

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EMEND 125 mg tvrdé tobolky
EMEND 80 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 125mg tobolka obsahuje aprepitantum 125 mg. Jedna 80mg tobolka obsahuje aprepitantum 80 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 125 mg sacharózy (v 125 mg tvrdé tobolce).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 80 mg sacharózy (v 80 mg tvrdé tobolce).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

125mg tobolky jsou matné s bílým tělem a růžovým víčkem; na těle je cirkulárně černým inkoustem vytištěno „462“ a „125 mg“. 80mg tobolky jsou matné s bílým tělem a víčkem; na těle je cikulárně černým inkoustem vytištěno „461“ a „80 mg“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence nauzey a zvracení spojených s vysoce a středně silně emetogenní protinádorovou chemoterapií u dospělých a dospívajících od 12 let věku.

EMEND 125 mg/80 mg se podává jako součást kombinované terapie (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

EMEND se podává po dobu 3 dní jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃. Doporučená dávka je 125 mg perorálně jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg perorálně jednou denně 2. a 3. den ráno.

K prevenci nevolnosti a zvracení v souvislosti s emetogenní protinádorovou chemoterapií se u dospělých doporučují následující režimy:

Vysoce emetogenní chemoterapeutický režim

	1. den	2. den	3. den	4. den
EMEND	125 mg perorálně	80 mg perorálně	80 mg perorálně	žádný
Dexamethason	12 mg perorálně	8 mg perorálně	8 mg perorálně	8 mg perorálně

Antagonisté 5-HT ₃	Standardní dávka antagonistů 5-HT ₃ . Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT ₃ viz informace o daném přípravku	žádný	žádný	žádný
-------------------------------	---	-------	-------	-------

Dexamethason se musí podávat 1. den 30 minut před zahájením chemoterapie a 2. až 4. den ráno. Dávka dexamethasonu přispívá k interakcím léčivých látek.

Středně emetogenní chemoterapeutický režim

	1. den	2. den	3. den
EMEND	125 mg perorálně	80 mg perorálně	80 mg perorálně
Dexamethason	12 mg perorálně	žádný	žádný
Antagonisté 5-HT ₃	Standardní dávka antagonistů 5-HT ₃ . Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT ₃ viz informace o daném přípravku	žádný	žádný

Dexamethason se musí podávat 1. den 30 minut před zahájením chemoterapie. Dávka dexamethasonu přispívá k interakcím léčivých látek.

Pediatrická populace

Dospívající (ve věku 12 až 17 let)

Přípravek EMEND se podává 3 dny jako součást režimu, který zahrnuje antagonistu 5-HT₃. Doporučené dávkování tobolek přípravku EMEND je 125 mg perorálně 1. den a 80 mg perorálně 2. a 3. den. Přípravek EMEND se podává perorálně 1 hodinu před chemoterapií 1., 2. a 3. den. Pokud se 2. a 3. den nepodává žádná chemoterapie, má být přípravek EMEND podáván ráno. Ohledně správného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT₃ nahlédněte do jeho souhrnu údajů o přípravku (SPC). Pokud se s přípravkem EMEND podává současně kortikosteroid, jako je dexamethason, má se podat 50 % obvyklé dávky kortikosteroidu (viz body 4.5 a 5.1).

Bezpečnost a účinnost 80mg a 125mg tobolek nebyla u dětí mladších 12 let prokázána. K dispozici nejsou žádné údaje. Viz SPC prášku pro perorální suspenzi pokud jde o vhodné dávkování u kojenců, batolat a dětí ve věku od 6 měsíců do méně než 12 let.

Obecně

Množství údajů o účinnosti při kombinaci s jinými kortikosteroidy a antagonisty 5-HT₃ je omezeno. Další informace o současném podávání s kortikosteroidy jsou uvedeny viz bod 4.5. U současně podávaných léčivých přípravků obsahujících antagonistu 5-HT₃ nahlédněte do jejich SPC.

Zvláštní populace

Starší osoby (≥ 65 let)

U starších osob není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Pohlaví

S ohledem na pohlaví není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění podstupujících hemodialýzu není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Pokud se týče pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, je k dispozici pouze omezené množství dat a nejsou dostupné žádné údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Těmto pacientům se aprepitant musí podávat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Tvrdou tobolku je nutno polknout vcelku.

Přípravek EMEND lze užívat bez ohledu na jídlo.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater

Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater existuje pouze omezené množství dat a žádné údaje nejsou k dispozici pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů je nutno přípravek EMEND používat s opatrností (viz bod 5.2).

Interakce na CYP3A4

EMEND je nutno podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se primárně metabolizují cestou CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, deriváty námelových alkaloidů, fentanyl a chinidin (viz bod 4.5). Navíc je nutno k podávání současně s irinotekanem přistupovat s obzvláštní opatrností, protože uvedená kombinace by mohla mít za následek zvýšenou toxicitu.

Současné podávání s warfarinem (substrát CYP2C9)

U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno hodnotu mezinárodního normalizovaného poměru (INR) pozorně sledovat během léčby přípravkem EMEND a po dobu 14 dnů po každé 3-denní léčbě přípravkem EMEND (viz bod 4.5).

Současné podávání s hormonální antikoncepcí

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání přípravku EMEND a 28 dní poté snížena. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po poslední dávce přípravku EMEND je třeba používat alternativní nehormonální záložní antikoncepční metody (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Tobolky přípravku EMEND obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy-galaktózy nebo deficitem sacharáza-izomaltázy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aprepitant (125 mg/80 mg) je substrát, středně silný inhibitor a induktor CYP3A4. Aprepitant je také induktor CYP2C9. Během léčby přípravkem EMEND je inhibován CYP3A4. Po ukončení léčby přípravkem EMEND dochází k přechodné mírné indukci CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidace. Nezdá se, že by aprepitant interagoval s P glykoproteinovým transportérem, jak naznačuje nepřítomnost interakce aprepitantu s digoxinem.

Účinek aprepitantu na farmakokinetiku dalších léčivých látek

Inhibice CYP3A4

Jako středně silný inhibitor CYP3A4 může aprepitant (125 mg/80 mg) zvýšit plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých látek, které se metabolizují cestou CYP3A4. Celková expozice perorálně podávaným substrátům CYP3A4 se může zvýšit přibližně 3krát během 3denní léčby přípravkem EMEND; předpokládá se, že účinek aprepitantu na plazmatické koncentrace intravenózně podávaných substrátů CYP3A4 bude menší. Přípravek EMEND se nesmí podávat současně s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem (viz bod 4.3). Inhibice CYP3A4 aprepitantem by mohla mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace uvedených léčivých látek, což může vyvolat závažné nebo život ohrožující reakce. Při současném podávání přípravku EMEND a perorálně podávaných léčivých látek, které jsou metabolizovány převážně prostřednictvím CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin, se doporučuje opatrnost (viz bod 4.4).

Kortikosteroidy

Dexamethason: Obvyklou dávku perorálně podaného dexamethasonu je nutno při současném podávání s přípravkem EMEND v režimu 125 mg/80 mg snížit přibližně o 50 %. Dávka dexamethasonu v klinických studiích nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií (CINV) byla vybrána s ohledem na interakce léčivých látek (viz bod 4.2). Pokud se EMEND podával v léčebném režimu v dávce 125 mg spolu s dexamethasonem 20 mg perorálně první den, a poté v dávce 80 mg/den spolu s dexamethasonem 8 mg perorálně druhý až pátý den, došlo první a pátý den k 2,2-násobnému zvýšení hodnoty AUC dexamethasonu, který je substrátem CYP3A4.

Methylprednisolon: Při současném podávání s přípravkem EMEND v režimu 125 mg/80 mg je třeba obvyklou dávku intravenózně aplikovaného methylprednisolonu snížit přibližně o 25 %, a obvyklou dávku perorálně podávaného methylprednisolonu přibližně o 50 %. Pokud se EMEND podával v léčebném režimu v dávce 125 mg první den a 80 mg/den 2. a 3. den, zvýšil hodnotu AUC methylprednisolonu, který je substrátem CYP3A4, 1. den 1,3krát a 3. den 2,5krát v případě, že se methylprednisolon podával současně intravenózně v dávce 125 mg první den a perorálně v dávce 40 mg 2. a 3. den.

V kontinuální léčbě methylprednisolonem se může hodnota AUC methylprednisolonu koncem 2-týdenního období po zahájení podávání přípravku EMEND snížit v důsledku indukčního účinku aprepitantu na CYP3A4. Lze očekávat, že tento účinek bude u perorálně podávaného methylprednisolonu výraznější.

Chemoterapeutické léčivé přípravky

Ve farmakokinetických studiích neměl EMEND při podávání v režimu 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den, vliv na farmakokinetiku docetaxelu podaného intravenózně 1. den nebo vinorelbinu podaného intravenózně 1. nebo 8. den. Protože účinek přípravku EMEND na farmakokinetiku perorálně podávaných substrátů CYP3A4 je větší než účinek přípravku EMEND na farmakokinetiku intravenózně podávaných substrátů CYP3A4, nelze vyloučit interakce s perorálně podávanými chemoterapeutickými léčivými přípravky, které se biotransformují převážně nebo částečně cestou CYP3A4 (např. etoposid, vinorelbin). U pacientů dostávajících léčivé přípravky, které se metabolizují především nebo i částečně CYP3A4, se doporučuje opatrnost, přičemž může být vhodné tyto pacienty dodatečně sledovat (viz bod 4.4). Po uvedení na trh byly hlášeny při současném podávání aprepitantu a ifosfamidu případy neurotoxicity, potenciální nežádoucí účinek ifosfamidu.

Imunosupresiva

V průběhu 3denního režimu léčby nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií se předpokládá přechodné střední zvýšení následované mírným poklesem expozice imunosupresivům metabolizovaným prostřednictvím CYP3A4 (např. cyklosporin, takrolimus, everolimus a sirolimus). S ohledem na krátké trvání 3denního režimu a na časově závislé omezené změny expozice se během 3 dnů současného podávání s přípravkem EMEND snížení dávky imunosupresiv nedoporučuje.

Midazolam

Při současném podávání midazolamu nebo jiných benzodiazepinů metabolizovaných cestou CYP3A4 (alprazolam, triazolam) spolu s přípravkem EMEND (125 mg/80 mg) je nutno vzít v úvahu možné účinky zvýšených plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků.

EMEND zvýšil hodnotu AUC midazolamu, který je citlivým substrátem CYP3A4, 2,3krát 1. den a 3,3krát 5. den, pokud byl midazolam podán perorálně v jediné 2mg dávce 1. a 5. den léčebného režimu s přípravkem EMEND v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. až 5. den.

V jiné studii s intravenózní aplikací midazolamu se EMEND podával v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den a midazolam v dávce 2 mg se aplikoval intravenózně před zahájením 3denního léčebného režimu s přípravkem EMEND a 4., 8., a 15. den. EMEND zvýšil hodnotu AUC midazolamu o 25 % 4. den a snížil hodnotu AUC midazolamu o 19 % 8. den a o 4 % 15. den. Tyto účinky nebyly považovány za klinicky významné.

Ve třetí studii s intravenózní a perorální aplikací midazolamu se EMEND podával v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den společně s ondansetronem 32 mg 1. den, dexamethasonem 12 mg 1. den a 8 mg 2. až 4. den. Tato kombinace (tedy EMEND, ondansetron a dexamethason) snížila hodnotu AUC perorálního midazolamu o 16 % 6. den, o 9 % 8. den, o 7 % 15. den a o 17 % 22. den. Tyto účinky nebyly považovány za klinicky významné.

Byla provedena dodatečná studie intravenózního podávání midazolamu a přípravku EMEND. Midazolam v dávce 2 mg byl podán intravenózně 1 hodinu po perorálně podané jedné 125mg dávce přípravku EMEND. Plazmatická hodnota AUC midazolamu se zvýšila 1,5krát. Tento účinek nebyl považován za klinicky významný.

Indukce

Jako mírný induktor CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidace může aprepitant během dvou týdnů po zahájení a léčbě snižovat plazmatické koncentrace substrátů eliminovaných těmito cestami. Tento účinek se může projevit až po skončení třídenní léčby přípravkem EMEND. U substrátů CYP2C9 a CYP3A4 je indukce přechodná s dosažením maxima účinku 3 až 5 dní po skončení třídenní léčebné kúry přípravkem EMEND. Účinek se zachovává po dobu několika dní, poté se zvolna ztrácí a dva týdny po skončení léčby přípravkem EMEND je již klinicky nevýznamný. Mírnou indukci glukuronidace lze pozorovat i při perorálním podávání aprepitantu v dávce 80 mg po dobu 7 dní. Údaje ohledně účinku na CYP2C8 a CYP2C19 nejsou k dispozici. Opatrnost se doporučuje v případech, kdy se v daném období podávají warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin nebo jiné léčivé látky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány CYP2C9.

