višja kot pri mlajših odraslih preiskovancih. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Odmerka zdravila EMEND pri starejših ni treba prilagoditi.

Spol: Po enem peroralnem odmerku 125 mg aprepitanta je C_{max} aprepitanta pri ženskah za 16 % višja kot pri moških. Razpolovni čas aprepitanta je pri ženskah za 25 % krajši kot pri moških, t_{max} pa je približno enak. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Odmerka zdravila EMEND ni treba prilagoditi glede na spol.

Okvara jeter: Blaga okvara jeter (razred A po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) na farmakokinetiko aprepitanta ne vpliva v tolikšni meri, da bi bilo to klinično pomembno. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Iz razpoložljivih podatkov ni mogoče sklepati, kakšen je vpliv zmerne okvare jeter (razred B po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) na farmakokinetiko aprepitanta.

Kliničnih podatkov o farmakokinetiki aprepitanta pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) ni.

Okvara ledvic: Bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ter bolnikom s končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo hemodializo, so dali po en sam 240 mg odmerka aprepitanta.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je bila vrednost $AUC_{0-\infty}$ celokupnega aprepitanta (nevezanega in vezanega na beljakovine) za 21 % manjša, C_{max} pa je bila za 32 % nižja kot pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi je bila vrednost $AUC_{0-\infty}$ celokupnega aprepitanta za 42 % manjša, C_{max} pa je bila za 32 % nižja. Zaradi nekoliko manjše vezave aprepitanta na beljakovine pri bolnikih z okvaro ledvic se vrednost AUC farmakološko aktivnega nevezanega aprepitanta v primerjavi z zdravimi preiskovanci ni bistveno spremenila. Hemodializa, opravljena 4 ali 48 ur po odmerjanju, ni pomembno vplivala na farmakokinetiko aprepitanta; v dializatu se je izločilo manj kot 0,2 % odmerka.

Pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi odmerka zdravila EMEND ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija: V okviru 3-dnevne sheme je bila pri uporabi kapsul aprepitanta (125/80/80 mg) pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let) pri večini bolnikov dosežena AUC_{0-24h} nad $17 \mu g \cdot h/ml$ 1. dan, koncentracije (C_{min}) ob koncu 2. in 3. dne pa so bile nad $0,4 \mu g/ml$. Mediana najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila 1. dan približno $1,3 \mu g/ml$ in je bila dosežena po približno 4 urah. V okviru 3-dnevne sheme je bila pri uporabi aprepitanta v prašku za peroralno suspenzijo (3/2/2 mg/kg) pri bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 let, pri večini bolnikov dosežena AUC_{0-24h} nad $17 \mu g \cdot h/ml$ 1. dan, koncentracije (C_{min}) ob koncu 2. in 3. dne pa so bile nad $0,1 \mu g/ml$. Mediana najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila 1. dan približno $1,2 \mu g/ml$ in je bila dosežena po 5 do 7 urah.

Populacijska farmakokinetična analiza aprepitanta pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 17 let) kaže, da spol in rasa nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko aprepitanta.

Razmerje med koncentracijo in učinkom

S študijami pozitronske emisijske tomografije (PET) pri zdravih mladih moških so z uporabo visoko specifičnega označevalca receptorjev NK_1 ugotovili, da aprepitant prodre v možgane in zasede receptorje NK_1 , pri čemer je stopnja zasedenosti odvisna od odmerka in plazemske koncentracije. Predvidevajo, da plazemske koncentracije aprepitanta, ki jih dosežemo s 3 dni trajajočim zdravljenjem z zdravilom EMEND pri odraslih, zagotavljajo več kot 95-odstotno zasedenost možganskih receptorjev NK_1 .

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar je treba opozoriti, da je bila sistemska izpostavljenost pri glodalcih podobna ali celo manjša od terapevtske izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 125 mg/80 mg. Še zlasti je pomembno, da tveganja za vpliv na sposobnost razmnoževanja pri človeku glede na študije pri živalih ni mogoče zadovoljivo oceniti, čeprav neželenih učinkov med študijami na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, niso opazili.

V študiji toksičnosti pri mladih podganah, ki so od 10. do 63. dne po skotitvi dobivale aprepitant, je ta pri samicah povzročil zgodnejše odprtje nožnice pri odmerkih od 250 mg/kg dvakrat na dan in pri samcih zapozneno ločitev prepucija pri odmerkih od 10 mg/kg dvakrat na dan. Meje za klinično pomembno izpostavljenost ni bilo. Ugotovili niso nobenih z zdravljenjem povezanih učinkov na parjenje, plodnost ali preživetje zarodka/ploda in nobenih patoloških sprememb reproduktivnih organov. V študiji toksičnosti pri mladih psih, ki so od 14. do 42. dne postnatalno dobivali aprepitant, so pri samcih opazili manjšo maso testisov in manjšo velikost Leydigovih celic pri odmerku

6 mg/kg/dan, pri samicah pa večjo maso maternice, hipertrofijo maternice in materničnega vratu ter edem nožničnih tkiv pri odmerkih od 4 mg/kg/dan. Meje za klinično pomembno izpostavljenost aprepitantu ni bilo. Za kratkotrajno uporabo v skladu s priporočeno shemo odmerjanja ti izsledki niso klinično pomembni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

saharoza

mikrokristalna celuloza (E 460)

hidroksipropilceluloza (E 463)

natrijev lavrilsulfat

Ovojnica kapsule (125 mg)

želatina

titanov dioksid (E 171)

rdeči železov oksid (E 172)

rumeni železov oksid (E 172)

Ovojnica kapsule (80 mg)

želatina

titanov dioksid (E 171)

Črnilo za tisk

šelak

kalijev hidroksid

črni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Na voljo so različna pakiranja, ki vsebujejo različne jakosti zdravila.

Aluminijast pretisni omot, ki vsebuje eno 80 mg kapsulo.

Aluminijast pretisni omot, ki vsebuje dve 80 mg kapsuli.

Pet aluminijastih pretisnih omotov, ki vsebujejo po eno 80 mg kapsulo.

Aluminijast pretisni omot, ki vsebuje eno 125 mg kapsulo.

Pet aluminijastih pretisnih omotov, ki vsebujejo po eno 125 mg kapsulo.

Aluminijast pretisni omot, ki vsebuje eno 125 mg kapsulo in dve 80 mg kapsuli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. november 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 22. september 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

EMEND 125 mg prašek za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečka vsebuje 125 mg aprepitanta. Po rekonstituciji 1 ml peroralne suspenzije vsebuje 25 mg aprepitanta.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena vrečka vsebuje približno 125 mg saharoze in 468,7 mg laktoze (kot brezvodne laktoze).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

prašek rožnate do svetlorožnate barve

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje navzeje in bruhanja, ki spremljata zelo emetogeno ter zmerno emetogeno kemoterapijo raka pri otrocih, malčkih in dojenčkih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 let.

Zdravilo EMEND prašek za peroralno suspenzijo se daje v sklopu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Peroralno suspenzijo lahko pripravi in odmeri le zdravstveno osebje.

Odmerjanje

Pediatrična populacija

Dojenčki, malčki in otroci (stari od 6 mesecev do manj kot 12 let in s telesno maso, ki ni manjša od 6 kg)

Zdravilo EMEND se daje 3 dni po shemi zdravljenja, ki vključuje antagonist 5-HT₃. Priporočeni odmerek zdravila EMEND prašek za peroralno suspenzijo temelji na telesni masi, kot je prikazano v spodnji preglednici. Zdravilo EMEND se uporablja peroralno 1 uro pred kemoterapijo 1., 2. in 3. dan. Če 2. in 3. dan ni uporabljena kemoterapija, je treba zdravilo EMEND uporabiti zjutraj. Za informacije o ustreznem odmerjanju glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za izbrani antagonist 5-HT₃. Če je sočasno z zdravilom EMEND uporabljen kortikosteroid, kot je deksametazon, je treba odmerek kortikosteroida zmanjšati na 50 % običajnega odmerka (glejte poglavje 4.5 in 5.1).

Priporočeni odmerek peroralne suspenzije zdravila EMEND pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 let

	1. dan	2. dan	3. dan
EMEND peroralna suspenzija 25 mg/ml	3 mg/kg peroralno največji odmerek 125 mg	2 mg/kg peroralno največji odmerek 80 mg	2 mg/kg peroralno največji odmerek 80 mg

Učinkovitost 125 mg praška za peroralno suspenzijo pri otrocih, starih 12 let ali več, ni bila dokazana. Za mladostnike, stare od 12 do 17 let, je zdravilo EMEND na voljo v kapsulah, ki vsebujejo 80 mg ali 125 mg aprepitanta.

Varnost in učinkovitost zdravila EMEND prašek za peroralno suspenzijo pri dojenčkih, mlajših od 6 mesecev ali s telesno maso manj kot 6 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Splošno

Podatkov o učinkovitosti v kombinaciji z drugimi kortikosteroidi in antagonisti 5-HT₃ je malo. Za dodatne informacije o sočasni uporabi s kortikosteroidi glejte poglavje 4.5. Glejte tudi SmPC za sočasno uporabljeni antagonist 5-HT₃.

Posebne skupine bolnikov

Spol

Odmerka ni treba prilagoditi glede na spol bolnika (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov za bolnike z zmerno okvaro jeter je malo, podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter pa ni. Aprepitant je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Bolniki lahko peroralno suspenzijo vzamejo s hrano ali brez nje. Za podrobnosti o pripravi in uporabi suspenzije glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s pimozidom, terfenadinom, z astemizolom ali s cisapridom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter

Število podatkov o uporabi pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je omejeno. Podatkov o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni. Pri teh bolnikih je treba zdravilo EMEND uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Interakcije s CYP3A4

Zdravilo EMEND je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo peroralne učinkovine, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 in z ozkim terapevtskim območjem, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati ergot alkaloidov, fentanil in kinidin

(glejte poglavje 4.5). Poleg tega je posebna previdnost potrebna pri sočasni uporabi irinotekana, saj lahko kombinacija poveča toksični učinek.

Sočasna uporaba z varfarinom (substratom CYP2C9)

Pri bolnikih na kroničnem zdravljenju z varfarinom, je treba internacionalno normalizirano razmerje (INR) skrbno spremljati med zdravljenjem z zdravilom EMEND in še 14 dni po vsakem 3-dnevnem ciklusu zdravljenja z zdravilom EMEND (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s hormonskimi kontraceptivi

Med jemanjem zdravila EMEND in še 28 dni po koncu jemanja se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND in 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila EMEND je treba uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Prašek za peroralno suspenzijo EMEND vsebuje saharozo in laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ali galaktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze, odsotnostjo encima laktaze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečko, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aprepitant (125 mg/80 mg) je substrat, zmerni zaviralec in induktor CYP3A4. Aprepitant je tudi induktor CYP2C9. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND je CYP3A4 inhibiran. Po koncu zdravljenja zdravilo EMEND povzroči prehodno blago indukcijo CYP2C9, CYP3A4 in glukuronidacije. Kaže, da aprepitant ne vstopa v interakcije z digoksinom, kar nakazuje, da nima interakcij s P-glikoproteinskim prenašalcem.