Warfarin

U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je třeba pozorně sledovat protrombinový čas (INR) během léčby přípravkem EMEND a po dobu 2 týdnů po každé 3denní léčbě přípravkem EMEND z důvodu chemoterapií vyvolané nevolnosti a zvracení (viz bod 4.4). Jestliže se podala jediná 125mg dávka přípravku EMEND 1. den a dávka 80 mg/den 2. a 3. den zdravým jedincům ve stabilizovaném stavu při dlouhodobé léčbě warfarinem, neměl EMEND 3. den žádný účinek na hodnotu plazmatické AUC pro R(+) ani S(-) warfarin, nicméně 5 dní po skončení podávání přípravku EMEND, ale došlo ke 34% snížení dolní hodnoty koncentrace S(-) warfarinu (substrátu CYP2C9) spolu se 14% poklesem hodnoty INR.

Tolbutamid

Pokud se EMEND podával v dávce 125 mg 1. den a v dávce 80 mg/den 2. a 3. den, snížil 4. den hodnotu AUC tolbutamidu (substrátu CYP2C9) o 23 %, 8. den o 28 %, a 15. den o 15 % v případě, že se jediná 500mg dávka tolbutamidu podala perorálně před zahájením 3denní kúry s přípravkem EMEND a pak 4., 8., a 15. den.

Hormonální antikoncepce

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání přípravku EMEND a 28 dní poté snížena. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po poslední dávce přípravku EMEND je třeba používat alternativní nehormonální záložní antikoncepční metody.

V klinické studii byly 1. až 21. den podávány jednorázové dávky perorální antikoncepce obsahující ethinylestradiol a norethisteron spolu s přípravkem EMEND, podávaným v režimu v dávce 125 mg 8. den a 80 mg/den 9. a 10. den s ondansetronem v dávce 32 mg podaným intravenózně 8. den a dexamethasonem v dávce 12 mg podaným perorálně 8. den a dále 8 mg/den 9., 10. a 11. den. V této studii se minimální koncentrace ethinylestradiolu snížily 9. až 21. den až o 64 % a minimální koncentrace norethisteronu až o 60 %.

Antagonisté 5-HT₃

V klinických studiích lékových interakcí nevykazoval aprepitant žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku ondansetronu, granisetronu nebo hydrodolasetronu (aktivní metabolit dolasetronu).

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku aprepitantu

K současnému podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které inhibují aktivitu CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon a inhibitory proteázy), je třeba přistupovat opatrně, protože se předpokládá, že tato kombinace povede k několikanásobnému zvýšení plazmatické koncentrace aprepitantu (viz bod 4.4).

Je nutno se vyvarovat současného podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které silně indukují aktivitu CYP3A4 (např. s rifampicinem, fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem), protože tato kombinace vede ke snížení plazmatických koncentrací aprepitantu, což může vést ke snížení účinnosti přípravku EMEND. Současné podávání přípravku EMEND s bylinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nedoporučuje.

Ketokonazol

Jestliže se podal aprepitant v jediné 125mg dávce 5. den 10denního léčebného režimu se silným inhibitorem ketokonazolem podaným v dávce 400 mg/den, zvýšila se hodnota AUC aprepitantu přibližně 5krát a střední hodnota terminálního poločasu aprepitantu se zvýšila přibližně 3krát.

Rifampicin

Jestliže se podal aprepitant v jediné 375 mg dávce 9. den 14denního léčebného režimu se silným induktorem rifampicinem podaným v dávce 600 mg/den, snížila se hodnota AUC aprepitantu o 91 % a střední hodnota terminálního poločasu aprepitantu se snížila o 68 %.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání přípravku EMEND a 28 dní poté snížena. Během léčby přípravkem EMEND a 2 měsíce po poslední dávce přípravku EMEND je nutno používat alternativní nehormonální záložní antikoncepční metody (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se těhotenství vystavených aprepitantu. Potenciální reprodukční toxicita aprepitantu nebyla zcela stanovena, protože míry expozice vyšší než hodnoty terapeutické expozice u člověka při dávce 125 mg/80 mg nebylo možno ve studiích se zvířaty dosáhnout. Tyto studie nenaznačily žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Možné účinky na reprodukci změn v regulaci neurokininů nejsou známy. Přípravek EMEND by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Aprepitant se vylučuje do mléka kojících potkanů. Není známo, zda se aprepitant vylučuje do lidského mateřského mléka, a proto se kojení během léčby přípravkem EMEND nedoporučuje.

Fertilita

Potenciál aprepitantu navodit účinky na fertilitu nebyl dosud plně popsán, protože expozičních hladin přesahujících terapeutickou expozici u lidí nemohlo být ve studiích na zvířatech dosaženo. Tyto studie fertility neukazují na přímé nebo nepřímé škodlivé účinky ohledně páření, fertility, embryonálního/fetálního vývoje či počtu a motility spermií (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek EMEND může mít mírný vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po užití přípravku EMEND se mohou objevit závratě a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti aprepitantu byl hodnocen přibližně u 6 500 dospělých ve více než 50 studiích a 184 dětí a dospívajících ve 2 kontrolovaných pediatrických klinických studiích.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, uváděnými ve vyšším výskytu u dospělých léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií, u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly: škytavka (4,6 % oproti 2,9 %), zvýšení ALT (2,8 %, oproti 1,1 %), dyspepsie (2,6 %, oproti 2,0 %), zácpa (2,4 %, oproti 2,0 %), bolest hlavy (2,0 %, oproti 1,8 %) a snížení chuti k jídlu (2,0 %, oproti 0,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem uváděným ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byla únava (1,4 %, oproti 0,9 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými s vyšší incidencí u pediatrických pacientů léčených režimem aprepitantu než u kontrolního režimu během léčby emetogenní protinádorovou chemoterapií byla škytavka (3,3 % versus 0,0 %) a zarudnutí (1,1 % versus 0,0 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v souhrnné analýze studií s vysoce emetogenní chemoterapií a středně emetogenní chemoterapií u pacientů léčených režimem s aprepitantem s vyšší incidencí než při standardní terapii dospělých nebo pediatrických pacientů nebo po uvedení přípravku na trh. Kategorie frekvence uvedené v tabulce jsou založeny na studiích u dospělých; pozorované frekvence v pediatrických studiích byly podobné nebo nižší, není-li v tabulce uvedeno. Některé méně časté nežádoucí účinky v dospělé populaci nebyly pozorovány v pediatrických studiích.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	kandidóza, stafylokokové infekce	vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie, anemie	méně časté
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí	není známo
Poruchy metabolismu a výživy	snížení chuti k jídlu	časté
	polydipsie	vzácné
Psychiatrické poruchy	úzkost	méně časté
	dezorientace, euforická nálada	vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	závrať, somnolence	méně časté
	kognitivní poruchy, letargie, poruchy vnímání chutí	vzácné
Poruchy oka	konjunktivitida	vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	vzácné
Srdeční poruchy	palpitace	méně časté
	bradykardie, kardiovaskulární porucha	vzácné
Cévní poruchy	návaly horka/zarudnutí	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	škytavka	časté
	bolest v orofaryngu, kýchání, kašel, postnazální zatékání hlenu (postnasal drip), podráždění hrdla	vzácné
Gastrointestinální poruchy	zácpa, dyspepsie	časté
	řihání, nauzea [†] , zvracení [†] , gastroesofageální refluxní choroba, bolest břicha, sucho v ústech, flatulence	méně časté
	perforace duodenálního vředu, stomatitida, abdominální distenze, tvrdá stolice, neutropenická kolitida	vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka, akné	méně časté
	fotosenzitivní reakce, hyperhidróza, seborea, kožní léze, svědivá vyrážka, Stevens–Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza	vzácné
	svědění, kopřivka	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	svalová slabost, svalové spasmy	vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	dysurie	méně časté
	polakisurie	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	časté
	astenie, celkový pocit nemoci	méně časté
	edém, pocit nepohody na hrudi, poruchy chůze	vzácné
Vyšetření	zvýšení ALT	časté
	zvýšení AST, zvýšení alkalické fosfatázy	méně časté
	pozitivní test na červené krvinky v moči, zvýšení hladiny sodíku v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pokles počtu neutrofilů, přítomnost glukózy v moči, zvýšená tvorba moči	vzácné

[†]Nausea a zvracení byly parametry účinnosti v prvních 5-ti dnech následujících po chemoterapeutické léčbě a byly hlášeny jako nežádoucí příhody pouze poté.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Profily nežádoucích reakcí u dospělých v prodloužených studiích s vysoce nebo středně emetogenní chemoterapií s opakovanými až 6 dalšími cykly chemoterapie byly celkově podobné jako profily pozorované v 1. cyklu.

V další aktivním komparátorem kontrolované klinické studii u 1 169 dospělých pacientů léčených aprepitantem a vysoce emetogenní terapií byl profil nežádoucích účinků obecně podobný profilu, který byl pozorovaný v ostatních studiích s vysoce emetogenní terapií s aprepitantem.

Non-CINV studie

U dospělých pacientů léčených jednou 40mg dávkou aprepitantu pro pooperační nevolnost a zvracení (PONV) byly pozorovány další nežádoucí reakce s větším výskytem než u ondansetronu: bolest horní poloviny břicha, abnormální střevní zvuky, zácpa*, dysartrie, dušnost, hypoestézie, insomnie, mióza, nevolnost, smyslové poruchy, žaludeční dyskomfort, subileus*, snížená ostrost vidění, sípot.

*Hlášeno u pacientů užívajících vyšší dávky aprepitantu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V případě předávkování je nutno EMEND vysadit a zajistit obecnou podpůrnou léčbu a sledování pacienta. Vzhledem k antiemetickému účinku aprepitantu může snaha o vyvolání zvracení pomocí léčivých přípravků selhat.

Aprepitant nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a antinauzeancia, ATC kód: A04AD12

Aprepitant je selektivní antagonist s vysokou afinitou pro receptory neurokininu 1 (NK₁) lidské substance P.

Třídenní režim aprepitantu u dospělých

Ve 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích zahrnujících celkem 1 094 dospělých léčených chemoterapií obsahující cisplatinu ≥ 70 mg/m², byl aprepitant v kombinaci s léčebným režimem ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) srovnáván se standardním režimem (placebo plus ondansetron 32 mg aplikovaný intravenózně 1. den plus dexamethason 20 mg perorálně podaný 1. den a 8 mg perorálně dvakrát denně 2. až 4. den). I když se v klinických hodnoceních používala 32mg intravenózní dávka ondansetronu, nejedná se již o doporučenou dávku. Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT₃ viz informace o daném přípravku.

Účinnost se hodnotila pomocí následujícího souhrnného parametru: úplná odpověď (definovaná jako žádné emetické epizody, bez použití „záchranné“ terapie) primárně v 1. cyklu. Výsledky se hodnotily v každé studii jednotlivě a pak pro tyto 2 studie dohromady.

Přehled hlavních výsledků studií z kombinované analýzy je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1

Procenta dospělých pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií s odpovědí na léčbu podle léčebných skupin a fáze – 1. cyklus

SOUHRNNÝ PARAMETR	Režim s aprepitantem (N = 521) [†] %	Standardní terapie (N = 524) [†] %	Rozdíly*	
			%	(95% CI)
Úplná odpověď (bez zvracení a „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 hodin	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 hodin	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
JEDNOTLIVÁ KRITÉRIA				
Bez zvracení (žádné emetické epizody bez ohledu na použití „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 hodin	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 hodin	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
Bez významné nevolnosti (maximálně VAS <25 mm na stupnici 0-100 mm)				
Celkem (0-120 hodin)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 hodin	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

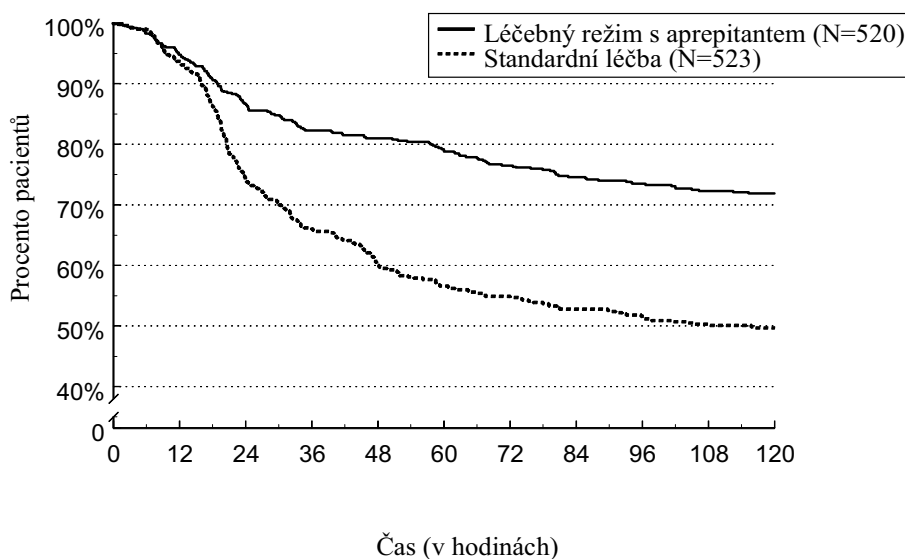
* Intervaly spolehlivosti (CI) byly vypočítány bez korekce pro pohlaví a současnou chemoterapii, které byly zahrnuty do primární analýzy míry pravděpodobnosti a logistických modelů.