Učinek aprepitanta na farmakokinetiko drugih učinkovin

Inhibicija CYP3A4

Kot zmerni zaviralec CYP3A4 lahko aprepitant (125 mg/80 mg) zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP3A4. Celokupna izpostavitvev peroralno vzetim substratom za CYP3A4 se lahko poveča do približno 3-krat med 3-dnevnim zdravljenjem z zdravilom EMEND. Pričakuje se manjši vpliv aprepitanta na plazemske koncentracije intravensko uporabljenih substratov za CYP3A4. Zdravila EMEND se ne sme uporabljati skupaj s pimozidom, terfenadinom, z astemizolom ali s cisapridom (glejte poglavje 4.3). Aprepitant zavira CYP3A4, zaradi česar bi se lahko zvišale plazemske koncentracije teh učinkovin, kar bi lahko povzročilo resne ali življenjsko nevarne reakcije. Pri sočasnem dajanju zdravila EMEND in peroralnih učinkovin, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 in z ozkim terapevtskim območjem, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin, svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Kortikosteroidi

Deksametazon: Pri sočasnem jemanju z zdravilom EMEND (režim 125 mg/80 mg) je treba običajni peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Odmerek deksametazona je bil v kliničnih študijah navzeje in bruhanja zaradi kemoterapije (CINV – *chemotherapy induced nausea and vomiting*) določen z upoštevanjem medsebojnega delovanja učinkovin (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi po shemi EMEND 125 mg skupaj z deksametazonom 20 mg *per os* 1. dan ter EMEND 80 mg/dan skupaj z deksametazonom 8 mg *per os* od drugega do petega dne, je zdravilo EMEND 1. in 5. dan zdravljenja za 2,2-krat povečalo AUC deksametazona, ki je substrat CYP3A4.

Metilprednizolon: Pri sočasni uporabi z zdravilom EMEND (režim 125 mg/80 mg) je treba običajni intravenski odmerek metilprednizolona zmanjšati za približno 25 %, običajni peroralni odmerek metilprednizolona pa za približno 50 %. Pri uporabi po shemi EMEND 125 mg 1. dan in 80 mg/dan 2. in 3. dan skupaj z metilprednizolonom i.v. 125 mg 1. dan in 40 mg *per os* 2. in 3. dan je zdravilo

EMEND povečalo AUC metilprednizolona, ki je substrat CYP3A4, in sicer za 1,3-krat 1. dan ter za 2,5-krat 3. dan.

Pri neprekinjenem zdravljenju z metilprednizolonom se lahko pozneje, v času dveh tednov po začetku zdravljenja z zdravilom EMEND, AUC metilprednizolona zmanjša zaradi indukcijskega učinka aprepitanta na CYP3A4. Verjetno je ta učinek pri peroralnem odmerjanju metilprednizolona izrazitejši.

Kemoterapevtiki

V farmakokinetičnih študijah zdravilo EMEND, ki so ga dajali po shemi 125 mg 1. dan in 80 mg/dan 2. in 3. dan, ni vplivalo na farmakokinetiko docetaksela, danega intravensko 1. dan, ali vinorelbina, danega intravensko 1. ali 8. dan. Ker je učinek zdravila EMEND na farmakokinetiko substratov za CYP3A4, če so dani peroralno, večji kot če so dani intravensko, interakcije s peroralno danimi kemoterapevtiki, ki se primarno ali delno presnavljajo s CYP3A4 (npr. etopozid, vinorelbin), ne moremo izključiti. Pri bolnikih, ki dobivajo zdravila, ki se primarno ali delno presnavljajo s CYP3A4, svetujemo previdnost, lahko je potreben tudi dodaten nadzor (glejte poglavje 4.4). V obdobju trženja zdravila so pri sočasni uporabi aprepitanta in ifosfamida poročali o pojavu nevrotoksičnosti, možnega neželenega učinka ifosfamida.

Imunosupresivi

Med 3-dnevnim režimom preprečevanja CINV pričakujemo prehodno zmerno povečanje, nato pa blago zmanjšanje izpostavljenosti imunosupresivom, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, everolimus in sirolimus). Zaradi kratkega 3-dnevnega režima in časovno odvisnih manjših sprememb izpostavljenosti zmanjšanja odmerka imunosupresivov med 3-dnevno sočasno uporabo z zdravilom EMEND ne priporočamo.

Midazolam

Pri sočasni uporabi z zdravilom EMEND (125 mg/80 mg) je treba upoštevati možne učinke zvišanih plazemskih koncentracij midazolama in drugih benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (alprazolam, triazolam).

Zdravilo EMEND je povečalo AUC midazolama, ki je občutljiv substrat za CYP3A4, in sicer za 2,3-krat 1. dan in za 3,3-krat 5. dan po enem peroralnem odmerku midazolama 2 mg 1. in 5. dan zdravljenja z zdravilom EMEND po shemi 125 mg 1. dan in 80 mg/dan od 2. do 5. dne.

V drugi študiji z intravenskim odmerjanjem midazolama so zdravilo EMEND dajali po shemi 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan, midazolam pa v odmerku 2 mg i.v. pred začetkom 3-dnevne sheme odmerjanja zdravila EMEND, nato pa še 4., 8. in 15. dan. Zdravilo EMEND je 4. dan povečalo AUC midazolama za 25 %, 8. dan ga je zmanjšalo za 19 %, 15. dan pa za 4 %. Bilo je ocenjeno, da ti učinki niso klinično pomembni.

V tretji študiji z intravenskim in s peroralnim odmerjanjem midazolama so zdravilo EMEND dajali po shemi 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan, skupaj z ondansetronom 32 mg 1. dan in deksametazonom 12 mg 1. dan ter 8 mg 2. do 4. dan. Ta kombinacija (to je zdravilo EMEND, ondansetron in deksametazon) je zmanjšala AUC peroralnega midazolama 6. dan za 16 %, 8. dan za 9 %, 15. dan za 7 % in 22. dan za 17 %. Bilo je ocenjeno, da ti učinki niso klinično pomembni.

Dokončana je bila tudi dodatna študija, v kateri so bolniki prejeli midazolam intravensko in zdravilo EMEND. Bolniki so prejeli midazolam v odmerku 2 mg intravensko 1 uro po prejemu enega samega 125 mg peroralnega odmerka zdravila EMEND. Plazemske vrednosti AUC midazolama so se povečale za 1,5-krat. Ti učinki ne veljajo za klinično pomembne.

Indukcija

Kot blag induktor CYP2C9, CYP3A4 in glukuronidacije lahko aprepitant zniža plazemske koncentracije substratov, ki se izločajo po teh poteh, v dveh tednih po uvedbi zdravljenja. Ta učinek se lahko pokaže šele po koncu 3-dnevnega zdravljenja z zdravilom EMEND. Za substrate CYP2C9 in CYP3A4 je indukcija prehodna, največji učinek pa je dosežen v 3-5 dneh po koncu 3-dnevnega

zdravljenja z zdravilom EMEND. Učinek traja nekaj dni, potem pa počasi upada in je klinično nepomemben v dveh tednih po koncu zdravljenja z zdravilom EMEND. Blaga indukcija glukuronidacije je vidna tudi pri 80 mg peroralnem aprepitantu, ki se ga daje 7 dni. Podatkov glede učinka na CYP2C8 in na CYP2C19 ni. V tem obdobju svetujemo previdnost pri dajanju varfarina, acenokumarola, tolbutamida, fenitoina in drugih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2C9.

Varfarin

Pri bolnikih na kroničnem zdravljenju z varfarinom, je treba protrombinski čas (INR) skrbno nadzorovati med zdravljenjem z zdravilom EMEND in 2 tedna po vsakem 3-dnevem ciklusu zdravljenja navzeje in bruhanja zaradi kemoterapije z zdravilom EMEND (glejte poglavje 4.4). Pri zdravih preiskovancih, stabiliziranih na kroničnem zdravljenju z varfarinom, zdravljenje z zdravilom EMEND po shemi enkratni odmerek 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan ni vplivalo na plazemsko vrednost AUC R(+) ali S(-) varfarina, izmerjeno 3. dan. Vendar pa je bila 5 dni po koncu zdravljenja z zdravilom EMEND serumska koncentracija S(-) varfarina (ki je substrat za CYP2C9) tik pred naslednjim odmerkom za 34 % nižja, pri čemer je bil INR za 14 % nižji.

Tolbutamid

Zdravilo EMEND je pri jemanju po shemi 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan zmanjšalo vrednost AUC tolbutamida (ki je substrat za CYP2C9), ki so ga bolniki prejeli v enkratnem odmerku 500 mg peroralno pred začetkom 3-dnevne sheme odmerjanja zdravila EMEND ter 4., 8. in 15. dan, in sicer za 23 % 4. dan, za 28 % 8. dan in za 15 % 15. dan.

Hormonski kontraceptivi

Med jemanjem in 28 dni po koncu jemanja zdravila EMEND se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND in še 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila EMEND je treba uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo.

V klinični študiji so enkratne odmerke peroralnega kontraceptiva, ki je vseboval etinilestradiol in noretindron, od 1. do 21. dne dajali skupaj z zdravilom EMEND po shemi 125 mg 8. dan in 80 mg/dan 9. in 10. dan, z ondansetronom 32 mg intravensko 8. dan in s peroralnim deksametazonom v obliki 12 mg odmerka 8. dan in 8 mg/dan 9., 10. in 11. dan. Med 9. in 21. dnem je v tej študiji prišlo do kar 64 % znižanja koncentracije etinilestradiola tik pred naslednjim odmerkom in do 60 % znižanja koncentracije noretindrona tik pred naslednjim odmerkom.

Antagonisti 5-HT₃

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja aprepitant ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ondansetrona, granisetrona ali hidrodolasetrona (aktivnega presnovka dolasetrona).

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko aprepitanta

Pri sočasni uporabi zdravila EMEND in učinkovin, ki zavirajo aktivnost CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon in zaviralci proteaz) je potrebna previdnost, ker se zaradi kombinacije pričakuje večkratno zvišanje plazemskih koncentracij aprepitanta (glejte poglavje 4.4).

Sočasnemu dajanju zdravila EMEND in učinkovin, ki močno inducirajo aktivnost CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital), se je treba izogibati, saj se pri kombiniranju zmanjšajo plazemske koncentracije aprepitanta, zaradi česar se lahko zmanjša učinkovitost zdravila EMEND. Sočasno uporabo zdravila EMEND in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), odsvetujemo.

Ketokonazol

Pri enkratnem odmerku 125 mg aprepitanta 5. dan 10-dnevnega zdravljenja s ketokonazolom (ki je močan zaviralec CYP3A4) 400 mg/dan se je vrednost AUC aprepitanta povečala za približno 5-krat, srednji končni razpolovni čas aprepitanta pa se je podaljšal za približno 3-krat.

Rifampicin

Pri enkratnem odmerku 375 mg aprepitanta 9. dan 14-dnevnega zdravljenja z rifampicinom (ki je močan induktor CYP3A4) 600 mg/dan se je vrednost AUC aprepitanta zmanjšala za 91 %, srednji končni razpolovni čas aprepitanta pa se je skrajšal za 68 %.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Med jemanjem zdravila EMEND in 28 dni po koncu jemanja se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND in 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila EMEND je treba uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Za aprepitant ni na voljo kliničnih podatkov za nosečnice, ki so bile izpostavljene zdravilu. Možnost škodljivega vpliva aprepitanta na sposobnost razmnoževanja ni v celoti raziskana, saj med študijami na živalih niso mogli doseči ravni izpostavljenosti, ki bi bila višja od terapevtske izpostavljenosti pri uporabi 125 mg/80 mg odmerka pri ljudeh. Te študije niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Morebitni učinki sprememb regulacije nevrokininov na sposobnost razmnoževanja niso znani. Zdravila EMEND se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Aprepitant se izloča v mleko podgan. Ni znano, ali se aprepitant izloča v mleko doječih mater, zato dojenje med zdravljenjem z zdravilom EMEND odsvetujemo.