[†] Jeden pacient v režimu pouze s aprepitantem měl data v akutní fázi a byl vyřazen z celkové a prodloužené fáze analýzy: jeden pacient pouze ve standardním režimu měl pouze data v prodloužené fázi a byl vyřazen z celkové a akutní fáze analýzy.

Odhad doby první epizody zvracení v kombinované analýze je zobrazen vynesemím hodnot metodou Kaplan-Meiera v grafu 1.

Graf 1

Procento dospělých pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií, u nichž nedošlo k epizodě zvracení – 1. cyklus



Statisticky významné rozdíly v účinnosti byly pozorovány v každé z těchto 2 jednotlivých studií.

Ve těchto stejných 2 klinických studiích pokračovalo 851 dospělých pacientů v prodloužené studii s opakovanými až 5 dalšími cykly chemoterapie. Účinnost režimu s aprepitantem zůstala během všech cyklů zřejmě zachována.

V randomizované, dvojitě zaslepené studii s celkovým počtem 866 dospělých pacientů (864 žen, 2 muži) léčených chemoterapií, která zahrnovala cyklofosfamid 750–1 500 mg/m²; nebo cyklofosfamid 500–1 500 mg/m² a doxorubicin (≤ 60 mg/m²) nebo epirubicin (≤ 100 mg/m²), byl aprepitant v kombinaci s režimem obsahujícím ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) srovnáván se standardní terapií (placebo plus ondansetron 8 mg perorálně (dvakrát 1. den a každých 12 hodin 2. a 3. den) plus dexamethason 20 mg perorálně 1. den).

Účinnost se hodnotila pomocí souhrnného parametru: úplná odpověď (definovaná jako žádné emetické epizody a nepoužití záchranné terapie) primárně během 1. cyklu.

Přehled hlavních výsledků studie je uveden v Tabulce 2.

Tabulka 2
Procenta dospělých pacientů odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze – 1. cyklus středně emetogenní chemoterapie

SOUHRNNÝ PARAMETR	Režim s aprepitantem (N = 433) [†]	Standardní terapie (N = 424)	Rozdíly*	
	%	%	%	(95 % CI)
Úplná odpověď (bez zvracení a „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 hodin	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 hodin	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
JEDNOTLIVÁ KRITÉRIA				
Bez zvracení (žádné emetické epizody bez ohledu na použití „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 hodin	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 hodin	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
Bez významné nevolnosti (maximálně VAS <25 mm na stupnici 0-100 mm)				
Celkem (0-120 hodin)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 hodin	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 hodin	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

* Intervaly spolehlivosti byly vypočítány bez korekce na věkovou kategorii (<55 let, ≥55 let) a skupiny hodnotících lékařů, které byly zahrnuty do primární analýzy míry pravděpodobnosti a logistických modelů.

[†] Jeden pacient v režimu pouze s aprepitantem měl data v akutní fázi a byl vyřazen z celkové a prodloužené fáze analýzy.

Ve stejné klinické studii pokračovalo 744 dospělých pacientů v prodloužené studii s opakovanými až 3 dalšími cykly chemoterapie. Účinnost režimu s aprepitantem zůstala během všech cyklů zřejmě zachována.

Ve druhé multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii s paralelní skupinou byl režim s aprepitantem porovnáván se standardní léčbou u 848 dospělých pacientů (652 žen, 196 mužů), kterým byl podáván chemoterapeutický režim, který zahrnoval jakékoli intravenózní dávky oxaliplatinu, karboplatinu, epirubicinu, idarubicinu, ifosfamidu, irinotekanu, daunorubicinu, doxorubicinu; cyklofosfamid intravenózně (< 1 500 mg/m²) nebo cytarabin intravenózně (>1 g/m²). Pacientům, kterým byl podáván režim s aprepitantem, byla chemoterapie podávána na různé typy nádorů, včetně 52 % s rakovinou prsu, 21 % s gastrointestinálními rakovinami včetně kolorektálního karcinomu, 13 % s rakovinou plic a 6 % s gynekologickými rakovinami. Režim s aprepitantem v kombinaci s režimem ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) byl porovnáván se standardní léčbou

(placebo v kombinaci s ondansetronem 8 mg perorálně (dvakrát 1. den a každých 12 hodin 2. a 3. den) plus dexamethason 20 mg perorálně 1. den).

Účinnost byla založena na vyhodnocení následujících primárních a klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti: žádné zvracení za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii), vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti režimu s aprepitantem při chemoterapii vyvolané nevolnosti a zvracení (CINV) a úplná odpověď (definovaná jako žádné zvracení a žádné použití záchranné léčby) za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii). Navíc byla sledována jako exploratorní cílový parametr účinnosti, „Žádná významná nauzea“ (No Significant Nausea) za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii), jak v akutní, tak i prodloužené fázi formou post-hoc analýzy.

Souhrn klíčových výsledků studie je uveden v Tabulce 3.

Tabulka 3

Procento dospělých pacientů odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze pro studii 2 – cyklus 1 středně emetogenní chemoterapie

	Režim s aprepitantem (N = 425) %	Standardní léčba (N = 406) %	Rozdíly* (95% CI)	
			%	
Úplná odpověď (žádné zvracení a žádná záchranná léčba)				
Celkem (0-120 hodin)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 hodin	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 hodin	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
Žádná emeze (žádné emetické epizody bez ohledu na použití záchranné léčby)				
Celkem (0-120 hodin)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 hodin	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 hodin	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
Žádná významná nauzea (maximální VAS <25 mm na stupnici 0-100 mm)				
Celkem (0-120 hodin)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 hodin	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 hodin	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

*Intervaly spolehlivosti byly vypočteny bez úpravy podle pohlaví a oblasti, které byly zařazeny v primární analýze za použití logistických modelů.

Přínos kombinované terapie s aprepitantem u celé hodnocené populace byl dán zejména výsledky pozorovanými u pacientů se slabou kontrolou při standardním režimu, jako jsou ženy, i když výsledky byly numericky lepší bez ohledu na věk, typ tumoru nebo pohlaví. Úplné odpovědi bylo dosaženo u 209/324 (65 %) v případě režimu s aprepitantem a u 161/320 (50 %) při standardní terapii u žen a u mužů šlo v případě režimu s aprepitantem u 83/101 (82 %) a při standardní terapii u 68/87 (78 %).

Pediatrická populace

V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii, kontrolované aktivním komparátorem, která zahrnovala 302 dětí a dospívajících (ve věku 6 měsíců až 17 let), kterým se podávala středně silně nebo vysoce emetogenní chemoterapie, se režim s aprepitantem porovnával s kontrolním režimem prevence CINV. Účinnost režimu s aprepitantem byla hodnocena při jednom cyklu (cyklus 1). Pacienti měli v následných cyklech (volitelné cykly 2 až 6) možnost dostávat aprepitant v otevřeném uspořádání; v těchto volitelných cyklech však účinnost hodnocena nebyla. Režim s aprepitantem u dospívajících ve věku 12 až 17 let (N = 47) sestával z přípravku EMEND tobolky 125 mg podávaného perorálně 1. den a z 80 mg/den 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Režim s aprepitantem u dětí ve věku 6 měsíců až méně než 12 let (N = 105) sestával z přípravku EMEND

prášek pro perorální suspenzi podávaného v dávce 3,0 mg/kg (do dávky 125 mg) perorálně 1. den a v dávce 2,0 mg/kg (do dávky 80 mg) perorálně 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Kontrolní režim u dospívajících ve věku 12 až 17 let (N = 48) a dětí ve věku 6 měsíců až méně než 2 roky (N = 102) sestával z placeba místo aprepitantu 1., 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Přípravek EMEND nebo placebo a ondansetron se podávaly 1 hodinu, respektive 30 minut před zahájením chemoterapie. Jako součást antiemetického režimu pro pediatrické pacienty byl u obou věkových skupin povolen intravenózní dexamethason, a to podle rozhodnutí lékaře. U pediatrických pacientů léčených aprepitantem bylo požadováno snížení (50%) dávky dexamethasonu. U pediatrických pacientů léčených kontrolním režimem nebylo snížení dávky požadováno. Z pediatrických pacientů používalo v 1. cyklu ve skupině léčené režimem s aprepitantem dexamethason 29 % zúčastněných a ve skupině s kontrolním režimem 28 % zúčastněných.

Antiemetická aktivita přípravku EMEND byla hodnocena během 5denního (120 hodin) období po zahájení chemoterapie 1. den. Primárními kritérii hodnocení byla úplná odpověď v pozdní fázi (25 až 120 hodin po zahájení chemoterapie) v 1. cyklu. Souhrn klíčových výsledků studie je uveden v Tabulce 4.

Tabulka 4

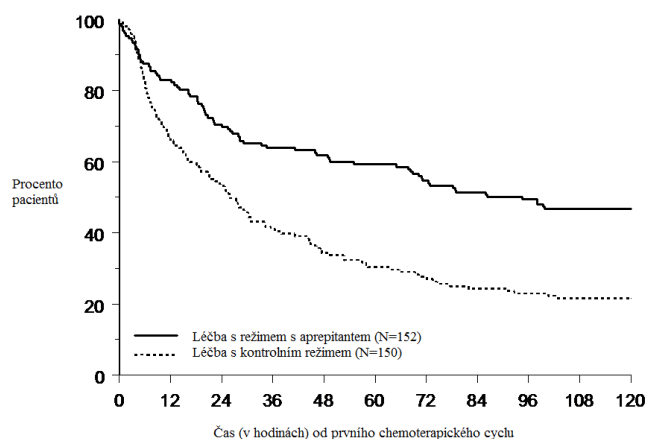
Počet (%) pediatrických pacientů s úplnou odpovědí a bez zvracení podle léčebné skupiny a fáze – 1. cyklus (populace všech zařazených pacientů)

	Režim s aprepitantem n/m (%)	Kontrolní režim n/m (%)
PRIMÁRNÍ KRITÉRIUM HODNOCENÍ		
Úplná odpověď* – pozdní fáze	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
DALŠÍ PŘEDEM DEFINOVANÁ KRITÉRIA HODNOCENÍ		
Úplná odpověď* – akutní fáze	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Úplná odpověď* – úplná fáze	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Bez zvracení [§] – úplná fáze	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Úplná odpověď = žádné zvracení ani říhání nebo zvedání žaludku naprázdno a žádné použití záchranné medikace. [†] p < 0,01 v porovnání s kontrolním režimem. [‡] p < 0,05 v porovnání s kontrolním režimem. [§] Žádné zvracení = žádné zvracení ani říhání nebo zvedání žaludku naprázdno n/m = počet pacientů s požadovanou odpovědí/počet pacientů zařazených v daný okamžik. Akutní fáze: 0 až 24 hodin po zahájení chemoterapie. Pozdní fáze: 25 až 120 hodin po zahájení chemoterapie. Úplná fáze: 0 až 120 hodin po zahájení chemoterapie.		

Odhadovaná doba do prvního zvracení po zahájení léčby chemoterapií byla u režimů s aprepitantem delší (odhadovaný medián času do prvního zvracení byl 94,5 hodiny) v porovnání se skupinou s kontrolním režimem (odhadovaný medián času do prvního zvracení byl 26,0 hodiny), jak je uvedeno Kaplan-Meierovými křivkami na Grafu 2.

Graf 2

Doba do první epizody zvracení od začátku podávání chemoterapie pediatrickým pacientům v celkové fázi 1. cyklu (populace všech zařazených pacientů)



Analýza účinnosti u subpopulací v 1. cyklu prokázala, že režim s aprepitantem poskytoval lepší kontrolu než kontrolní režim, pokud jde o kritérium hodnocení úplná odpověď, a to bez ohledu na věkovou kategorii, pohlaví, podání dexamethasonu k antiemetické profylaxi a emetogenitu chemoterapie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika aprepitantu má nelineární charakter. Clearance i absolutní biologická dostupnost se se zvyšováním dávky snižují.

Absorpce

Střední hodnota biologické dostupnosti perorálně podaného aprepitantu činí 67 % u 80mg tobolky a 59 % u 125mg tobolky. Průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) aprepitantu byly dosaženy přibližně po 4 hodinách (t_{max}). Perorální podání tobolky spolu se standardní snídaní s kalorickou hodnotou přibližně 800 kcal vedlo až k 40% zvýšení hodnoty AUC aprepitantu. Toto zvýšení se nepovažuje za klinicky významné.

Farmakokinetika aprepitantu má nelineární charakter v celém rozsahu klinických dávek. U mladých zdravých dospělých jedinců bylo zvýšení hodnoty $AUC_{0-\infty}$ o 26 % větší, než byla proporcionální dávka mezi jednotlivými 80mg a 125mg dávkami podanými v nasyceném stavu.

Po perorálním podání jedné 125mg dávky přípravku EMEND 1. den a dávky 80 mg jednou denně 2. a 3. den dosáhla hodnota $AUC_{0-24hod.}$ (střední hodnota \pm standardní odchylka) $19,6 \pm 2,5 \mu g \cdot hod/ml$ 1. den a $21,2 \pm 6,3 \mu g \cdot hod/ml$ 3. den. Hodnota C_{max} činila 1. den $1,6 \pm 0,36 \mu g$ a 3. den $1,4 \pm 0,22 \mu g$.