Plodnost

Možnost vpliva aprepitanta na plodnost ni v celoti raziskana, saj med študijami na živalih niso mogli doseči ravni izpostavljenosti, ki bi bila višja od terapevtske izpostavljenosti pri človeku. Te študije niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na parjenje, plodnost, razvoj zarodka/plodu ali število in gibljivost semenčic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo EMEND ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje s kolesom in upravljanja s stroji. Po zaužitju zdravila EMEND se lahko pojavita omotica in utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostne značilnosti aprepitanta so ocenili pri približno 6.500 odraslih v več kot 50 študijah ter 184 otrocih in mladostnikih v 2 kontroliranih pediatričnih kliničnih preskušanjih.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenju z aprepitantom pri odraslih, ki so prejeli zelo emetogeno kemoterapijo (HEC - *Highly Emetogenic Chemotherapy*), poročali pogosteje kot pri standardni terapiji, so bili: kolcanje (4,6 % v primerjavi z 2,9 %), zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) (2,8 % v primerjavi z 1,1 %), dispepsija (2,6 % v primerjavi z 2,0 %), zaprtje (2,4 % v primerjavi z 2,0 %), glavobol (2,0 % v primerjavi z 1,8 %) ter zmanjšan apetit (2,0 % v primerjavi z 0,5 %). Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so pri odraslih, ki so prejeli zmerno emetogeno kemoterapijo (MEC - *Moderately Emetogenic Chemotherapy*), poročali pogosteje pri bolnikih zdravljenih z aprepitantom kot pri standardni terapiji, je bila utrujenost (1,4 % v primerjavi z 0,9 %).

Najpogostejša neželena učinka, o katerih so med prejetjem emetogene kemoterapije raka pogosteje poročali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s shemo z aprepitantom, kot pri zdravljenih s kontrolno shemo, sta bila kolcanje (3,3 % v primerjavi z 0,0 %) in zardevanje (1,1 % v primerjavi z 0,0 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodaj so navedeni neželeni učinki, ki so jih v metaanalizi študij HEC in MEC pri aprepitantu opazili pogosteje kot pri standardnem zdravljenju, in neželeni učinki iz obdobja trženja zdravila. Kategorije pogostnosti neželenih učinkov, navedene v preglednici, temeljijo na študijah pri odraslih; v pediatričnih študijah so bile pogostnosti podobne ali manjše, razen če je v preglednici navedeno drugače. O nekaterih manj pogostih neželenih učinkih pri odrasli populaciji v pediatričnih študijah niso poročali.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistemi	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza, okužba s stafilokoki	redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, anemija	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami	neznana
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	pogosti
	polidipsija	redki
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasni
	dezorientacija, evforično razpoloženje	redki
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica, zaspanost	občasni
	kognitivne motnje, letargija, dizgevizija	redki
Očesne bolezni	konjunktivitis	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	redki
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
	bradikardija, kardiovaskularne motnje	redki
Žilne bolezni	vročinski oblivi/zardevanje	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kolcanje	pogosti
	bolečine v ustih in žrelu, kihanje, kašelj, postnazalni izcedek, draženje žrela	redki
Bolezni prebavil	zaprtje, dispepsija	pogosti
	spahovanje, navzea [†] , bruhanje [†] , gastroezofagealna refluksna bolezen, bolečine v trebuhu, suha usta, flatulenca	občasni
	perforacija duodenalnega ulkusa, stomatitis, napihnjen trebuh, trdo blato, nevtropenični kolitis	redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, akne	občasni
	fotosenzitivnostna reakcija, hiperhidroza, seboreja, lezije kože, srbeč izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	redki
	pruritus, urtikarija	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična oslabeledost, mišični spazmi	redki
Bolezni sečil	disurija	občasni
	polakisurija	redki
Splošne težave in spremembe na	utrujenost	pogosti

Organski sistemi	Neželeni učinek	Pogostnost
mestu aplikacije	astenija, splošno slabo počutje	občasni
	edem, nelagodje v prsnem košu, motnja hoje	redki
Preiskave	zvišanje vrednosti ALT	pogosti
	zvišanje vrednosti AST, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	občasni
	prisotnost rdečih krvnih celic v urinu, znižane vrednosti natrija v krvi, zmanjšanje telesne mase, zmanjšano število nevtrofilcev, prisotnost glukoze v urinu, povečano izločanje urina	redki

†Navzea in bruhanje sta bila parametra učinkovitosti prvih 5 dni po kemoterapiji; o njih so kot o neželenih učinkih poročali šele po tem času.

Opis izbranih neželenih učinkov

Profili neželenih učinkov pri odraslih so bili v podaljškju HEC in MEC študij z več ciklusi zdravljenja (do 6 dodatnih ciklusov kemoterapije) na splošno podobni tistim po prvem ciklusu.

V dodatni z učinkovino nadzorovani klinični študiji, kjer je 1.169 bolnikov prejelo aprepitant in HEC, je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben kot pri drugih študijah HEC z aprepitantom.

Študije, ki niso povezane s CINV

Drugi neželeni učinki, ki so bili pri odraslih bolnikih, ki so prejeli aprepitant v enkratnem odmerku 40 mg zaradi preprečevanja pooperacijske navzeje in bruhanja (PONV - *postoperative nausea and vomiting*) pogostejši kot pri bolnikih, ki so prejeli ondansetron, so: bolečina v zgornjem predelu trebuha, nenormalni črevesni zvoki, zaprtje*, disartrijska, dispneja, hipestezijska, nespečnost, mioza, navzea, senzorične motnje, neugodje v želodcu, subileus*, zmanjšanje ostrine vida in piskanje.

*Poročano pri bolnikih, ki jemljejo večji odmerek aprepitanta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom EMEND ter bolniku nuditi splošno podporno zdravljenje in nadzor. Sprožitev bruhanja z zdravili zaradi antiemetičnega delovanja aprepitanta morda ne bo učinkovito.

Aprepitanta ni mogoče odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, oznaka ATC: A04AD12

Aprepitant je selektivni antagonist z visoko afiniteto na humanih receptorjih za substanco P nevrokinin 1 (NK₁).

3-dnevni režim zdravljenja z aprepitantom pri odraslih

V 2 randomiziranih, dvojno slepih študijah, ki sta skupaj zajeli 1.094 odraslih bolnikov na kemoterapiji, ki je vključevala cisplatin ≥ 70 mg/m², so primerjali aprepitant v kombinaciji z ondansetronom/deksametazonom (glejte poglavje 4.2) in standardno terapijo (placebo in ondansetron 32 mg intravensko 1. dan ter deksametazon 20 mg peroralno 1. dan in 8 mg peroralno dvakrat na dan

od 2. do 4. dne). Čeprav se je v kliničnih preskušanjih uporabljal 32 mg intravenski odmerek ondansetrona, to ni več priporočeni odmerek. Za ustrezne informacije o odmerjanju glejte informacije o zdravilu za izbrani antagonist 5-HT₃.

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na naslednjem sestavljenem merilu: popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) primarno v 1. ciklusu. Rezultate so ovrednotili za vsako posamezno študijo ter za kombinacijo obeh študij.

Povzetek ključnih rezultatov kombinirane analize je prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1
Odstotek odraslih bolnikov, ki so prejeli zelo emetogeno kemoterapijo,
z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi – 1. cikel

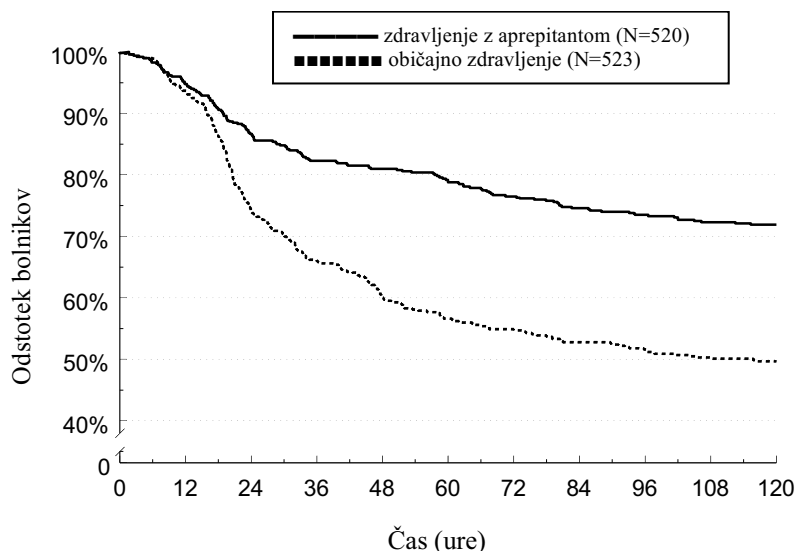
SESTAVLJENI MERILI	Aprepitant (N = 521) [†] %	Standardno zdravljenje (N = 524) [†] %	Razlike* % (95 % IZ)	
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0–120 ur)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0–24 ur	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 ur	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
POSAMEZNI MERILI				
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0–120 ur)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0–24 ur	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 ur	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Brez pomembne navzeje (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici 0–100 mm)				
Skupaj (0–120 ur)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 ur	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve glede na spol in na sočasno kemoterapijo, ki sta bila vključena v primarno analizo razmerij obetov in logističnih modelov.

[†] Za enega bolnika, ki je prejel aprepitant, so na voljo le podatki iz akutne faze zdravljenja in je bil izključen iz celotne analize in analize podaljšane faze; za enega bolnika, ki je prejel običajno zdravljenje, so na voljo le podatki iz podaljšane faze in je bil izključen iz celotne analize in analize akutne faze.

Oceno časa do prvega bruhanja v kombinirani analizi prikazuje Kaplan-Meierjeva krivulja na sliki 1.

Slika 1
Odstotek odraslih bolnikov, ki so prejeli zelo emetogeno kemoterapijo, pri katerih se bruhanje ne pojavi, glede na čas – 1. cikel



Statistično pomembne razlike v učinkovitosti so sicer opazili v vsaki od obeh študij.

851 odraslih bolnikov iz teh dveh kliničnih študij je zdravljenje nadaljevalo v podaljšku z več cikli, in sicer do 5 dodatnih ciklov kemoterapije. Učinkovitost aprepitanta se je očitno ohranjala v vseh ciklih.

V randomizirani, dvojno slepi študiji, ki je skupaj zajela 866 odraslih bolnikov (864 žensk, 2 moška), ki so dobivali kemoterapijo s ciklofosfamidom 750–1500 mg/m² ali ciklofosfamidom 500-1500 mg/m² in doksorubicinom (≤ 60 mg/m²) ali epirubicinom (≤ 100 mg/m²), so primerjali aprepitant v kombinaciji z ondansetronom/deksametazonom (glejte poglavje 4.2) ter standardno terapijo (placebo in ondansetron 8 mg peroralno (dvakrat 1. dan ter na 12 ur 2. in 3. dan) ter deksametazon 20 mg peroralno 1. dan).