Distribuce

Aprepitant se ve vysoké míře váže na proteiny, se střední hodnotou 97 %. Geometrická střední hodnota zdánlivého distribučního objemu v rovnovážném stavu ($V_{d_{ss}}$) je u člověka přibližně 66 litrů.

Biotransformace

Aprepitant prochází rozsáhlou biotransformací. U zdravých mladých dospělých jedinců vykazuje aprepitant po dobu 72 hodin po jednorázové intravenózní aplikaci 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu, což je prolečivo aprepitantu, v plazmě přibližně 19 % radioaktivity, což ukazuje na značnou přítomnost metabolitů v plazmě. V lidské plazmě bylo zjištěno dvanáct metabolitů aprepitantu. Metabolismus aprepitantu probíhá ve velké míře cestou oxidace v morfolinovém kruhu a jeho postranních řetězcích a výsledné metabolity jsou pouze slabě aktivní. *In vitro* studie s lidskými jaterními mikrozómy ukázaly, že aprepitant se biotransformuje primárně cestou CYP3A4, případně s malým podílem CYP1A2 a CYP2C19.

Eliminace

Aprepitant se nevyklučuje močí v nezměněné podobě. Metabolity se vylučují močí a žlučí ve stolici. Po jednorázově intravenózně aplikované dávce 100 mg [¹⁴C]-fosaprepitantu, což je prolečivo aprepitantu, zdravým jedincům bylo 57 % radioaktivity zjištěno v moči a 45 % ve stolici.

Plazmatická clearance aprepitantu závisí na dávce, se zvyšující se dávkou se snižuje a v rozmezí terapeutických dávek se pohybovala přibližně na hodnotách od 60 do 72 ml/min. Terminální poločas se pohyboval v rozmezí přibližně od 9 do 13 hodin.

Farmakokinetika u speciálních populací

Starší osoby: Po perorálním podání jedné 125mg dávky aprepitantu 1. den a dávky 80 mg jednou denně 2. až 5. den byla hodnota AUC aprepitantu 1. den o 21 % vyšší a 5. den o 36 % vyšší u starších jedinců (≥ 65 let) ve srovnání s mladšími dospělými. Hodnota C_{max} byla u starších ve srovnání s mladšími dospělými 1. den o 10 % vyšší a 5. den o 24 % vyšší. Tyto rozdíly se nepovažovaly za klinicky významné. U starších pacientů není třeba dávku nijak upravovat.

Pohlaví: Po perorálním podání jediné 125mg dávky aprepitantu byla hodnota C_{max} aprepitantu u žen ve srovnání s muži o 16 % vyšší. Poločas aprepitantu je u žen ve srovnání s muži o 25 % nižší a k dosažení t_{max} dochází zhruba ve stejnou dobu. Tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné. Dávku přípravku EMEND není nutno podle pohlaví pacienta nijak upravovat.

Porucha funkce jater: Mírná porucha funkce jater (Childovo-Pughovo hodnocení, třída A) farmakokinetiku aprepitantu v klinicky významné míře neovlivňuje. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není třeba dávkování nijak upravovat. Z dostupných dat nelze činit žádné závěry ohledně vlivu středně těžké poruchy funkce jater (Childovo-Pughovo hodnocení, třída B) na farmakokinetiku aprepitantu. K dispozici nejsou žádné klinické ani farmakokinetické údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo hodnocení, třída C).

Porucha funkce ledvin: Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCl < 30 ml/min) a pacientům s terminálním renálním onemocněním (end stage renal disease, ESRD) s potřebou hemodialýzy byla podána jednorázová 240mg dávka aprepitantu.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se hodnota AUC_{0-∞} celkového aprepitantu (nevázaného i vázaného na proteiny) ve srovnání se zdravými jedinci snížila o 21 % a hodnota C_{max} se snížila o 32 %. U pacientů s ESRD podstupujících hemodialýzu se hodnota AUC_{0-∞} celkového aprepitantu snížila o 42 % a hodnota C_{max} se snížila o 32 %. Vzhledem k mírnému poklesu vazby aprepitantu na proteiny u pacientů s renálním onemocněním nebyla hodnota AUC farmakologicky aktivní části nenavázaného léku u pacientů s poruchou funkce ledvin ve srovnání se zdravými jedinci významně ovlivněna. Hemodialýza prováděná 4 nebo 48 hodin po podání dávky neměla na farmakokinetiku aprepitantu významný účinek; v dialyzátu bylo zjištěno méně než 0,2 % dávky.

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů s ESRD podstupujících hemodialýzu není zapotřebí dávkování přípravku EMEND nijak upravovat.

Pediatriká populace: v rámci 3denního režimu se u většiny pacientů dávkováním aprepitantu v tobolkách (125/80/80 mg) u dospívajících pacientů (ve věku 12 až 17 let) první den dosáhlo AUC_{0-24hod} nad 17 µg•hod/ml s koncentracemi (C_{min}) na konci 2. a 3. dne nad 0,4 µg/ml. Medián maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) byl 1. den přibližně 1,3 µg/ml a tato koncentrace se objevila za přibližně 4 hodiny. V rámci 3denního režimu se u většiny pacientů dávkováním aprepitantu v prášku pro přípravku perorální suspenze (3/2/2 mg/kg) u pacientů ve věku 6 měsíců až méně než 12 let první den dosáhlo AUC_{0-24hod} nad 17 µg•hod/ml s koncentracemi (C_{min}) na konci 2. a 3. dne nad 0,1 µg/ml. Medián maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) byl první den přibližně 1,2 µg/ml a tato koncentrace se objevila za 5 až 7 hodin.

Populační farmakokinetická analýza aprepitantu u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 17 let) naznačuje, že pohlaví a rasa na farmakokinetiku aprepitantu klinicky významný vliv nemají.

Vztah mezi koncentrací a účinkem

Studie využívající pozitronovou emisní tomografii (PET) s použitím vysoce specifického značení receptorů NK₁ u zdravých mladých mužů ukázaly, že aprepitant prostupuje do mozku a obsazuje receptory NK₁ v závislosti na dávce a koncentraci v plazmě. Předpokládá se, že plazmatické koncentrace aprepitantu dosažené při 3-denním léčebném režimu s přípravkem EMEND u dospělých zajišťují více než 95% obsazení receptorů NK₁ v mozku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity po jednorázovém a opakovaném podání přípravku neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Je však nutno mít na paměti, že systémová expozice u hlodavců byla podobná nebo dokonce nižší, než byla terapeutická expozice u člověka při dávce 125 mg/80 mg. I když nebyly v reprodukčních studiích s expozičními hodnotami pro člověka zjištěny žádné nežádoucí účinky, nelze zejména na základě hodnot expozice použitých u zvířat dostatečně posoudit riziko pro člověka.

Ve studii juvenilní toxicity na potkanech, kterým se podával aprepitant od 10. do 63. postnatálního dne, docházelo u samic k časnému vaginálnímu otevírání od dávek 250 mg/kg dvakrát denně a u samců k opožděné prepuciální separaci, a to od dávek 10 mg/kg dvakrát denně. Nebyl zde žádný odstup od klinicky relevantní expozice. Nedošlo k žádným účinkům souvisejícím s léčbou ohledně páření, fertility či embryonálního/fetálního vývoje a nevyskytly se žádné patologické změny reprodukčních orgánů. Ve studii juvenilní toxicity na psech ošetřovaných od 14. do 42. postnatálního dne byla u samců při dávce 6 mg/kg/den pozorována snížená hmotnost varlat a velikost Leydigových buněk a u samic při dávkách od 4 mg/kg/den byla pozorována zvýšená hmotnost dělohy, hypertrofie dělohy a krčku a otok vaginálních tkání. Nebyl zde žádný odstup od klinicky relevantní expozice aprepitantu. Při krátkodobé léčbě podle doporučeného dávkovacího režimu se klinická relevance těchto zjištění nepovažuje za pravděpodobnou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Sacharóza
Mikrokryсталická celulóza (E 460)
Hyprolóza (E 463)
Natrium-lauryl-sulfát

Obal tobolky (125 mg)

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Obal tobolky (80 mg)

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)

Inkoust na potisk

Šelak
Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Na trhu jsou dostupné různé velikosti balení obsahující rozdílné síly.

Hliníkový blistr obsahující jednu 80mg tobolku.

Hliníkový blistr obsahující dvě 80mg tobolky.

5 hliníkových blistrů, každý obsahující jednu 80mg tobolku.

Hliníkový blistr obsahující jednu 125mg tobolku.

5 hliníkových blistrů, každý obsahující jednu 125mg tobolku.

Hliníkový blistr obsahující jednu 125mg tobolku a dvě 80mg tobolky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky pro likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. listopadu 2003

Datum prodloužení registrace: 22. září 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EMEND 125 mg prášek pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček obsahuje aprepitantum 125 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml perorální suspenze aprepitantum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje přibližně 125 mg sacharózy a 468,7 mg laktózy (bezvodé).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro perorální suspenzi.

Růžový až světle růžový prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence nauzey a zvracení spojených s vysoce a středně silně emetogenní protinádorovou chemoterapií u dětí, batolat a kojenců ve věku 6 měsíců až méně než 12 let.

EMEND prášek pro perorální suspenzi se podává jako součást kombinované terapie (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravu perorální suspenze a odměření dávky mají provádět pouze zdravotničtí pracovníci.

Dávkování

Pediatrická populace

Kojenci, batolata a děti (ve věku 6 měsíců až méně než 12 let s hmotností od 6 kg)

Přípravek EMEND se podává po dobu 3 dní jako součást léčebného režimu, který zahrnuje antagonistu 5-HT₃. Doporučená dávka přípravku EMEND prášek pro perorální suspenzi je založena na hmotnosti, jak je specifikováno v tabulce níže. Přípravek EMEND se podává perorálně 1 hodinu před chemoterapií 1., 2. a 3. den. Pokud se 2. a 3. den nepodává žádná chemoterapie, má být přípravek EMEND podáván ráno. Ohledně správného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT₃ nahlédněte do jeho souhrnu údajů o přípravku (SPC). Pokud se s přípravkem EMEND podává kortikosteroid, jako je dexamethason, musí se podat 50 % obvyklé dávky kortikosteroidu (viz body 4.5 a 5.1).

Doporučená dávka přípravku EMEND perorální suspenze u pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až méně než 12 let

	1 Den	2 Den	3 Den
EMEND perorální suspenze 25 mg/ml	3 mg/kg perorálně Maximální dávka 125 mg	2 mg/kg perorálně Maximální dávka 80 mg	2 mg/kg perorálně Maximální dávka 80 mg

Účinnost 125mg prášku pro perorální suspenzi nebyla u dospívajících ve věku 12 let a starších stanovena. Pro dospívající ve věku 12 až 17 let je k dispozici přípravek EMEND ve formě tobolek obsahujících 80 nebo 125 mg aprepitantu.

Bezpečnost a účinnost přípravku EMEND prášek pro perorální suspenzi u kojenců mladších 6 měsíců nebo s hmotností menší než 6 kg nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Obecně

Údaje o účinnosti při kombinaci s kortikosteroidy a antagonisty 5-HT₃ jsou omezené. Další informace o současném podávání s kortikosteroidy jsou uvedeny viz bod 4.5. U současně podávaných léčivých přípravků, antagonistů 5-HT₃ nahlédněte do jejich SPC.

Zvláštní populace

Pohlaví

S ohledem na pohlaví není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění podstupujících hemodialýzu není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Pokud se týče pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, je k dispozici pouze omezené množství dat a nejsou dostupné žádné údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Těmto pacientům se aprepitant musí podávat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Perorální suspenzi je možno užívat bez ohledu na jídlo..

Podrobnosti o přípravě a podávání suspenze, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater

Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater existuje pouze omezené množství dat a žádné údaje nejsou k dispozici pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů je nutno přípravek EMEND používat s opatrností (viz bod 5.2).

Interakce na CYP3A4

EMEND je nutno podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se primárně metabolizují cestou CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je

cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, deriváty námelových alkaloidů, fentanyl a chinidin (viz bod 4.5). Navíc je nutno k podávání současně s irinotekanem přistupovat s obzvláštní opatrností, protože uvedená kombinace by mohla mít za následek zvýšenou toxicitu.

Současné podávání s warfarinem (substrát CYP2C9)

U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno hodnotu mezinárodního normalizovaného poměru (INR) pozorně sledovat během léčby přípravkem EMEND a po dobu 14 dnů po každé 3-denní léčbě přípravkem EMEND (viz bod 4.5).

Současné podávání s hormonální antikoncepcí

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání přípravku EMEND a 28 dní poté snížena. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po poslední dávce přípravku EMEND je třeba používat alternativní nehormonální záložní antikoncepční metody (viz bod 4.5).

Pomocné látky

Přípravek EMEND prášek pro perorální suspenzi obsahuje sacharózu a laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy nebo galaktózy, malabsorpcí glukózy-galaktózy, úplným deficitem laktázy nebo deficitem sacharáza-izomaltázy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aprepitant (125 mg/80 mg) je substrát, středně silný inhibitor a induktor CYP3A4. Aprepitant je také induktor CYP2C9. Během léčby přípravkem EMEND je inhibován CYP3A4. Po ukončení léčby přípravkem EMEND dochází k přechodné mírné indukci CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidace. Nezdá se, že by aprepitant interagoval s P glykoproteinovým transportérem, jak naznačuje nepřítomnost interakce aprepitantu s digoxinem.

Účinek aprepitantu na farmakokinetiku dalších léčivých látek

Inhibice CYP3A4

Jako středně silný inhibitor CYP3A4 může aprepitant (125 mg/80 mg) zvýšit plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých látek, které se metabolizují cestou CYP3A4. Celková expozice perorálně podávaným substrátům CYP3A4 se může zvýšit přibližně 3krát během 3denní léčby přípravkem EMEND; předpokládá se, že účinek aprepitantu na plazmatické koncentrace intravenózně podávaných substrátů CYP3A4 bude menší. Přípravek EMEND se nesmí podávat současně s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem (viz bod 4.3). Inhibice CYP3A4 aprepitantem by mohla mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace uvedených léčivých látek, což může vyvolat závažné nebo život ohrožující reakce. Při současném podávání přípravku EMEND a perorálně podávaných léčivých látek, které jsou metabolizovány převážně prostřednictvím CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin, se doporučuje opatrnost (viz bod 4.4).

Kortikosteroidy

Dexamethason: Obvyklou dávku perorálně podaného dexamethasonu je nutno při současném podávání s přípravkem EMEND v režimu 125 mg/80 mg snížit přibližně o 50 %. Dávka dexamethasonu v klinických studiích nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií (CINV) byla vybrána s ohledem na interakce léčivých látek (viz bod 4.2). Pokud se EMEND podával v léčebném režimu v dávce 125 mg spolu s dexamethasonem 20 mg perorálně první den, a poté v dávce 80 mg/den spolu s dexamethasonem 8 mg perorálně druhý až pátý den, došlo první a pátý den k 2,2násobnému zvýšení hodnoty AUC dexamethasonu, který je substrátem CYP3A4.

Methylprednisolon: Při současném podávání s přípravkem EMEND v režimu 125 mg/80 mg je třeba obvyklou dávku intravenózně aplikovaného methylprednisolonu snížit přibližně o 25 %, a obvyklou dávku perorálně podávaného methylprednisolonu přibližně o 50 %. Pokud se EMEND podával

v léčebném režimu v dávce 125 mg první den a 80 mg/den 2. a 3. den, zvýšil hodnotu AUC methylprednisolonu, který je substrátem CYP3A4, 1. den 1,3krát a 3. den 2,5krát v případě, že se methylprednisolon podával současně intravenózně v dávce 125 mg 1. den a perorálně v dávce 40 mg 2. a 3. den.

V průběhu kontinuální léčby methylprednisolonem se může hodnota AUC methylprednisolonu koncem 2týdenního období po zahájení podávání přípravku EMEND snížit v důsledku indukčního účinku aprepitantu na CYP3A4. Lze očekávat, že tento účinek bude u perorálně podávaného methylprednisolonu výraznější.

Chemoterapeutické léčivé přípravky

Ve farmakokinetických studiích neměl EMEND při podávání v režimu 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den vliv na farmakokinetiku docetaxelu podaného intravenózně 1. den nebo vinorelbinu podaného intravenózně 1. nebo 8. den. Protože účinek přípravku EMEND na farmakokinetiku perorálně podávaných substrátů CYP3A4 je větší než účinek přípravku EMEND na farmakokinetiku intravenózně podávaných substrátů CYP3A4, nelze vyloučit interakce s perorálně podávanými chemoterapeutickými léčivými přípravky, které se biotransformují převážně nebo částečně cestou CYP3A4 (např. etoposid, vinorelbin). U pacientů dostávajících léčivé přípravky, které se metabolizují především nebo částečně CYP3A4, se doporučuje opatrnost, přičemž může být vhodné tyto pacienty dodatečně sledovat (viz bod 4.4). Po uvedení na trh byly hlášeny při současném podávání aprepitantu a ifosfamidu případy neurotoxicity, což je potenciální nežádoucí účinek ifosfamidu.

Imunosupresiva

V průběhu 3denního režimu léčby nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií se předpokládá přechodné střední zvýšení následované mírným poklesem expozice imunosupresivům metabolizovaným prostřednictvím CYP3A4 (např. cyklosporin, takrolimus, everolimus a sirolimus). S ohledem na krátké trvání 3denního režimu a na časově závislé omezené změny expozice se během 3 dnů současného podávání s přípravkem EMEND snížení dávky imunosupresiv nedoporučuje.

Midazolam

Při současném podávání midazolamu nebo jiných benzodiazepinů metabolizovaných cestou CYP3A4 (alprazolam, triazolam) spolu s přípravkem EMEND (125 mg/80 mg) je nutno vzít v úvahu možné účinky zvýšených plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků.

EMEND zvýšil hodnotu AUC midazolamu, který je citlivým substrátem CYP3A4, 2,3krát 1. den a 3,3krát 5. den, pokud byl midazolam podán perorálně v jediné 2mg dávce 1. a 5. den léčebného režimu s přípravkem EMEND v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. až 5. den.

V jiné studii s intravenózní aplikací midazolamu se EMEND podával v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den a midazolam v dávce 2 mg se aplikoval intravenózně před zahájením 3denního léčebného režimu s přípravkem EMEND a 4., 8., a 15. den. EMEND zvýšil hodnotu AUC midazolamu o 25 % 4. den a snížil hodnotu AUC midazolamu o 19 % 8. den a o 4 % 15. den. Tyto účinky nebyly považovány za klinicky významné.

Ve třetí studii s intravenózní a perorální aplikací midazolamu se EMEND podával v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den společně s ondansetronem 32 mg 1. den, dexamethasonem 12 mg 1. den a 8 mg 2. až 4. den. Tato kombinace (tedy EMEND, ondansetron a dexamethason) snížila hodnotu AUC perorálního midazolamu o 16 % 6. den, o 9 % 8. den, o 7 % 15. den a o 17 % 22. den. Tyto účinky nebyly považovány za klinicky významné.

Byla provedena dodatečná studie intravenózního podávání midazolamu a přípravku EMEND. Midazolam v dávce 2 mg byl podán intravenózně 1 hodinu po perorálně podané jedné 125mg dávce přípravku EMEND. Plazmatická hodnota AUC midazolamu se zvýšila 1,5krát. Tento účinek nebyl považován za klinicky významný.

Indukce

Jako mírný induktor CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidace může aprepitant během dvou týdnů po zahájení a léčbě snižovat plazmatické koncentrace substrátů eliminovaných těmito cestami. Tento účinek se může projevit až po skončení třídenní léčby přípravkem EMEND. U substrátů CYP2C9 a CYP3A4 je indukce přechodná s dosažením maxima účinku 3 až 5 dní po skončení třídenní léčebné kúry přípravkem EMEND. Účinek se zachovává po dobu několika dní, poté se zvolna ztrácí a dva týdny po skončení léčby přípravkem EMEND je již klinicky nevýznamný. Mírnou indukcí glukuronidace lze pozorovat i při perorálním podávání aprepitantu v dávce 80 mg po dobu 7 dní. Údaje ohledně účinku na CYP2C8 a CYP2C19 nejsou k dispozici. Opatrnost se doporučuje v případech, kdy se v daném období podávají warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin nebo jiné léčivé látky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány CYP2C9.

Warfarin

U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je třeba pozorně sledovat protrombinový čas (INR) během léčby přípravkem EMEND a po dobu 2 týdnů po každé 3denní léčbě přípravkem EMEND z důvodu chemoterapií vyvolané nauzey a zvracení (viz bod 4.4). Jestliže se podala jediná 125mg dávka přípravku EMEND 1. den a dávka 80 mg/den 2. a 3. den zdravým jedincům ve stabilizovaném stavu při dlouhodobé léčbě warfarinem, neměl EMEND 3. den žádný účinek na hodnotu plazmatické AUC pro R(+) ani S(-) warfarin, nicméně 5 dní po skončení podávání přípravku EMEND, ale došlo ke 34% snížení dolní hodnoty koncentrace S(-) warfarinu (substrátu CYP2C9) spolu se 14% poklesem hodnoty INR.

Tolbutamid

Pokud se EMEND podával v dávce 125 mg 1. den a v dávce 80 mg/den 2. a 3. den, snížil 4. den hodnotu AUC tolbutamidu (substrátu CYP2C9) o 23 %, 8. den o 28 %, a 15. den o 15 % v případě, že se jediná 500mg dávka tolbutamidu podala perorálně před zahájením 3denní kúry s přípravkem EMEND a pak 4., 8., a 15. den.

Hormonální antikoncepce

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání přípravku EMEND a po dobu 28 dní poté snížena. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po poslední dávce přípravku EMEND je třeba používat alternativní nehormonální záložní antikoncepční metody.

V klinické studii byly 1. až 21. den podávány jednorázové dávky perorální antikoncepce obsahující ethinylestradiol a norethisteron spolu s přípravkem EMEND, podávaným v režimu v dávce 125 mg 8. den a 80 mg/den 9. a 10. den s ondansetronem v dávce 32 mg podaným intravenózně 8. den a dexamethasonem v dávce 12 mg podaným perorálně 8. den a dále 8 mg/den 9., 10. a 11. den. V této studii se minimální koncentrace ethinylestradiolu snížily 9. až 21. den až o 64 % a minimální koncentrace norethisteronu až o 60 %.

Antagonisté 5-HT₃

V klinických studiích lékových interakcí nevykazoval aprepitant žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku ondansetronu, granisetronu nebo hydrodolasetronu (aktivní metabolit dolasetronu).

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku aprepitantu

K současnému podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které inhibují aktivitu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon a inhibitory proteázy), je třeba přistupovat opatrně, protože se předpokládá, že tato kombinace povede k několikanásobnému zvýšení plazmatické koncentrace aprepitantu (viz bod 4.4).

Je nutno se vyvarovat současného podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které silně indukují aktivitu CYP3A4 (např. s rifampicinem, fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem), protože tato kombinace vede ke snížení plazmatických koncentrací aprepitantu, což může vést ke snížení účinnosti přípravku EMEND. Současné podávání přípravku EMEND s bylinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nedoporučuje.

Ketokonazol

Jestliže se podal aprepitant v jediné 125mg dávce 5. den 10denního léčebného režimu se silným inhibítorem CYP3A4 ketokonazolem podaným v dávce 400 mg/den, zvýšila se hodnota AUC aprepitantu přibližně 5krát a střední hodnota terminálního poločasu aprepitantu se zvýšila přibližně 3krát.

Rifampicin

Jestliže se podal aprepitant v jediné 375 mg dávce 9. den 14denního léčebného režimu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem podaným v dávce 600 mg/den, snížila se hodnota AUC aprepitantu o 91 % a střední hodnota terminálního poločasu aprepitantu se snížila o 68 %.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání přípravku EMEND a 28 dní poté snížena. Během léčby přípravkem EMEND a 2 měsíce po poslední dávce přípravku EMEND je nutno používat alternativní nehormonální záložní antikoncepční metody (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se těhotenství vystavených aprepitantu. Potenciální reprodukční toxicita aprepitantu nebyla zcela stanovena, protože míry expozice vyšší než hodnoty terapeutické expozice u člověka při dávce 125 mg/80 mg nebylo možno ve studiích se zvířaty dosáhnout. Tyto studie nenaznačily žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Možné účinky na reprodukci změn v regulaci neurokininů nejsou známy. EMEND nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Aprepitant se vylučuje do mléka kojících potkanů. Není známo, zda se aprepitant vylučuje do lidského mateřského mléka, a proto se kojení během léčby přípravkem EMEND nedoporučuje.