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na naslednjem sestavljenem merilu: popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) primarno v 1. ciklusu.

Povzetek ključnih rezultatov kombinirane analize je prikazan v preglednici 2.

Preglednica 2
Odstotek odraslih bolnikov z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi – 1. cikel
Zmerno emetogena kemoterapija

SESTAVLJENI MERILI	Aprepitant (N = 433) [†] %	Standardno zdravljenje (N = 424) %	Razlike* (95 % IZ)	
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0–120 ur)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0–24 ur	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25–120 ur	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
POSAMEZNI MERILI				
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0–120 ur)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0–24 ur	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25–120 ur	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Brez pomembne navzeje (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici 0–100 mm)				
Skupaj (0–120 ur)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0–24 ur	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25–120 ur	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve glede na starost (< 55 let, ≥ 55 let) in preiskovano skupino, ki sta bili vključeni v primarno analizo razmerij obetov in logističnih modelov.

[†] Za enega bolnika, ki je prejemal aprepitant, so na voljo le podatki iz akutne faze zdravljenja in je bil izključen iz celotne analize in analize podaljšane faze.

V isti klinični študiji je 744 odraslih bolnikov nadaljevalo v podaljšku z več ciklusi, in sicer do 3 dodatne cikluse kemoterapije. Učinkovitost aprepitanta se je očitno ohranjala v vseh ciklikih.

V drugi multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, klinični študiji z vzporednima skupinama so primerjali aprepitant s standardno obliko zdravljenja pri 848 odraslih bolnikih (652 žensk, 196 moških) na kemoterapiji, ki je vključevala intravenski odmerek oksaliplatina, karboplatina, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotekana, davnorubicina, doksorubicina, ciklofosfamid intravensko (< 1500 mg/m²) ali citarabin intravensko (> 1 g/m²). Bolniki, ki so prejemali aprepitant, so dobivali kemoterapijo zaradi različnih tipov tumorja, med njimi 52 % bolnikov zaradi raka na dojkah, 21 % zaradi gastrointestinalnega raka, vključno s kolorektalnim rakom, 13 % zaradi pljučnega raka in 6 % zaradi raka rodil. Aprepitant v kombinaciji z ondansetronom/deksametazonom (glejte poglavje 4.2) so primerjali s standardno obliko zdravljenja (placebo v kombinaciji z ondansetronom 8 mg peroralno (dvakrat 1. dan in vsakih 12 ur 2. in 3. dan) in deksametazon 20 mg peroralno 1. dan).

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na naslednjih primarnih in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih: odsotnost bruhanja v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji), ocena varnosti in prenašanja aprepitanta pri zdravljenju navzeje in bruhanja zaradi kemoterapije (CINV) ter popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji). Poleg tega je bil eksploratorni opazovani dogodek opredeljen kot brez pomembne navzeje v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji) ter v *post-hoc* analizi akutne in zapoznele faze.

Povzetek ključnih rezultatov študije je prikazan v preglednici 3.

Preglednica 3
Odstotek odraslih bolnikov z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi v študiji 2 – 1. cikel
Zmerno emetogena kemoterapija

	Aprepitant (N = 425) %	Standardno zdravljenje (N = 406) %	Razlike* % (95 % IZ)	
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0-120 ur)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 ur	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 ur	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0-120 ur)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 ur	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 ur	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Brez pomembne navzeje (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici 0-100 mm)				
Skupaj (0-120 ur)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 ur	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 ur	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

* Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve na spol ali področje, ki sta bila vključena v primarno analizo z uporabo logističnih modelov.

Korist kombiniranega zdravljenja z aprepitantom v popolni populacijski študiji je temeljila zlasti na rezultatih, ki so jih opazili pri slabo nadzorovanih bolnikih na standardni obliki zdravljenja, npr. pri ženskah, pa čeprav so bili rezultati številčno boljši ne glede na starost, tip tumorja ali spol. Popoln odziv na aprepitant je bil dosežen pri 209/324 (65 %) ženskah in 83/101 (82 %) moških, na standardno obliko zdravljenja pa pri 161/320 (50 %) ženskah in 68/87 (78 %) moških.

Pediatrična populacija

V randomizirani, dvojno slepi, s primerjalno učinkovino nadzorovani klinični študiji, ki je vključevala 302 otrok in mladostnikov (starih od 6 mesecev do 17 let), ki so prejeli zmerno ali zelo emetogeno kemoterapijo, so primerjali shemo z aprepitantom in kontrolno shemo za preprečevanje navzeje in bruhanja zaradi kemoterapije (CINV). Učinkovitost sheme z aprepitantom so ocenili v enem samem ciklusu (1. cikel). Bolniki so imeli možnost v naslednjih ciklikih (na izbiro od 2. do 6. ciklusa) odprto prejeti aprepitant, vendar učinkovitosti v teh neobveznih ciklikih niso ocenili. Shema z aprepitantom je za mladostnike, stare od 12 do 17 let (n = 47), obsegala 125 mg kapsulo zdravila EMEND peroralno 1. dan in 80 mg/dan 2. in 3. dan v kombinaciji z ondansetronom 1. dan. Shema z aprepitantom za otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 12 let (n = 105), je obsegala 3,0 mg/kg (do 125 mg) zdravila EMEND v prašku za peroralno suspenzijo peroralno 1. dan in 2,0 mg/kg (do 80 mg) peroralno na 2. in 3. dan v kombinaciji z ondansetronom 1. dan. Kontrolna shema za mladostnike, stare od 12 do 17 let (n = 48), in otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 12 let (n = 102), je obsegala placebo 1., 2. in 3. dan v kombinaciji z ondansetronom 1. dan. Zdravilo EMEND ali placebo so uporabili 1 uro pred začetkom kemoterapije, ondansetron pa 30 minut pred začetkom kemoterapije. Uporaba intravenskega deksametazona je bila dovoljena kot del antiemetične sheme pri pediatričnih bolnikih v obeh starostnih skupinah, po zdravnikovi presoji. Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli aprepitant, je bilo potrebno zmanjšanje (50 %) odmerka deksametazona. Pediatričnim bolnikom, ki so prejeli kontrolno shemo, odmerka ni bilo treba zmanjšati. Kot del sheme je v 1. ciklusu uporabljalo deksametazon 29 % pediatričnih bolnikov, ki so prejeli shemo z aprepitantom, in 28 % tistih, ki so prejeli kontrolno shemo.

Antiemetično delovanje zdravila EMEND so ocenili v 5-dnevnem (120-urnem) obdobju po uvedbi kemoterapije 1. dan. Primarni opazovani dogodek je bil popoln odziv v zapozneli fazi (od 25 do 120 ur po uvedbi kemoterapije) v 1. ciklusu. Povzetek ključnih rezultatov študije je prikazan v preglednici 4.

Preglednica 4

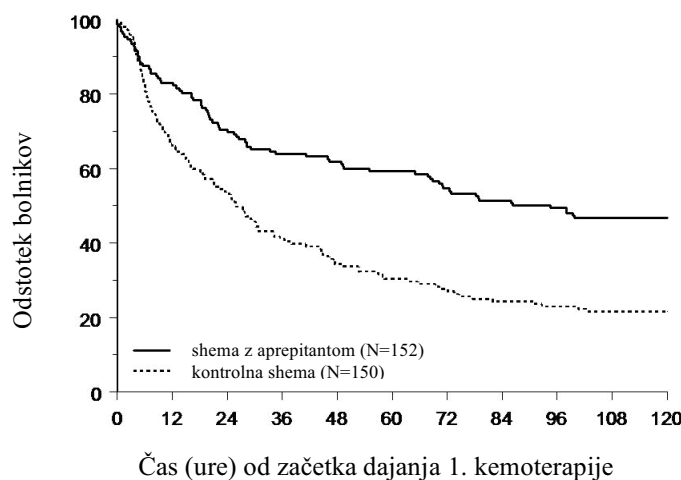
Število (%) pediatričnih bolnikov s popolnim odzivom in brez bruhanja po zdravljenih skupinah in fazi – 1. cikel (populacija z-namenom-zdravljenja)

	Shema z aprepitantom n/m (%)	Kontrolna shema n/m (%)
PRIMARNI OPAZOVANI DOGODEK		
Popoln odziv* – zapoznela faza	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
DRUGI VNAPREJ OPREDELJENI OPAZOVANI DOGODKI		
Popoln odziv* – akutna faza	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Popoln odziv* – celotna faza	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Brez bruhanja [§] – celotna faza	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Popoln odziv = brez bruhanja ali bljuvanja ali siljenja na bruhanje in brez uporabe rešilnega zdravila. [†] p < 0,01 v primerjavi s kontrolno shemo. [‡] p < 0,05 v primerjavi s kontrolno shemo. [§] Brez bruhanja = brez bruhanja ali bljuvanja ali siljenja na bruhanje. n/m = število bolnikov z zelenim odzivom/število vseh vključenih bolnikov na določeni časovni točki. Akutna faza: od 0 do 24 ur po začetku kemoterapije. Zapoznela faza: od 25 do 120 ur po začetku kemoterapije. Celotna faza: od 0 do 120 ur po začetku kemoterapije.		

Ocenjeni čas do prvega bruhanja po uvedbi kemoterapije je bil pri shemi z aprepitantom daljši (ocenjeni mediani čas do prvega bruhanja je bil 94,5 ure) kot pri kontrolni shemi (ocenjeni mediani čas do prvega bruhanja je bil 26,0 ur), kot prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji na sliki 2.

Slika 2

Čas do prvega bruhanja od začetka dajanja kemoterapije - pediatrični bolniki v celotni fazi - 1. cikel (populacija z-namenom-zdravljenja)



Analiza učinkovitosti v podpopulacijah v 1. ciklusu je pokazala, da so pri shemi z aprepitantom bolje obvladani opazovani dogodki popolnega odziva kot pri kontrolni shemi, ne glede na starostno kategorijo, spol, uporabo deksametazona za antiemetično profilakso ter emetogenost kemoterapije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika aprepitanta ni linearna. Tako očistek kot absolutna biološka uporabnost se zmanjšujeta z večanjem odmerka.

Absorpcija

Povprečna absolutna biološka uporabnost po peroralnem zaužitju 80 mg kapsule aprepitanta je 67 %, pri 125 mg kapsuli pa 59 %. Povprečno najvišjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) je aprepitant dosegel

po približno 4 urah (t_{max}). Po peroralnem zaužitju kapsule skupaj z običajnim zajtrkom z 800 kcal se je AUC aprepitanta povečal za največ 40 %. Menimo, da to povečanje ni klinično pomembno.

Farmakokinetika aprepitanta je v območju kliničnih odmerkov nelinearna. Pri zdravih mladih odraslih je bilo povečanje $AUC_{0-\infty}$ za 26 % višje od razmerja odmerkov med posameznima 80 mg in 125 mg odmerkoma, ki so ju preiskovanci prejeli siti.

Po peroralnem zaužitju enega 125 mg odmerka zdravila EMEND 1. dan ter 80 mg enkrat na dan 2. in 3. dan je $AUC_{0-24 \text{ ur}}$ (povprečje \pm SD) znašal $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 1. dan ter $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 3. dan. C_{max} je znašala $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ 1. dan ter $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ 3. dan.