Fertilita

Potenciál aprepitantu navodit účinky na fertilitu nebyl dosud plně popsán, protože expozičních hladin přesahujících terapeutickou expozici u lidí nemohlo být ve studiích na zvířatech dosaženo. Tyto studie fertility neukazují na přímé nebo nepřímé škodlivé účinky ohledně páření, fertility, embryonálního/fetálního vývoje či počtu a motility spermií (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek EMEND může mít mírný vliv na schopnost jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po užití přípravku EMEND se mohou objevit závratě a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti aprepitantu byl hodnocen přibližně u 6 500 dospělých ve více než 50 studiích a 184 dětí a dospívajících ve 2 kontrolovaných pediatrických klinických studiích.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, uváděnými ve vyšším výskytu u dospělých léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií, u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly: škytavka (4,6 % oproti 2,9 %), zvýšení ALT (2,8 %, oproti 1,1 %), dyspepsie (2,6 %, oproti 2,0 %), zácpa (2,4 %, oproti 2,0 %), bolest hlavy (2,0 %, oproti 1,8 %) a snížení chuti k jídlu (2,0 %, oproti 0,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem uváděným ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem

s aprepitantem než standardní terapií u dospělých léčených středně emetogenní chemoterapií byla únava (1,4 %, oproti 0,9 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými s vyšší incidencí u pediatrických pacientů léčených tímto režimem aprepitantu než u kontrolního režimu během léčby emetogenní protinádorovou chemoterapií byla škytavka (3,3 % versus 0,0 %) a zarudnutí (1,1 % versus 0,0 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v souhrnné analýze studií s vysoce emetogenní chemoterapií a středně emetogenní chemoterapií u pacientů léčených režimem s aprepitantem s vyšší incidencí než při standardní terapii nebo po uvedení přípravku na trh. Kategorie frekvence uvedené v tabulce jsou založeny na studiích u dospělých; pozorované frekvence v pediatrických studiích byly podobné nebo nižší, není-li v tabulce uvedeno. Některé méně časté nežádoucí účinky v dospělé populaci nebyly pozorovány v pediatrických studiích

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	kandidóza, stafylokokové infekce	vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie, anemie	méně časté
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí	není známo
Poruchy metabolismu a výživy	snížení chuti k jídlu	časté
	polydipsie	vzácné
Psychiatrické poruchy	úzkost	méně časté
	dezorientace, euforická nálada	vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	závrať, somnolence	méně časté
	kognitivní poruchy, letargie, poruchy vnímání chutí	vzácné
Poruchy oka	konjunktivitida	vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	vzácné
Srdeční poruchy	palpitace	méně časté
	bradykardie, kardiovaskulární porucha	vzácné
Cévní poruchy	návaly horka/zarudnutí	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	škytavka	časté
	bolest v orofaryngu, kýchání, kašel, postnazální zatékání hlenu (postnasal drip), podráždění hrdla	vzácné
Gastrointestinální poruchy	zácpa, dyspepsie	časté
	řihání, nauzea [†] , zvracení [†] , gastroesofageální refluxní choroba, bolest břicha, sucho v ústech, flatulence	méně časté
	perforace duodenálního vředu, stomatitida, abdominální distenze, tvrdá stolice, neutropenická kolitida	vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka, akné	méně časté
	fotosenzitivní reakce, hyperhidróza, seborea, kožní léze, svědivá vyrážka, Stevens–Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza	vzácné
	svědění, kopřivka	není známo

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	svalová slabost, svalové spasmy	vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	dysurie	méně časté
	polakisurie	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	časté
	astenie, celkový pocit nemoci	méně časté
	edém, pocit nepohody na hrudi, poruchy chůze	vzácné
Vyšetření	zvýšení ALT	časté
	zvýšení AST, zvýšení alkalické fosfatázy	méně časté
	pozitivní test na červené krvinky v moči, zvýšení hladiny sodíku v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pokles počtu neutrofilů, přítomnost glukózy v moči, zvýšená tvorba moči	vzácné

†Nausea a zvracení byly parametry účinnosti v prvních 5-ti dnech následujících po chemoterapeutické léčbě a byly hlášeny jako nežádoucí příhody pouze poté.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Profily nežádoucích reakcí u dospělých v prodloužených studiích s vysoce nebo středně emetogenní chemoterapií s opakovanými až 6 dalšími cykly chemoterapie byly celkově podobné jako profily pozorované v 1. cyklu.

V další aktivním komparátorem kontrolované klinické studii u 1 169 pacientů léčených aprepitantem a vysoce emetogenní terapií byl profil nežádoucích účinků obecně podobný profilu, který byl pozorovaný v ostatních studiích s vysoce emetogenní terapií s aprepitantem.

Non-CINV studie

U dospělých pacientů léčených jednou 40mg dávkou aprepitantu pro pooperační nevolnost a zvracení (PONV) byly pozorovány další nežádoucí reakce s větším výskytem než u ondansetronu: bolest horní poloviny břicha, abnormální střevní zvuky, zácpa*, dysartrie, dušnost, hypoestézie, insomnie, mióza, nevolnost, smyslové poruchy, žaludeční dyskomfort, subileus*, snížená ostrost vidění, sípot.

*Hlášeno u pacientů užívajících vyšší dávky aprepitantu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V případě předávkování je nutno EMEND vysadit a zajistit obecnou podpůrnou léčbu a sledování pacienta. Vzhledem k antiemetickému účinku aprepitantu může snaha o vyvolání zvracení pomocí léčivých přípravků selhat.

Aprepitant nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a antinauzeancia, ATC kód: A04AD12

Aprepitant je selektivní antagonist s vysokou afinitou pro receptory neurokininu 1 (NK₁) lidské substance P.

Třídenní režim aprepitantu u dospělých

Ve 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích zahrnujících celkem 1 094 pacientů léčených chemoterapií obsahující cisplatinu ≥ 70 mg/m², byl aprepitant v kombinaci s léčebným režimem ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) srovnáván se standardním režimem (placebo plus ondansetron 32 mg aplikovaný intravenózně 1. den plus dexamethason 20 mg perorálně podaný 1. den a 8 mg perorálně dvakrát denně 2. až 4. den). I když se v klinických hodnoceních používala 32mg intravenózní dávka ondansetronu, nejedná se již o doporučenou dávku. Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT₃ viz informace o daném přípravku.

Účinnost se hodnotila pomocí následujícího souhrnného parametru: úplná odpověď (definovaná jako žádné emetické epizody, bez použití „záchranné“ terapie) primárně v 1. cyklu. Výsledky se hodnotily v každé studii jednotlivě a pak pro tyto 2 studie dohromady.

Přehled hlavních výsledků studií z kombinované analýzy je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1

Procenta dospělých pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií s odpovědí na léčbu podle léčebných skupin a fáze – 1. cyklus

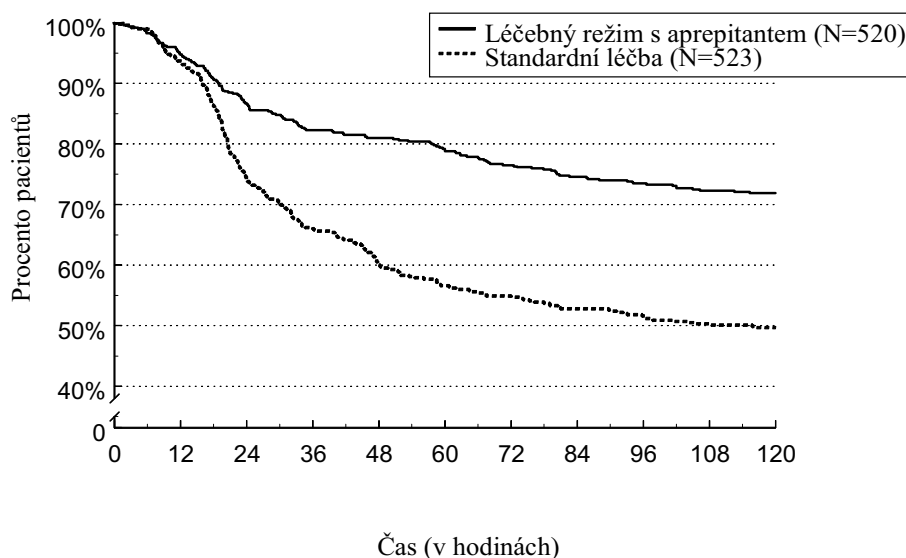
SOUHRNNÝ PARAMETR	Režim s aprepitantem (N = 521) [†] %	Standardní terapie (N = 524) [†] %	Rozdíly*	
			%	(95% CI)
Úplná odpověď (bez zvracení a „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 hodin	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 hodin	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
JEDNOTLIVÁ KRITÉRIA				
Bez zvracení (žádné emetické epizody bez ohledu na použití „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 hodin	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 hodin	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
Bez významné nevolnosti (maximálně VAS <25 mm na stupnici 0-100 mm)				
Celkem (0-120 hodin)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 hodin	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

* Intervaly spolehlivosti (CI) byly vypočítány bez korekce pro pohlaví a současnou chemoterapii, které byly zahrnuty do primární analýzy míry pravděpodobnosti a logistických modelů.

[†] Jeden pacient v režimu pouze s aprepitantem měl data v akutní fázi a byl vyřazen z celkové a prodloužené fáze analýzy: jeden pacient pouze ve standardním režimu měl pouze data v prodloužené fázi a byl vyřazen z celkové a akutní fáze analýzy.

Odhad doby první epizody zvracení v kombinované analýze je zobrazen vynesemím hodnot metodou Kaplan-Meiera v grafu 1.

Graf 1
Procento dospělých pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií,
u nichž nedošlo k epizodě zvracení – 1. cyklus



Statisticky významné rozdíly v účinnosti byly pozorovány v každé z těchto 2 jednotlivých studií.

V těchto stejných 2 klinických studiích pokračovalo 851 dospělých pacientů v prodloužené studii s opakovanými až 5 dalšími cykly chemoterapie. Účinnost režimu s aprepitantem zůstala během všech cyklů zřejmě zachována.

V randomizované, dvojitě zaslepené studii s celkovým počtem 866 dospělých pacientů (864 žen, 2 muži) léčených chemoterapií, která zahrnovala cyklofosamid 750–1 500 mg/m²; nebo cyklofosamid 500–1 500 mg/m² a doxorubicin (≤ 60 mg/m²) nebo epirubicin (≤ 100 mg/m²), byl aprepitant v kombinaci s režimem obsahujícím ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) srovnáván se standardní terapií (placebo plus ondansetron 8 mg perorálně (dvakrát 1. den a každých 12 hodin 2. a 3. den) plus dexamethason 20 mg perorálně 1. den).

Účinnost se hodnotila pomocí souhrnného parametru: úplná odpověď (definovaná jako žádné emetické epizody a nepoužití záchranné terapie) primárně během 1. cyklu.

Přehled hlavních výsledků studie je uveden v Tabulce 2.

Tabulka 2
Procenta dospělých pacientů odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze – 1. cyklus
středně emetogenní chemoterapie

SOUHRNNÝ PARAMETR	Režim s aprepitantem (N = 433) [†]	Standardní terapie (N = 424)	Rozdíly*	
	%	%	%	(95 % CI)
Úplná odpověď (bez zvracení a „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 hodin	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 hodin	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)

SOUHRNNÝ PARAMETR	Režim s aprepitantem (N = 433) [†] %	Standardní terapie (N = 424) %	Rozdíly* (95 % CI)	
JEDNOTLIVÁ KRITÉRIA				
Bez zvracení (žádné emetické epizody bez ohledu na použití „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 hodin	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 hodin	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
Bez významné nevolnosti (maximálně VAS <25 mm na stupnici 0-100 mm)				
Celkem (0-120 hodin)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 hodin	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 hodin	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

* Intervaly spolehlivosti byly vypočítány bez korekce na věkovou kategorii (<55 let, ≥55 let) a skupiny hodnotících lékařů, které byly zahrnuty do primární analýzy míry pravděpodobnosti a logistických modelů.

[†] Jeden pacient v režimu pouze s aprepitantem měl data v akutní fázi a byl vyřazen z celkové a prodloužené fáze analýzy.

Ve stejné klinické studii pokračovalo 744 dospělých pacientů v prodloužené studii s opakovanými až 3 dalšími cykly chemoterapie. Účinnost režimu s aprepitantem zůstala během všech cyklů zřejmě zachována.

Ve druhé multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii s paralelní skupinou byl režim s aprepitantem porovnáván se standardní léčbou u 848 dospělých pacientů (652 žen, 196 mužů), kterým byl podáván chemoterapeutický režim, který zahrnoval jakékoli intravenózní dávky oxaliplatinu, karboplatinu, epirubicinu, idarubicinu, ifosfamid, irinotekanu, daunorubicinu, doxorubicinu; cyklofosfamid intravenózně (< 1 500 mg/m²) nebo cytarabin intravenózně (>1 g/m²). Pacientům, kterým byl podáván režim s aprepitantem, byla chemoterapie podávána na různé typy nádorů, včetně 52 % s karcinomem prsu, 21 % s gastrointestinálními karcinomy včetně kolorektálního karcinomu, 13 % s karcinomem plic a 6 % s gynekologickými karcinomy. Režim s aprepitantem v kombinaci s režimem ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) byl porovnáván se standardní léčbou (placebo v kombinaci s ondansetronem 8 mg perorálně (dvakrát 1. den a každých 12 hodin 2. a 3. den) plus dexamethason 20 mg perorálně 1. den).

Účinnost byla založena na vyhodnocení následujících primárních a klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti: žádné zvracení za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii), vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti režimu s aprepitantem při chemoterapii vyvolané nevolnosti a zvracení (CINV) a úplná odpověď (definovaná jako žádné zvracení a žádné použití záchranné léčby) za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii). Navíc byla sledována jako exploratorní cílový parametr účinnosti, „Žádná významná nauzea“ (No Significant Nausea) za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii), jak v akutní, tak i prodloužené fázi formou post-hoc analýzy.

Souhrn klíčových výsledků studie je uveden v Tabulce 3.

Tabulka 3

Procento dospělých pacientů odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze pro studii 2 – cyklus 1
středně emetogenní chemoterapie

	Režim s aprepit- antem (N = 425) %	Standardní léčba (N = 406) %	%	Rozdíly* (95% CI)
Úplná odpověď (žádné zvracení a žádná záchranná léčba)				
Celkem (0-120 hodin)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 hodin	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 hodin	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
Žádná emeze (žádné emetické epizody bez ohledu na použití záchranné léčby)				
Celkem (0-120 hodin)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 hodin	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 hodin	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
Žádná významná nauzea (maximální VAS <25 mm na stupnici 0-100 mm)				
Celkem (0-120 hodin)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 hodin	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 hodin	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

*Intervaly spolehlivosti byly vypočteny bez úpravy podle pohlaví a oblasti, které byly zařazeny v primární analýze za použití logistických modelů.

Přínos kombinované terapie s aprepitantem u celé hodnocené populace byl dán zejména výsledky pozorovanými u pacientů se slabou kontrolou při standardním režimu, jako jsou ženy, i když výsledky byly numericky lepší bez ohledu na věk, typ tumoru nebo pohlaví. Úplné odpovědi bylo dosaženo u 209/324 (65 %) v případě režimu s aprepitantem a u 161/320 (50 %) při standardní terapii u žen a u mužů šlo v případě režimu s aprepitantem u 83/101 (82 %) a při standardní terapii u 68/87 (78 %).

Pediatrická populace

V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii, kontrolované aktivním komparátorem, která zahrnovala 302 dětí a dospívajících (ve věku 6 měsíců až 17 let), kterým se podávala středně silně nebo vysoce emetogenní chemoterapie, se režim s aprepitantem porovnával s kontrolním režimem prevence CINV. Účinnost režimu s aprepitantem byla hodnocena při jednom cyklu (cyklus 1). Pacienti měli v následných cyklech (volitelné cykly 2 až 6) možnost dostávat aprepitant v otevřeném uspořádání; v těchto volitelných cyklech však účinnost hodnocena nebyla. Režim s aprepitantem u dospívajících ve věku 12 až 17 let (n=47) sestával z přípravku EMEND tobolky 125 mg podávaného perorálně 1. den a z 80 mg/den 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Režim s aprepitantem u dětí ve věku 6 měsíců až méně než 12 let (n=105) sestával z přípravku EMEND prášek pro perorální suspenzi podávaného v dávce 3,0 mg/kg (do dávky 125 mg) perorálně 1. den a v dávce 2,0 mg/kg (do dávky 80 mg) perorálně 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Kontrolní režim u dospívajících ve věku 12 až 17 let (n=48) a dětí ve věku 6 měsíců až méně než 2 let (n=102) sestával z placeba místo aprepitantu 1., 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Přípravek EMEND nebo placebo a ondansetron se podávaly 1 hodinu, respektive 30 minut před zahájením chemoterapie. Jako součást antiemetického režimu pro pediatrické pacienty byl u obou věkových skupin povolen intravenózní dexamethason, a to podle rozhodnutí lékaře. U pediatrických pacientů léčených aprepitantem bylo požadováno snížení (50%) dávky dexamethasonu. U pediatrických pacientů léčených kontrolním režimem nebylo snížení dávky požadováno. Z pediatrických pacientů používalo v 1. cyklu ve skupině léčené režimem s aprepitantem dexamethason 29 % zúčastněných a ve skupině s kontrolním režimem 28 % zúčastněných.

Antiemetická aktivita přípravku EMEND byla hodnocena během 5denního (120 hodin) období po zahájení chemoterapie 1. den. Primárními kritérii hodnocení byla úplná odpověď v pozdní fázi (25 až 120 hodin po zahájení chemoterapie) v 1. cyklu. Souhrn klíčových výsledků studie je uveden v Tabulce 4.

Tabulka 4

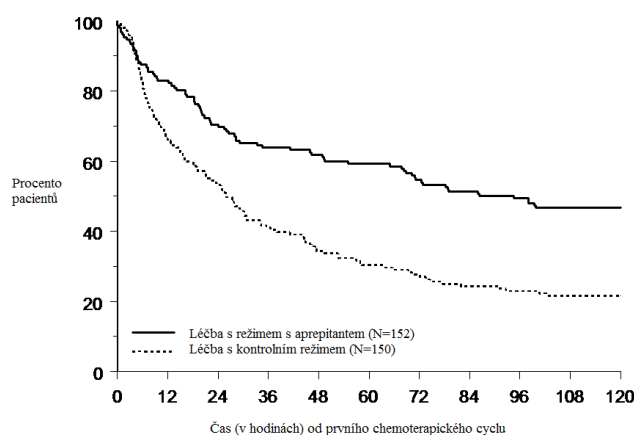
Počet (%) pediatrických pacientů s úplnou odpovědí a bez zvracení podle léčebné skupiny a fáze – 1. cyklus (populace všech zařazených pacientů)

	Režim s aprepitantem n/m (%)	Kontrolní režim n/m (%)
PRIMÁRNÍ KRITÉRIUM HODNOCENÍ		
Úplná odpověď* – pozdní fáze	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
DALŠÍ PŘEDEM DEFINOVANÁ KRITÉRIA HODNOCENÍ		
Úplná odpověď* – akutní fáze	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Úplná odpověď* – úplná fáze	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Bez zvracení [§] – úplná fáze	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
<p>*Úplná odpověď = žádné zvracení ani říhání nebo zvedání žaludku naprázdno a žádné použití záchranné medikace. [†]p < 0,01 v porovnání s kontrolním režimem. [‡]p < 0,05 v porovnání s kontrolním režimem. [§]Žádné zvracení = žádné zvracení ani říhání nebo zvedání žaludku naprázdno. n/m = počet pacientů s požadovanou odpovědí/počet pacientů zařazených v daný okamžik. Akutní fáze: 0 až 24 hodin po zahájení chemoterapie. Pozdní fáze: 25 až 120 hodin po zahájení chemoterapie. Úplná fáze: 0 až 120 hodin po zahájení chemoterapie.</p>		

Odhadovaná doba do prvního zvracení po zahájení léčby chemoterapií byla u režimů s aprepitantem delší (odhadovaný medián času do prvního zvracení byl 94,5 hodiny) v porovnání se skupinou s kontrolním režimem (odhadovaný medián času do prvního zvracení byl 26,0 hodiny), jak je uvedeno Kaplan-Meierovými křivkami na Grafu 2.

Graf 2

Doba do první epizody zvracení od začátku podávání chemoterapie pediatrickým pacientům v celkové fázi 1. cyklu (populace všech zařazených pacientů)



Analýza účinnosti u subpopulací v 1. cyklu prokázala, že režim s aprepitantem poskytoval lepší kontrolu než kontrolní režim, pokud jde o kritérium hodnocení úplná odpověď, a to bez ohledu na věkovou kategorii, pohlaví, podání dexamethasonu k antiemetické profylaxi a emetogenu chemoterapie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika aprepitantu má nelineární charakter. Clearance i absolutní biologická dostupnost se se zvyšováním dávky snižují.

Absorpce

Střední hodnota biologické dostupnosti perorálně podaného aprepitantu činí 67 % u 80mg tobolky a 59 % u 125mg tobolky. Průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) aprepitantu byly dosaženy přibližně po 4 hodinách (t_{max}). Perorální podání tobolky spolu se standardní snídaní s kalorickou hodnotou přibližně 800 kcal vedlo až k 40% zvýšení hodnoty AUC aprepitantu. Toto zvýšení se nepovažuje za klinicky významné.

Farmakokinetika aprepitantu má nelineární charakter v celém rozsahu klinických dávek. U mladých zdravých dospělých jedinců bylo zvýšení hodnoty $AUC_{0-\infty}$ o 26 % větší, než byla proporcionální dávka mezi jednotlivými 80mg a 125mg dávkami podanými v nasyceném stavu.

Po perorálním podání jedné 125mg dávky přípravku EMEND 1. den a dávky 80 mg jednou denně 2. a 3. den dosáhla hodnota $AUC_{0-24hod}$. (střední hodnota \pm standardní odchylka) $19,6 \pm 2,5 \mu g \cdot hod/ml$ 1. den a $21,2 \pm 6,3 \mu g \cdot hod/ml$ 3. den. Hodnota C_{max} činila 1. den $1,6 \pm 0,36 \mu g/ml$ a 3. den $1,4 \pm 0,22 \mu g/ml$.

Distribuce

Aprepitant se ve vysoké míře váže na proteiny, se střední hodnotou 97 %. Geometrická střední hodnota zdánlivého distribučního objemu v rovnovážném stavu ($V_{d,ss}$) je u člověka přibližně 66 litrů.

Biotransformace

Aprepitant prochází rozsáhlou biotransformací. U zdravých mladých dospělých jedinců vykazuje aprepitant po dobu 72 hodin po jednorázové intravenózní aplikaci 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu, což je prolečivo aprepitantu, v plazmě přibližně 19 % radioaktivity, což ukazuje na značnou přítomnost metabolitů v plazmě. V lidské plazmě bylo zjištěno dvanáct metabolitů aprepitantu. Metabolismus aprepitantu probíhá ve velké míře cestou oxidace v morfolinovém kruhu a jeho postranních řetězcích a výsledné metabolity jsou pouze slabě aktivní. *In vitro* studie s lidskými jaterními mikrozómy ukázaly, že aprepitant se biotransformuje primárně cestou CYP3A4, případně s malým podílem CYP1A2 a CYP2C19.

Eliminace

Aprepitant se nevyklučuje močí v nezměněné podobě. Metabolity se vylučují močí a žlučí ve stolici. Po jednorázově intravenózně aplikované dávce 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu, což je prolečivo aprepitantu, zdravým jedincům bylo 57 % radioaktivity zjištěno v moči a 45 % ve stolici.

Plazmatická clearance aprepitantu závisí na dávce, se zvyšující se dávkou se snižuje a v rozmezí terapeutických dávek se pohybovala přibližně na hodnotách od 60 do 72 ml/min. Terminální poločas se pohyboval v rozmezí přibližně od 9 do 13 hodin.

Farmakokinetika u speciálních populací

Pohlaví: Po perorálním podání jediné 125mg dávky aprepitantu byla hodnota C_{max} aprepitantu u žen ve srovnání s muži o 16 % vyšší. Poločas aprepitantu je u žen ve srovnání s muži o 25 % nižší a k dosažení t_{max} dochází zhruba ve stejnou dobu. Tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné. Dávku přípravku EMEND není nutno podle pohlaví pacienta nijak upravovat.

Porucha funkce jater: Mírná porucha funkce jater (Childovo-Pughovo hodnocení, třída A) farmakokinetiku aprepitantu v klinicky významné míře neovlivňuje. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není třeba dávkování nijak upravovat. Z dostupných dat nelze činit žádné závěry ohledně vlivu středně těžké poruchy funkce jater (Childovo-Pughovo hodnocení, třída B) na farmakokinetiku aprepitantu. K dispozici nejsou žádné klinické ani farmakokinetické údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo hodnocení, třída C).

Porucha funkce ledvin: Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin ($CrCl < 30$ ml/min) a pacientům s terminálním renálním onemocněním (end stage renal disease, ESRD) s potřebou hemodialýzy byla podána jednorázová 240mg dávka aprepitantu.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se hodnota $AUC_{0-\infty}$ celkového aprepitantu (nevázaného i vázaného na proteiny) ve srovnání se zdravými jedinci snížila o 21 % a hodnota C_{max} se snížila o 32 %. U pacientů s ESRD podstupujících hemodialýzu se hodnota $AUC_{0-\infty}$ celkového aprepitantu snížila o 42 % a hodnota C_{max} se snížila o 32 %. Vzhledem k mírnému poklesu vazby aprepitantu na proteiny u pacientů s renálním onemocněním nebyla hodnota AUC farmakologicky aktivní části nenavázaného léku u pacientů s poruchou funkce ledvin ve srovnání se zdravými jedinci významně ovlivněna. Hemodialýza prováděná 4 nebo 48 hodin po podání dávky neměla na farmakokinetiku aprepitantu významný účinek; v dialyzátu bylo zjištěno méně než 0,2 % dávky.

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů s ESRD podstupujících hemodialýzu není zapotřebí dávkování přípravku EMEND nijak upravovat.

Pediatriká populace: V rámci 3denního režimu se u většiny pacientů dávkováním aprepitantu v tobolkách (125/80/80 mg) u dospívajících pacientů (ve věku 12 až 17 let) první den dosáhlo $AUC_{0-24hod}$ nad $17 \mu g \cdot hod/ml$ s koncentracemi (C_{min}) na konci 2. a 3. dne nad $0,4 \mu g/ml$. Medián maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) byl 1. den přibližně $1,3 \mu g/ml$ a tato koncentrace se objevila za přibližně 4 hodiny. V rámci 3denního režimu se u většiny pacientů dávkováním aprepitantu v prášku pro přípravku perorální suspenze (3/2/2 mg/kg) u pacientů ve věku 6 měsíců až méně než 12 let první den dosáhlo $AUC_{0-24hod}$ nad $17 \mu g \cdot hod/ml$ s koncentracemi (C_{min}) na konci 2. a 3. dne nad $0,1 \mu g/ml$. Medián maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) byl první den přibližně $1,2 \mu g/ml$ a tato koncentrace se objevila za 5 až 7 hodin.