Porazdelitev

Aprepitant se močno veže na beljakovine, povprečno 97-odstotno. Geometrični srednji navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je pri ljudeh približno 66 l.

Biotransformacija

Aprepitant se v veliki meri presnavlja. Pri zdravih mladih odraslih je 72 ur po enkratnem 100 mg intravenskem odmerku [^{14}C]-fosaprepitanta, predzdravila aprepitanta, približno 19 % radioaktivnosti v plazmi prispeval aprepitant, kar kaže na znatno prisotnost presnovkov v plazmi. V humani plazmi so identificirali 12 presnovkov aprepitanta. Presnova aprepitanta poteka večinoma z oksidacijo na morfolinskem obroču in na njegovih stranskih verigah; aktivnost tako nastalih presnovkov je šibka. Študije *in vitro* s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da se aprepitant presnavlja predvsem s CYP3A4 in morda z manjšim prispevkom CYP1A2 in CYP2C19.

Izločanje

Aprepitant se ne izloča nespremenjen z urinom. Presnovki se izločajo z urinom ter prek izločanja z žolčem v blatu. Pri zdravih preiskovancih se je po enem 100 mg intravenskem odmerku [^{14}C]-fosaprepitanta, predzdravila aprepitanta, 57 % radioaktivnosti izločilo v urinu, 45 % pa v blatu.

Plazemski očistek aprepitanta je odvisen od odmerka in se manjša z večanjem odmerka. V območju terapevtskih odmerkov znaša od približno 60 do 72 ml/min. Končni razpolovni čas je znašal v razponu od približno 9 do 13 ur.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Spol: Po enem peroralnem odmerku 125 mg aprepitanta je C_{max} aprepitanta pri ženskah za 16 % višja kot pri moških. Razpolovni čas aprepitanta je pri ženskah za 25 % krajši kot pri moških, t_{max} pa je približno enak. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Odmerka zdravila EMEND ni treba prilagoditi glede na spol.

Okvara jeter: Blaga okvara jeter (razred A po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) na farmakokinetiko aprepitanta ne vpliva v tolikšni meri, da bi bilo to klinično pomembno. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Iz razpoložljivih podatkov ni mogoče sklepati, kakšen je vpliv zmerne okvare jeter (razred B po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) na farmakokinetiko aprepitanta. Kliničnih podatkov o farmakokinetiki aprepitanta pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) ni.

Okvara ledvic: Bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$) ter bolnikom s končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo hemodializo, so dali po en sam 240 mg odmerek aprepitanta.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je bila vrednost $AUC_{0-\infty}$ celokupnega aprepitanta (nevezanega in vezanega na beljakovine) za 21 % manjša, C_{max} pa je bila za 32 % nižja kot pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi je bila vrednost $AUC_{0-\infty}$ celokupnega aprepitanta za 42 % manjša, C_{max} pa je bila za 32 % nižja. Zaradi nekoliko manjše vezave aprepitanta na beljakovine pri bolnikih z okvaro ledvic se vrednost AUC farmakološko aktivnega nevezanega aprepitanta v primerjavi z zdravimi preiskovanci ni bistveno spremenila. Hemodializa, opravljena 4 ali 48 ur po odmerjanju, ni pomembno vplivala na farmakokinetiko aprepitanta; v dializatu se je izločilo manj kot 0,2 % odmerka.

Pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi odmerka zdravila EMEND ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija: V okviru 3-dnevne sheme je bila pri uporabi kapsul aprepitanta (125/80/80 mg) pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let) pri večini bolnikov dosežena AUC_{0-24h} nad $17 \mu g \cdot h/ml$ 1. dan, koncentracije (C_{min}) ob koncu 2. in 3. dne pa so bile nad $0,4 \mu g/ml$. Mediana najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila 1. dan približno $1,3 \mu g/ml$ in je bila dosežena po približno 4 urah. V okviru 3-dnevne sheme je bila pri uporabi aprepitanta v prašku za peroralno suspenzijo (3/2/2 mg/kg) pri bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 let, pri večini bolnikov dosežena AUC_{0-24h} nad $17 \mu g \cdot h/ml$ 1. dan, koncentracije (C_{min}) ob koncu 2. in 3. dne pa so bile nad $0,1 \mu g/ml$. Mediana najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila 1. dan približno $1,2 \mu g/ml$ in je bila dosežena po 5 do 7 urah.

Populacijska farmakokinetična analiza aprepitanta pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 17 let) kaže, da spol in rasa nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko aprepitanta.

Razmerje med koncentracijo in učinkom

S študijami pozitronske emisijske tomografije (PET) pri zdravih mladih moških so z uporabo visoko specifičnega označevalca receptorjev NK_1 ugotovili, da aprepitant prodre v možgane in zasede receptorje NK_1 , pri čemer je stopnja zasedenosti odvisna od odmerka in plazemske koncentracije. Predvidevajo, da plazemske koncentracije aprepitanta, ki jih dosežemo s 3 dni trajajočim zdravljenjem z zdravilom EMEND pri odraslih, zagotavljajo več kot 95-odstotno zasedenost možganskih receptorjev NK_1 .

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar je treba opozoriti, da je bila sistemska izpostavljenost pri glodalcih podobna ali celo manjša od terapevtske izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 125 mg/80 mg. Še zlasti je pomembno, da tveganja za vpliv na sposobnost razmnoževanja pri človeku glede na študije pri živalih ni mogoče zadovoljivo oceniti, čeprav neželenih učinkov med študijami na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, niso opazili.

V študiji toksičnosti pri mladih podganah, ki so od 10. do 63. dne po skotitvi dobivale aprepitant, je ta pri samicah povzročil zgodnejše odprtje nožnice pri odmerkih od 250 mg/kg dvakrat na dan in pri samcih zapozneno ločitev prepucija pri odmerkih od 10 mg/kg dvakrat na dan. Meje za klinično pomembno izpostavljenost ni bilo. Ugotovili niso nobenih z zdravljenjem povezanih učinkov na parjenje, plodnost ali preživetje zarodka/ploda in nobenih patoloških sprememb reproduktivnih organov. V študiji toksičnosti pri mladih psih, ki so od 14. do 42. dne postnatalno dobivali aprepitant, so pri samcih opazili manjšo maso testisov in manjšo velikost Leydigovih celic pri odmerku 6 mg/kg/dan, pri samicah pa večjo maso maternice, hipertrofijo maternice in materničnega vratu ter edem nožničnih tkiv pri odmerkih od 4 mg/kg/dan. Meje za klinično pomembno izpostavljenost aprepitantu ni bilo. Za kratkotrajno uporabo v skladu s priporočeno shemo odmerjanja ti izsledki niso klinično pomembni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

hidroksipropilceluloza (E 463)
natrijev lavrilsulfat
saharoza
laktoza (brezvodna)

rdeči železov oksid (E 172)
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta vrečka: 2 leti

Po rekonstituciji: Peroralno suspenzijo se lahko hrani na sobni temperaturi (do 30 °C) do 3 ure. Shranjuje se lahko tudi v hladilniku (med 2 °C in 8 °C) do 72 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečke iz PET/aluminija/LLDPE.

Škatla za enkratno uporabo.

Vsaka škatla vsebuje eno vrečko s praškom za peroralno suspenzijo, en 1-ml in en 5-ml odmernik (iz polipropilena s silikonskim o-obročkom), eno zaporko in eno čašo za mešanje (iz polipropilena).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsebino ene vrečke za enkratno uporabo je treba suspendirati v 4,6 ml vode, da je končna koncentracija 25 mg na ml.

- Za podrobnosti o pripravi in uporabi suspenzije glejte Navodilo za uporabo in navodila za pripravo peroralne suspenzije za zdravstveno osebje.
- Za odmero 4,6 ml vode, ki jo boste dali v čašo za mešanje, uporabite 5-ml odmernik.
- Celotno vsebino vrečke stresite v 4,6 ml vode in zmešajte.
- Ko je zdravilo zmešano, odmerite priporočeno količino (odmerek) suspenzije z odmernikom. Odmernik izberite glede na velikost odmerka. Če je odmerek 1 ml ali manjši, uporabite 1-ml odmernik. Če je odmerek večji od 1 ml, uporabite 5-ml odmernik. Odmerek uporabite peroralno. Če odmerka ne uporabite takoj po pripravi, lahko napolnjen odmernik shranjujete v hladilniku (med 2 °C in 8 °C) do 72 ur pred uporabo.
- Peroralno suspenzijo se lahko hrani na sobni temperaturi (do 30 °C) do 3 ure pred uporabo.
- Vso preostalo suspenzijo in odpadni material zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/03/262/011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. november 2003

Datum zadnjega podaljšanja: 22. september 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA – STANDARDNO PAKIRANJE (ŠKATLA)

1. IME ZDRAVILA

EMEND 80 mg trde kapsule
aprepitant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 80 mg aprepitanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo. Za nadaljnje informacije glejte priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 trda kapsula
Ovojnina za 2-dnevno zdravljenje vsebuje: 2 x 80 mg trda kapsula
5 x 1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

EMEND 80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI
(Z DVEMA 80 mg TRDIMA KAPSULAMA)**

PRIMARNA OVOJNINA – pakiranje za 2-dnevno zdravljenje

1. IME ZDRAVILA

EMEND 80 mg trde kapsule
aprepitant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 80 mg aprepitanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo. Za nadaljnje informacije glejte priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje za 2-dnevno zdravljenje vsebuje:
2 x 80 mg trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za dodatne informacije o načinu jemanja zdravila EMEND glejte priloženo navodilo!

KDAJ in KAKO jemati zdravilo EMEND

Zdravnik vam je predpisal zdravilo EMEND, antiemetik, za preprečevanje navzeje (siljenja na bruhanje) in bruhanja zaradi zdravljenja s kemoterapijo.

KAKO:

EMEND 80 mg trde kapsule se jemlje 2 dni zapored enkrat na dan.
EMEND kapsule lahko vzamete s hrano ali brez.

Ne odstranite vseh kapsul iz ovojnine naenkrat.

Za odstranitev kapsule iz ovojnine pritisnite tu.

Začetek zdravljenja

KDAJ:

Vzemite eno EMEND 80 mg kapsulo vsako jutro. Z zdravljenjem začnite dan po kemoterapiji.

Dan 1

Dan 2

EMEND 80 mg kapsula

Ker se v dneh po kemoterapiji lahko pojavita navzea (siljenje na bruhanje) in bruhanje, je pomembno, da zdravilo EMEND jemljete dva dni zapored, kot vam je predpisal zdravnik.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/262/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

BESEDILO NA PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

EMEND 80 mg trde kapsule
aprepitant

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA – STANDARDNO PAKIRANJE (ŠKATLA)

1. IME ZDRAVILA

EMEND 125 mg trde kapsule
aprepitant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 125 mg aprepitanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo. Za nadaljnje informacije glejte priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

1 trda kapsula
5 x 1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

EMEND 125 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

BESEDILO NA PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

EMEND 125 mg trde kapsule
aprepitant

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA – ŠKATLA – pakiranje za 3-dnevno zdravljenje****1. IME ZDRAVILA**

EMEND 125 mg trda kapsula
EMEND 80 mg trdi kapsuli
aprepitant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 125 mg trda kapsula vsebuje 125 mg aprepitanta.
Ena 80 mg trda kapsula vsebuje 80 mg aprepitanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo. Za nadaljnje informacije glejte priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje za 3-dnevno zdravljenje vsebuje:
1 x 125 mg trda kapsula
2 x 80 mg trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/262/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

EMEND 125 mg/80 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI
(Z ENO 125 mg TRDO KAPSULO IN DVEMA 80 mg TRDIMA KAPSULAMA)**

PRIMARNA OVOJNINA – pakiranje za 3-dnevno zdravljenje

1. IME ZDRAVILA

EMEND 125 mg trda kapsula
EMEND 80 mg trdi kapsuli
aprepitant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena 125 mg trda kapsula vsebuje 125 mg aprepitanta.
Ena 80 mg trda kapsula vsebuje 80 mg aprepitanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo. Za nadaljnje informacije glejte priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Pakiranje za 3-dnevno zdravljenje vsebuje:
1 x 125 mg trda kapsula
2 x 80 mg trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za dodatne informacije o načinu jemanja zdravila EMEND glejte priloženo navodilo!

KDAJ in KAKO jemati zdravilo EMEND

Zdravnik vam je predpisal zdravilo EMEND, antiemetik, za preprečevanje navzeje (siljenja na bruhanje) in bruhanja zaradi zdravljenja s kemoterapijo.

KAKO:

Zdravilo EMEND se jemlje tri dni zapored enkrat na dan.
EMEND kapsule lahko vzamete s hrano ali brez.

Ne odstranite vseh kapsul iz ovojnine naenkrat.

Za odstranitev kapsule iz ovojnine pritisnite tu.

Začetek zdravljenja

KDAJ:

Eno EMEND 125 mg kapsulo zaužijte eno uro PRED začetkom kemoterapije.

Dan 1

EMEND 125 mg kapsula

KDAJ:

V naslednjih 2 dneh vzemite eno EMEND 80 mg kapsulo zjutraj.

Dan 2

Dan 3

EMEND 80 mg kapsula

Ker se v dneh po kemoterapiji lahko pojavita navzea (siljenje na bruhanje) in bruhanje, je pomembno, da zdravilo EMEND jemljete tri dni zapored, kot vam je predpisal zdravnik.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/262/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA zdravila EMEND 125 mg prašek za peroralno suspenzijo

1. IME ZDRAVILA

EMEND 125 mg prašek za peroralno suspenzijo
aprepitant
za otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 12 let

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena vrečka vsebuje 125 mg aprepitanta. Po rekonstituciji 1 ml peroralne suspenzije vsebuje 25 mg aprepitanta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo in laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za peroralno suspenzijo

Ena vrečka, dva odmernika, ena zaporka in ena čaša za mešanje.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/03/262/011

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

EMEND 125 mg prašek za peroralno suspenzijo

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Vrečka za zdravilo EMEND 125 mg prašek za peroralno suspenzijo

1. IME ZDRAVILA

EMEND 125 mg prašek za peroralno suspenzijo
aprepitant
peroralna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

EMEND 125 mg trde kapsule

EMEND 80 mg trde kapsule

aprepitant

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke. Če ste starš otroka, ki jemlje zdravilo EMEND, natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo podobne znake bolezni.
- Če pri sebi ali pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo EMEND in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli ali dali zdravilo EMEND
3. Kako jemati zdravilo EMEND
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EMEND
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo EMEND in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo EMEND vsebuje učinkovino aprepitant, ki spada v skupino zdravil, imenovanih "antagonisti receptorjev za nevrokinin 1 (NK₁)". V možganih je določeno področje, ki nadzira navzejo (siljenja na bruhanje) in bruhanje. Zdravilo EMEND deluje tako, da blokira signale v to področje, s čimer se zmanjšata navzea in bruhanje. Kapsule zdravila EMEND se uporabljajo pri odraslih in mladostnikih od 12. leta dalje **v kombinaciji z drugimi zdravili** za preprečevanje navzeje (siljenja na bruhanje) in bruhanja zaradi zdravil proti raku (kemoterapije), ki so močni ali zmerni sprožilniki siljenja na bruhanje in bruhanja (takšni so na primer cisplatin, ciklofosfamid, doksorubicin ali epirubicin).

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli ali dali zdravilo EMEND

Ne jemljite zdravila EMEND

- če ste vi ali otrok alergični na aprepitant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- skupaj z zdravili, ki vsebujejo pimozid (ki se uporablja za zdravljenje psihiatričnih bolezni), terfenadin ali astemizol (ki se uporabljata za zdravljenje senenega nahoda in drugih alergij) ali cisaprid (ki se uporablja za zdravljenje prebavnih težav). Obvestite zdravnika, če vi ali otrok jemljete katerega od teh zdravil, ker je zdravljenje treba prilagoditi, preden vi ali otrok začnete jemati zdravilo EMEND.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila EMEND oziroma pred začetkom dajanja tega zdravila otroku se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pred zdravljenjem z zdravilom EMEND obvestite zdravnika, če imate vi ali otrok bolezen jeter, ker jetra sodelujejo pri presnovi zdravila v telesu. Zdravnik bo zato morda moral spremljati stanje vaših ali otrokovih jeter.

Otroci in mladostniki

Zdravila EMEND 80 mg in 125 mg kapsule ne dajajte otrokom, mlajšim od 12 let, ker 80 mg in 125 mg kapsule pri tej populaciji niso bile raziskane.

Druga zdravila in zdravilo EMEND

Zdravilo EMEND lahko vpliva na druga zdravila, tako med samim jemanjem zdravila EMEND kot tudi po njem. Nekaterih zdravil med zdravljenjem z zdravilom EMEND ne smete jemati (zdravil kot so pimoizid, terfenadin, astemizol in cisaprid), pri nekaterih pa je treba prilagoditi odmerek (glejte tudi "Ne jemljite zdravila EMEND").

Če vi ali otrok jemljete zdravilo EMEND skupaj z drugimi zdravili, vključno s spodaj naštetimi, to lahko vpliva na učinek zdravila EMEND ali teh zdravil. Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- Zanesljivost kontracepcijskih zdravil, vključno s kontracepcijskimi tabletkami, obliži, vsadki in določenimi materničnimi vložki (IUD), ki sproščajo hormone, se lahko pri jemanju skupaj z zdravilom EMEND zmanjša. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND in še do 2 meseca po prenehanju jemanja zdravila EMEND je treba uporabljati drugo ali dodatno nehormonsko obliko kontracepcije.
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus (za zaviranje imunske odzivnosti),
- alfentanil, fentanil (za zdravljenje bolečine),
- kinidin (za zdravljenje nepravilnega srčnega utripa),
- irinotekan, etopozid, vinorelbin, ifosfamid (zdravila za zdravljenje raka),
- zdravila, ki vsebujejo derivate ergot alkaloidov, kot sta ergotamin in diergotamin (za zdravljenje migrene),
- varfarin, acenokumarol (za redčenje krvi; mogoče bo treba narediti krvne teste),
- rifampicin, klaritromicin, telitromicin (antibiotiki za zdravljenje okužb),
- fenitoin (zdravilo za zdravljenje epileptičnih krčev/napadov),
- karbamazepin (za zdravljenje depresije in epilepsije),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (zdravila za pomirjanje in lažje spanje),
- šentjanževka (rastlinski pripravek za zdravljenje depresije),
- zaviralci proteaz (za zdravljenje okužbe s HIV),
- ketokonazol - razen šampona (za zdravljenje Cushingovega sindroma - če v telesu nastaja preveč kortizola),
- itrakonazol, vorikonazol, posakonazol (za zdravljenje glivičnih okužb),
- nefazodon (za zdravljenje depresije),
- kortikosteroidi (kot sta deksametazon in metilprednizolon),
- zdravila proti strahu, tesnobi (kot je alprazolam),
- tolbutamid (za zdravljenje sladkorne bolezni).

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Tega zdravila se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je izrecno potrebno. Če ste vi ali otrok noseči ali dojite, bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Za podatke glede kontracepcije glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo EMEND".

Ni znano, ali se zdravilo EMEND izloča v materino mleko, zato se dojenje v času jemanja tega zdravila ne priporoča. Pomembno je, da pred začetkom jemanja tega zdravila poveste zdravniku, če vi ali otrok dojite ali nameravate dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Upoštevati je treba, da nekateri ljudje po zaužitju zdravila EMEND postanejo omotični in zaspani. Če vi ali otrok po zaužitju tega zdravila občutite omotico ali zaspanost, se izogibajte vožnji, kolesarjenju, upravljanju strojev ali uporabi orodja. (Glejte "Možni neželeni učinki").

Zdravilo EMEND vsebuje saharozo

Kapsule EMEND vsebujejo saharozo. Če vam je zdravnik povedal, da vi ali otrok ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred začetkom jemanja zdravila pogovorite z zdravnikom.

Zdravilo EMEND vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo EMEND

Pri jemanju tega zdravila oziroma dajanju tega zdravila otroku natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Zdravilo EMEND vedno jemljite skupaj z drugimi zdravili za preprečevanje navzeje in bruhanja. Zdravnik lahko naroči, da vi ali otrok po zdravljenju z zdravilom EMEND nadaljujete z jemanjem drugih zdravil, vključno s kortikosteroidom (kot je deksametazon) in zaviralcem 5HT₃ (kot je ondansetron) za preprečevanje navzeje in bruhanja. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Priporočeni peroralni odmerek zdravila EMEND je:

1. dan:

- ena 125 mg kapsula 1 uro pred začetkom kemoterapije

in

2. in 3. dan:

- ena 80 mg kapsula vsak dan
- Tiste dni, ko ne dobite kemoterapije, zdravilo EMEND vzemite zjutraj.
- Če boste dobili kemoterapijo, zdravilo EMEND vzemite 1 uro pred začetkom kemoterapije.

Zdravilo EMEND lahko vzamete s hrano ali brez.

Kapsulo pogoltnite celo, z nekaj tekočine.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila EMEND, kot bi smeli

Ne jemljite večjega števila kapsul, kot vam jih je predpisal zdravnik. Če ste vi ali otrok vzeli preveč kapsul, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo EMEND

Če ste vi ali otrok pozabili vzeti odmerek, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo EMEND in se takoj posvetujte z zdravnikom, če vi ali otrok opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, ki so lahko resni in zaradi katerih boste lahko vi oziroma otrok nujno potrebovali zdravljenje:

- koprivnico, izpuščaj, srbenje, težave z dihanjem ali požiranjem (neznana pogostnost, ni je mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov); to so znaki alergijske reakcije.

Ostali neželeni učinki, o katerih so poročali, so navedeni spodaj.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- zaprtje, prebavne motnje,
- glavobol,
- utrujenost,
- izguba apetita,
- kolcanje,
- zvišana vrednost jetrnih encimov v krvi.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) so:

- omotica, zaspanost,
- akne, izpuščaji,
- tesnoba,
- spahovanje, siljenje na bruhanje, bruhanje, zgaga, bolečine v trebuhu, suha usta, vetrovi,
- pogostejše, boleče ali pekoče uriniranje,
- oslabelost, splošno slabo počutje,
- vročinski oblivi/pordelost obraza ali kože,
- hiter ali nepravilen srčni utrip,
- zvišana telesna temperatura s povečanim tveganjem za okužbo, zmanjšanje števila rdečih krvnih celic.

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov) so:

- težave pri razmišljanju, pomanjkanje energije, motnje okušanja,
- občutljivost kože na sonce, prekomerno znojenje, mastna koža, razjede po koži, srbeč izpuščaji, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (redka huda kožna reakcija),
- evforija (občutek pretiranega veselja), zmedenost,
- bakterijska okužba, glivna okužba,
- hudo zaprtje, razjeda na želodcu, vnetje tankega in debelega črevesa, razjede v ustih, napihnjenost,
- pogosto uriniranje, izločanje več urina kot običajno, prisotnost sladkorja ali krvi v urinu,
- nelagodje v prsnem košu, otekanje, sprememba v načinu hoje,
- kašelj, sluz na zadnji steni žrela, draženje žrela, kihanje, vnetje žrela,
- izcedek iz očesa in srbenje,
- zvonjenje v ušesih,
- mišični krči, šibkost mišic,
- prekomerna žeja,
- počasen srčni utrip, srčno in žilno obolenje,
- zmanjšanje števila belih krvnih celic, nizka vrednost natrija v krvi, izguba telesne mase.

Poročanje o neželenih učinkih

Če vi ali otrok opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila EMEND

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Kapsule ne vzemite iz pretisnega omota, dokler je ne nameravate zaužiti.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo EMEND

- Učinkovina je aprepitant. Ena 125 mg trda kapsula vsebuje 125 mg aprepitanta. Ena 80 mg trda kapsula vsebuje 80 mg aprepitanta.
- Druge sestavine zdravila so saharoza, mikrokristalna celuloza (E 460), hidroksipropilceluloza (E 463), natrijev lavrilsulfat, želatina, titanov dioksid (E 171), šelak, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E 172); 125 mg trda kapsula vsebuje še rdeči železov oksid (E 172) in rumeni železov oksid (E 172).

Izgled zdravila EMEND in vsebina pakiranja

125 mg trda kapsula je neprozorna; telo je bele barve, pokrovček rožnate barve; na sredini ima odtisnjeni črni oznaki "462" in "125 mg".

80 mg trda kapsula je neprozorna; telo je bele barve, pokrovček je bele barve; na sredini ima odtisnjeni črni oznaki "461" in "80 mg".

EMEND 125 mg in 80 mg trde kapsule so na voljo v naslednjih pakiranjih:

- ena 80 mg kapsula v aluminijastem pretisnem omotu;
- dve 80 mg kapsuli v pakiranju za 2 dnevno zdravljenje;
- 5 aluminijastih pretisnih omotov, ki vsebujejo po eno 80 mg kapsulo;
- ena 125 mg kapsula v aluminijastem pretisnem omotu;
- 5 aluminijastih pretisnih omotov, ki vsebujejo po eno 125 mg kapsulo;
- v pakiranju za 3-dnevno zdravljenje, ki vsebuje eno 125 mg kapsulo in dve 80 mg kapsuli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

EMEND 125 mg prašek za peroralno suspenzijo aprepitant

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke! To navodilo je napisano za starše ali negovalce, ki bodo zdravilo dajali otroku – navodilo natančno preberite!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano za otroka osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo podobne znake bolezni.
- Če se otroku pojavi kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo EMEND in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dali zdravilo EMEND
3. Kako dajati zdravilo EMEND
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EMEND
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo EMEND in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo EMEND vsebuje učinkovino aprepitant. To zdravilo spada v skupino zdravil imenovanih "antagonisti receptorjev za nevrokinin 1 (NK₁)".

V možganih je določeno področje, ki nadzira navzejo (siljenje na bruhanje) in bruhanje. Zdravilo EMEND deluje tako, da blokira signale v to področje, s čimer se zmanjšata navzea in bruhanje. Prašek za peroralno suspenzijo se uporablja pri otrocih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 let, v kombinaciji z drugimi zdravili za preprečevanje navzeje (siljenja na bruhanje) in bruhanja zaradi zdravil proti raku (kemoterapije), ki so močni ali zmerni sprožilniki siljenja na bruhanje in bruhanja (takšni so na primer cisplatin, ciklofosfamid, doksorubicin ali epirubicin).

2. Kaj morate vedeti, preden boste dali zdravilo EMEND

Ne dajajte zdravila EMEND

- če je otrok alergičen na aprepitant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če otrok uporablja zdravila, ki vsebujejo pimozid (za težave z duševnim zdravjem).
- če otrok uporablja terfenadin ali astemizol (za seneni nahod in druge alergije).
- če otrok uporablja cisaprid – (za zdravljenje prebavnih težav).

Otroku ne dajte tega zdravila, če kaj od naštetega velja zanj, otrokovemu zdravniku pa morate povedati, če otrok uporablja katero od zgoraj naštetih zdravil. Otrokovo zdravljenje bo namreč treba pred začetkom uporabe tega zdravila prilagoditi. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden otroku daste to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom dajanja tega zdravila otroku se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Težave z jetri

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom EMEND morate otrokovemu zdravniku povedati, če ima otrok težave z jetri, ker imajo jetra pomembno vlogo pri razgradnji tega zdravila v telesu. Zdravnik bo med zdravljenjem morda moral kontrolirati stanje otrokovih jeter.

Otroci in mladostniki

Zdravila EMEND prašek za peroralno suspenzijo ne dajajte otrokom, mlajšim od 6 mesecev ali s telesno maso manj kot 6 kg, in prav tako ne mladostnikom, starim od 12 do 18 let, ker prašek za peroralno suspenzijo pri tej populaciji ni bil raziskan.

Druga zdravila in zdravilo EMEND

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo EMEND namreč lahko vpliva na delovanje drugih zdravil tako med zdravljenjem z zdravilom EMEND kot po njem. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila EMEND.

Otroku ne smete dati zdravila EMEND, zdravniku ali farmacevtu pa morate povedati, če otrok prejema katero od naslednjih zdravil (glejte tudi "Ne dajajte zdravila EMEND"). Otrokovo zdravljenje bo namreč treba pred začetkom uporabe zdravila EMEND prilagoditi:

- pimozid – za težave z duševnim zdravjem,
- terfenadin in astemizol – za seneni nahod in druge alergije,
- cisaprid – za zdravljenje prebavnih težav.

Če kaj od naštetega velja za otroka, mu ne smete dati tega zdravila in morate obvestiti zdravnika ali farmacevta.

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če otrok jemlje katero od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vplivajo na imunski sistem – na primer ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus,
- alfentanil, fentanil – za zdravljenje bolečin,
- kinidin – za zdravljenje nerednega bitja srca,
- zdravila za zdravljenje raka – na primer irinotekan, etopozid, vinorelbin, ifosfamid,
- zdravila, ki vsebujejo derivate ergot alkaloidov, na primer ergotamin in diergotamin – za zdravljenje migrene,
- zdravila za redčenje krvi – na primer varfarin, acenokumarol. Otrok bo med zdravljenjem z zdravilom EMEND morda potreboval preiskave krvi.
- antibiotike za zdravljenje okužb – na primer rifampicin, klaritromicin, telitromicin,
- fenitoin – za zdravljenje epileptičnih krčev (napadov),
- karbamazepin – za zdravljenje depresije in epilepsije,
- midazolam, triazolam, fenobarbital – za pomirjanje in lažje spanje,
- šentjanževko – rastlinski pripravek za zdravljenje depresije,
- zaviralce proteaz – za zdravljenje okužbe s HIV,
- ketokonazol - razen šampona (za zdravljenje Cushingovega sindroma – če v telesu nastaja preveč kortizola),
- protiglivna zdravila, na primer itrakonazol, vorikonazol, posakonazol,
- nefazodon – za zdravljenje depresije,
- kortikosteroide – na primer deksametazon in metilprednizolon,
- zdravila proti tesnobi na primer alprazolam,
- tolbutamid – za zdravljenje sladkorne bolezni,
- kontracepcijska sredstva, vključno s tabletami, obliži, vsadki in nekaterimi materničnimi vložki (IUD), ki sproščajo hormone. Možno je, da ta sredstva med jemanjem tega zdravila ne delujejo ustrezno. Morda boste morali med zdravljenjem s tem zdravilom in še do 2 meseca po koncu zdravljenja uporabljati drugo ali dodatno nehormonsko obliko kontracepcije.

Če kar koli od naštetega velja za otroka (ali če ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden daste to zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Tega zdravila se ne sme uporabljati med nosečnostjo in obdobjem dojenja, razen če je izrecno potrebno.

Zdravnika prosite za nasvet v zvezi z nosečnostjo, dojenjem in kontracepcijo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Upoštevati je treba, da lahko nekateri ljudje po zaužitju zdravila EMEND postanejo omotični in zaspani. Če je otrok omotičen ali zaspan, se ne sme voziti s kolesom ali uporabljati orodij ali strojev.

Zdravilo EMEND vsebuje saharozo in laktozo

Prašek za peroralno suspenzijo vsebuje saharozo in laktozo. Če vam je zdravnik povedal, da otrok ne prenaša nekaterih sladkorjev, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete otroku dajati to zdravilo.

Zdravilo EMEND vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečko, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako dajati zdravilo EMEND

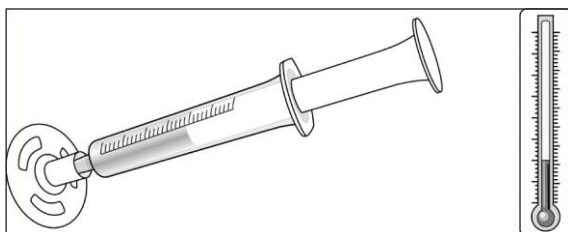
Zdravstveno osebje: Glejte navodila za pripravo peroralne suspenzije za zdravstveno osebje na koncu tega Navodila za uporabo. Tam je navedeno, kako pripraviti odmerek zdravila EMEND v obliki peroralne suspenzije.

Starši in skrbniki: Pri dajanju tega zdravila otroku natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zelo pomembno je, da se to zdravilo daje natančno po navodilih spodaj.

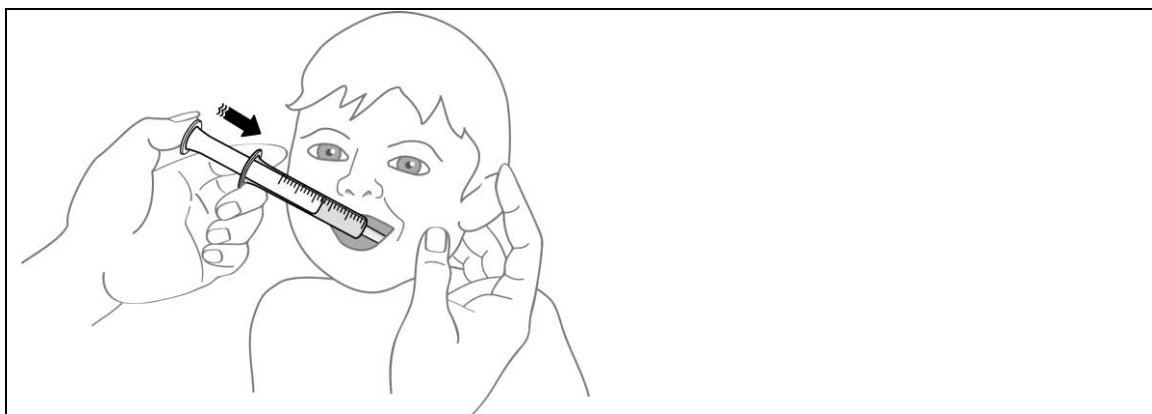
Za vsak odmerek zdravila EMEND boste dobili napolnjen odmernik, ki vsebuje predpisani odmerek za otroka.

Dokler ne date zdravila otroku, hranite odmernik v hladilniku (med 2 °C in 8 °C).



Ko dobite zdravilo od zdravstvenega delavca, ga uporabite v 2 dneh.

Zdravilo se lahko hrani na sobni temperaturi (do 30 °C) do 3 ure pred uporabo.



Barva zdravila v odmerniku je lahko različen odtenek rožnate (svetlo do temno rožnat). To je normalno in zdravilo se lahko uporabi.

- Zaporko odstranite z odmernika.
- Konico odmernika dajte otroku v usta in jo usmerite v notranjo stran otrokovega lica, na desni ali levi strani.
- Počasi potisnite bat do konca da date vso zdravilo iz odmernika.

Če otrok ne more zaužiti celotnega odmerka, se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Ko ste končali, zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Koliko zdravila morate dati

- Zdravnik bo določil pravi odmerek praška za peroralno suspenzijo na podlagi otrokove telesne mase.
- Ne spreminjajte odmerka in ne prenehajte zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Kdaj dajati zdravilo

1. dan:

- Zdravilo dajte otroku eno uro pred začetkom kemoterapije.

2. in 3. dan:

- Če otrok ne bo dobil kemoterapije, mu zdravilo dajte zjutraj.
- Če bo otrok dobil kemoterapijo, mu dajte zdravilo eno uro pred začetkom kemoterapije.

Zdravilo EMEND se lahko daje s hrano ali brez hrane.

To zdravilo dajte vedno skupaj z drugimi zdravili za preprečevanje navzeje (siljenja na bruhanje) in bruhanja. Po zdravljenju z zdravilom EMEND lahko zdravnik otroku naroči, naj nadaljuje z jemanjem drugih zdravil za preprečevanje siljenja na bruhanje in bruhanja, med katerimi so lahko:

- kortikosteroid – na primer deksametazon in
- antagonist 5-HT₃ – na primer ondansetron

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste dali večji odmerek zdravila EMEND, kot bi smeli

Otroku ne smete dati več zdravila, kot je naročil zdravnik. Če ste otroku dali več zdravila, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili dati zdravilo EMEND

Če otrok ni dobil enega odmerka tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Prenehajte dajati zdravilo EMEND in takoj obiščite zdravnika, če vi ali vaš otrok opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov – otrok bo morda potreboval nujno zdravljenje:

- alergijsko reakcijo – med znaki so lahko koprivnica, izpuščaj, srbenje, težave z dihanjem ali požiranjem (ni znano, kako pogosto se to zgodi).

Nehajte dajati to zdravilo in takoj obiščite zdravnika, če opazite katerega od zgoraj naštetih resnih neželenih učinkov.

Drugi neželeni učinki

Zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati, če vi ali otrok opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov

- zaprtje ali prebavne motnje,
- glavobol,
- utrujenost,
- izguba apetita,
- kolcanje,
- zvišana vrednost jetrnih encimov v krvi (pokaže se na preiskavah krvi).

Občasni: pojavijo se lahko pri do 1 od 100 bolnikov

- omotica ali zaspanost,
- akne, izpuščaj,
- občutek tesnobe,
- spahovanje, siljenje na bruhanje, bruhanje, zgaga, bolečine v trebuhu, suha usta, vetrovi,
- bolečina ali pekoč občutek pri uriniranju,
- občutek šibkosti, splošno slabo počutje,
- vročinski oblivi/pordelost obraza ali kože,
- hiter ali nepravilen srčni utrip,
- zvišana telesna temperatura s povečanim tveganjem za okužbo, nizko število rdečih krvnih celic (pokaže se na preiskavah krvi).

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- težave pri razmišljanju, pomanjkanje energije, spremembe okusa,
- občutljivost kože na sonce, prekomerno znojenje, mastna koža, razjede na koži, srbeč izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom ali toksična epidermalna nekroliza (redke, hude kožne reakcije),
- evforija (občutek pretiranega veselja), občutek zmedenosti,
- bakterijska okužba, glivna okužba,
- hudo zaprtje, razjeda na želodcu, vnetje tankega in debelega črevesa, razjede v ustih, napihnjenost,
- pogostejše uriniranje ali izločanje več urina kot običajno, sladkor ali kri v urinu,
- nelagodje v prsnem košu, otekanje, sprememba v načinu hoje,
- kašelj, sluz na zadnji steni žrela, draženje žrela, kihanje, vnetje žrela,
- izcedek iz očesa in srbenje,
- zvonjenje v ušesih,
- mišični krči, šibkost mišic,
- občutek hude žeje,
- počasno bitje srca, srčno in žilno obolenje,
- nizko število belih krvnih celic, nizka vrednost natrija v krvi, izguba telesne mase.

Poročanje o neželenih učinkih

Če se otroku pojavi kateri koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila EMEND

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Pred pripravo:

Zdravilo Emend bo praviloma shranjevalo zdravstveno osebje. Pogoji shranjevanja, če bi jih potrebovali, so naslednji:

Tega zdravila otroku ne smete dati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vrečki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Po pripravi:

Peroralno suspenzijo se lahko hrani na sobni temperaturi (do 30 °C) do 3 ure pred uporabo. Shranjuje se lahko tudi v hladilniku (med 2 °C in 8 °C) do 72 ur.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo EMEND

- Učinkovina je aprepitant. Ena vrečka vsebuje 125 mg aprepitanta. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml peroralne suspenzije 25 mg aprepitanta.
- Druge sestavine zdravila so hidroksipropilceluloza (E 463), natrijev lavrilsulfat, saharoza in laktoza (glejte poglavje 2, "Zdravilo EMEND vsebuje saharozo in laktozo"), rdeči železov oksid (E 172) in natrijev stearilfumarat.

Izgled zdravila EMEND in vsebina pakiranja

Prašek za peroralno suspenzijo je rožnat do svetlorožnat prašek v vrečki za enkratno uporabo.

Škatla za enkratno uporabo

Ena škatla vsebuje eno vrečko, en 1-ml in en 5-ml odmernik (iz polipropilena in s silikonskim obročkom), eno zaporko in eno čašo za mešanje (iz polipropilena).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 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.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

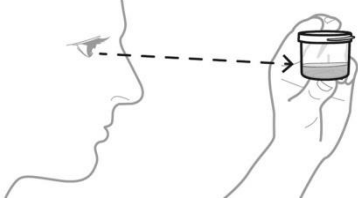
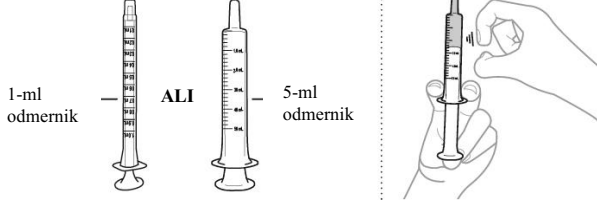
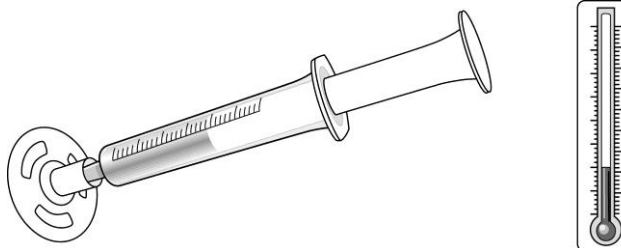
Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pripravo peroralne suspenzije za zdravstveno osebje

<p>Vsako pakiranje zdravila EMEND vsebuje vrečko s praškom za peroralno suspenzijo, 1-ml in 5-ml odmernik, eno zaporko in eno čašo za mešanje.</p>	<p>čša za mešanje 5-ml odmernik 1-ml odmernik vrečka z zdravilom EMEND Navodilo za uporabo zaporka</p>
<p>1. V čašo za mešanje dodajte pitno vodo sobne temperature.</p>	
<p>2. 5-ml odmernik napolnite s 4,6 ml vode iz čaše za mešanje. Prepričajte se, da v odmerniku ni zraka (če je zrak prisoten, ga odstranite).</p>	<p>4,6 ml</p>
<p>3. Vso vodo, ki je preostala v čaši za mešanje, zavrzite.</p>	
<p>4. 4,6 ml vode iz odmernika dajte nazaj v čašo za mešanje.</p>	
<p>5. Ena vrečka zdravila EMEND za peroralno suspenzijo vsebuje 125 mg aprepitanta, ki ga je potrebno suspendirati v 4,6 ml vode, da je končna koncentracija 25 mg/ml. Vrečko zdravila EMEND prašek za peroralno suspenzijo držite pokonci in vsebino pretresite na dno, preden jo odprete.</p> <p>6. Vso vsebino iz vrečke stresite v čašo za mešanje, v kateri je 4,6 ml vode, in čašo zaprite s pokrovčkom.</p>	<p>zareza za pretrganje</p>
<p>7. EMEND suspenzijo nežno premešajte s tem, da jo 20-krat nežno zavrtite, nato čašo za mešanje nežno 5-krat obrnite. Da preprečite penjenje, ne stresajte čaše za mešanje. Mešanica bo motna in rožnata do svetlorožnata.</p>	<p>x 20 x 5</p>

<p>8. Preverite mešanico zdravila EMEND glede prisotnosti grudic ali pene:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Če so prisotne grudice, ponavljajte 7. korak toliko časa, da grudic ne bo več. - Če je prisotna pena, počakajte, da pena izgine, preden nadaljujete z 9. korakom. 			
<p>9. Odmernik napolnite s predpisanim odmerkom iz čaše za mešanje glede na spodnjo preglednico.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Odmernik izberite glede na velikost odmerka: <ul style="list-style-type: none"> - Če je odmerek 1 ml ali manjši, uporabite 1-ml odmernik. - Če je odmerek večji od 1 ml, uporabite 5-ml odmernik. - Običajno je, da nekaj zdravila ostane v čaši. <p>Prepričajte se, da v odmerniku ni zraka (če je zrak prisoten, ga odstranite).</p> <p>Prepričajte se, da odmernik vsebuje predpisani odmerek.</p>			
<p>EMEND peroralna suspenzija 25 mg/ml</p>	<p>1. dan 3 mg/kg peroralno največji odmerek 125 mg</p>	<p>2. dan 2 mg/kg peroralno največji odmerek 80 mg</p>	<p>3. dan 2 mg/kg peroralno največji odmerek 80 mg</p>
<p>10. Zaporko namestite na odmernik, da se zaskoči.</p> <p>11. Če se odmerka ne uporabi takoj po pripravi, shranjujte napolnjen(e) odmernik(e) v hladilniku med 2 °C in 8 °C do 72 ur pred uporabo. Ko odmerek (odmerke) izdate skrbnikom otroka, jim naročite naj odmernik(e) shranjujejo v hladilniku, dokler niso pripravljene, da odmerek uporabijo.</p> <p>12. Peroralno suspenzijo se lahko hrani na sobni temperaturi (do 30 °C) do 3 ure pred uporabo.</p>			
<p>Zavržite preostalo suspenzijo in odpadni material. Neuporabljeni zdravili ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.</p>			