Populační farmakokinetická analýza aprepitantu u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 17 let) naznačuje, že pohlaví a rasa na farmakokinetiku aprepitantu klinicky významný vliv nemají.

Vztah mezi koncentrací a účinkem

Studie využívající pozitronovou emisní tomografii (PET) s použitím vysoce specifického značení receptorů NK_1 u zdravých mladých mužů ukázaly, že aprepitant prostupuje do mozku a obsazuje receptory NK_1 v závislosti na dávce a koncentraci v plazmě. Předpokládá se, že plazmatické koncentrace aprepitantu dosažené při 3denním léčebném režimu s přípravkem EMEND u dospělých zajišťují více než 95% obsazení receptorů NK_1 v mozku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity po jednorázovém a opakovaném podání přípravku neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Je však nutno mít na paměti, že systémová expozice u hlodavců byla podobná nebo dokonce nižší, než byla terapeutická expozice u člověka při dávce 125 mg/80 mg. I když nebyly v reprodukčních studiích s expozičními hodnotami pro člověka zjištěny žádné nežádoucí účinky, nelze zejména na základě hodnot expozice použitých u zvířat dostatečně posoudit riziko pro člověka.

Ve studii juvenilní toxicity na potkanech, kterým se podával aprepitant od 10. do 63. postnatálního dne, docházelo u samic k časnému vaginálnímu otevírání od dávek 250 mg/kg dvakrát denně a u samců k opožděné prepuciální separaci, a to od dávek 10 mg/kg dvakrát denně. Nebyl zde žádný odstup od klinicky relevantní expozice. Nedošlo k žádným účinkům souvisejícím s léčbou ohledně páření, fertility či embryonálního/fetálního vývoje a nevyskytly se žádné patologické změny reprodukčních orgánů. Ve studii juvenilní toxicity na psech ošetřovaných od 14. do 42. postnatálního dne byla u samců při dávce 6 mg/kg/den pozorována snížená hmotnost varlat a velikost Leydigových buněk a u samic při dávkách od 4 mg/kg/den byla pozorována zvýšená hmotnost dělohy, hypertrofie dělohy a krčku a otok vaginálních tkání. Nebyl zde žádný odstup od klinicky relevantní expozice aprepitantu. Při krátkodobé léčbě podle doporučeného dávkovacího režimu se klinická relevance těchto zjištění nepovažuje za pravděpodobnou.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyprolóza (E 463)
Natrium-lauryl-sulfát
Sacharóza
Laktóza (bezvodá)
Červený oxid železitý (E 172)
Natrium-stearyl-fumarát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený sáček: 2 roky

Po rekonstituci: Perorální suspenze může být uchovávána při pokojové teplotě po dobu až 3 hodiny (při teplotě do 30 °C). Také může být uchovávána v chladničce po dobu až 72 hodin (při teplotě 2 °C – 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku naleznete v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PET/Al/LLDPE sáčky.

Krabička na jedno použití.

Jedna krabička obsahuje jeden sáček s práškem pro perorální suspenzi, jeden 1ml a jeden 5ml perorální dávkovač (polypropylenový se silikonovým o-kroužkem), jeden uzávěr a jednu mísicí nádobku (polypropylenovou).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Obsah jednoho jednorázového sáčku se suspenduje v 4,6 ml vody, čímž se získá konečná koncentrace 25 mg na mililitr.

- Více informací o přípravě a podávání suspenze naleznete v příbalové informaci a v instrukcích pro přípravu perorální suspenze pro zdravotnické pracovníky.
- K odměření 4,6 ml vody použijte 5ml perorální dávkovač, který je přiložen k mísicí nádobce.
- Celý obsah sáčku vsypte do 4,6 ml vody a promíchejte.
- Po promíchání odměřte pomocí perorální dávkovače doporučený objem (dávku) suspenze a perorálně podejte dávku. Na základě dávky zvolte perorální dávkovač. Zvolte 1ml perorální dávkovač je-li dávka 1 ml a méně a 5ml perorální dávkovač je-li dávka větší než 1 ml. Dávku podejte perorálně. Pokud není dávka podána bezprostředně po odměření, může být naplněný perorální dávkovač uchován v chladu (při teplotě 2 °C - 8 °C) po dobu až 72 hodin před použitím.
- Perorální suspenze může být před podáním uchovávána při pokojové teplotě (při teplotě do 30 °C).
- Všechnu zbývající suspenzi a odpadní materiál zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/03/262/011

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. listopadu 2003
Datum prodloužení registrace: 22. září 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/ VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL – STANDARDNÍ BALENÍ (SKLÁDAČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EMEND 80 mg tvrdé tobolky
aprepitantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje aprepitantum 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 tvrdá tobolka
Balení pro 2denní léčbu obsahující: 2 x 80mg tvrdou tobolku
5 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

EMEND 80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU (OBSAHUJÍCÍM 2 TVRDÉ TOBOLKY 80 MG)

VNITŘNÍ OBAL – TROJDÍLNÁ SKLÁDAČKA – balení pro 2denní léčbu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EMEND 80 mg tvrdé tobolky
aprepitantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje aprepitantum 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení pro 2denní léčbu obsahující:
2 x 80mg tvrdou tobolku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Další informace o způsobu užití přípravku EMEND naleznete v příbalové informaci.

KDY a JAK užívat EMEND

Váš lékař Vám předepsal EMEND, antiemetikum, lék k předcházení nevolnosti a zvracení spojených s chemoterapií.

JAK:

EMEND 80 mg tvrdé tobolky se užívají jen jednou denně během 2 následujících dnů.

Tobolky EMEND se mohou užívat s jídlem nebo i bez něj.

Nevyjímejte najednou všechny tobolky.

Tobolku vyjměte protlačením z této strany.

Začátek léčby

KDY:

Jednu EMEND 80mg tobolku užívejte každé ráno. Začněte v den následující po chemoterapii.

Den 1

Den 2

EMEND 80mg tobolka

Vzhledem k tomu, že nevolnost a zvracení se mohou objevit ve dnech následujících po Vaší chemoterapii, je důležité užívat EMEND během 2 následujících dnů tak, jak Vám předepsal Váš lékař.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/262/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

TEXT NA BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EMEND 80 mg tvrdé tobolky
aprepitantum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL – STANDARDNÍ BALENÍ (SKLÁDAČKA)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EMEND 125 mg tvrdé tobolky
aprepitantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje aprepitantum 125 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 tvrdá tobolka
5 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

EMEND 125 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

TEXT NA BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EMEND 125 mg tvrdé tobolky
aprepitantum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MSD

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL – TROJDÍLNÉ BALENÍ (SKLÁDAČKA) – balení pro 3denní léčbu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EMEND 125 mg tvrdá tobolka
EMEND 80 mg tvrdé tobolky
aprepitantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 125mg tvrdá tobolka obsahuje aprepitantum 125 mg.
Jedna 80mg tvrdá tobolka obsahuje aprepitantum 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení pro 3denní léčbu obsahuje:
1 x 125mg tvrdá tobolka a
2 x 80mg tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/262/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

EMEND 125 mg/80 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU (OBSAHUJÍCÍM 1 TVRDOU TOBOLKU 125 MG A 2 TVRDÉ TOBOLKY 80 MG)

VNITŘNÍ OBAL – TROJDÍLNÁ SKLÁDAČKA – balení pro 3denní léčbu

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EMEND 125 mg tvrdá tobolka
EMEND 80 mg tvrdé tobolky
aprepitantum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 125mg tvrdá tobolka obsahuje aprepitantum 125 mg.
Jedna 80mg tvrdá tobolka obsahuje aprepitantum 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Balení pro 3denní léčbu obsahuje:
1 x 125mg tvrdá tobolka a
2 x 80mg tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si prosím přečtete příbalovou informaci.

Další informace o způsobu užití přípravku EMEND naleznete v příbalové informaci.

KDY a JAK užívat EMEND

Váš lékař Vám předepsal EMEND, antiemetikum, lék k předcházení nevolnosti a zvracení spojených s chemoterapií.

JAK:

EMEND se užívá jen jednou denně během 3 následujících dnů.
Tobolky EMEND se mohou užívat s jídlem nebo i bez něj.

Nevyjímejte najednou všechny tobolky.

Tobolku vyjměte protlačením z této strany.

Začátek léčby

KDY:

Jednu EMEND 125mg tobolku užijte ústy 1 hodinu PŘED začátkem Vaší chemoterapie.

1. den

EMEND 125mg tobolka

KDY:

Jednu EMEND 80mg tobolku užívejte každé ráno v následujících dvou dnech.

2. den

3. den

EMEND 80mg tobolka

Vzhledem k tomu, že nevolnost a zvracení se mohou objevit ve dnech následujících po Vaší chemoterapii, je důležité užívat EMEND během 3 následujících dnů tak, jak Vám předepsal Váš lékař.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/262/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA PŘÍPRAVKU EMEND 125 mg prášek pro perorální suspenzi

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EMEND 125 mg prášek pro perorální suspenzi
aprepitantum
Pro děti ve věku 6 měsíců až méně než 12 let

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obsahuje aprepitantum 125 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml perorální suspenze aprepitantum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sacharózu a laktózu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro perorální suspenzi

Jeden sáček, dva perorální dávkovače, jeden uzávěr a jedna měsíční nádobka.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/03/262/011

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

EMEND 125 mg prášek pro perorální suspenzi

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OABLU

Sáček přípravku EMEND 125 mg prášek pro perorální suspenzi

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

EMEND 125 mg prášek pro perorální suspenzi

aprepitantum

Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

EMEND 125 mg tvrdé tobolky EMEND 80 mg tvrdé tobolky aprepitantum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje. Jste-li rodičem dítěte užívajícího přípravek EMEND, přečtěte si prosím pečlivě tuto příbalovou informaci.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je EMEND a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EMEND užívat nebo podávat
3. Jak se EMEND užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak EMEND uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je EMEND a k čemu se používá

Přípravek EMEND obsahuje léčivou látku aprepitant a patří do skupiny léčiv nazývaných "antagonisté receptoru neurokininu 1 (NK₁)". Mozek má zvláštní oblast, která řídí pocit nevolnosti a zvracení. Přípravek EMEND funguje tak, že blokuje signály do této oblasti, čímž omezuje pocit nevolnosti a zvracení.

Tobolky přípravku EMEND se používají u dospělých a dospívajících od 12 let věku **v kombinaci s dalšími léčivy** k předcházení nevolnosti a zvracení vyvolanými chemoterapií (léčbou rakoviny), která je silným a středně silným spouštěčem pocitu nevolnosti a zvracení (jako je cisplatina, cyklofosfamid, doxorubicin nebo epirubicin).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EMEND užívat nebo podávat

Neužívejte přípravek EMEND

- jestliže jste Vy nebo Vaše dítě alergický(á)(é) na aprepitant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- spolu s léky obsahujícími pimoqid (používá se k léčbě psychiatrických chorob), terfenadin a astemizol (používají se k léčení senné rýmy a jiných alergických stavů), cisaprid (používá se k léčbě trávicích potíží). Pokud tyto léky Vy nebo Vaše dítě užíváte, informujte o tom lékaře, protože Vaše léčba nebo léčba Vašeho dítěte bude muset být před nasazením přípravku EMEND upravena.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku EMEND nebo podáním tohoto přípravku dítěti se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud Vy nebo Vaše dítě trpíte onemocněním jater, řekněte to před léčbou přípravkem EMEND lékaři, protože játra hrají důležitou roli při rozkladu léku v těle. Proto lékař může potřebovat sledovat stav Vašich jater nebo jater Vašeho dítěte.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek EMEND 80 mg a 125 mg dětem a dospívajícím mladším 12 let, protože 80 mg a 125 mg tobolky nebyly u této populace hodnoceny.

Další léčivé přípravky a přípravek EMEND

Přípravek EMEND může ovlivňovat účinky jiných léků jak během léčby tímto přípravkem, tak po ní. Existují jisté léky, které nesmějí být spolu s přípravkem EMEND užívány (jako je pimozid, terfenadin, astemizol a cisaprid) nebo které vyžadují úpravu dávky (viz také "Neužívejte přípravek EMEND").

Účinky přípravku EMEND nebo jiných léčiv mohou být ovlivněny, pokud budete Vy nebo Vaše dítě přípravek EMEND užívat spolu s dalšími léky, včetně léků uvedených dále. Poradte se prosím s lékařem nebo lékárníkem, pokud Vy nebo Vaše dítě užíváte některý z následujících léků:

- léky k zabránění početí, které mohou zahrnovat antikoncepční pilulky, kožní náplasti, implantáty a některá nitroděložní tělíska, která uvolňují hormony, nemusí fungovat odpovídajícím způsobem, pokud se používají spolu s přípravkem EMEND. Během léčby přípravkem EMEND a až 2 měsíce po jeho použití je nutno používat jiné nebo dodatečné nehormonální formy antikoncepce,
- cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus (imunosupresiva),
- alfentanil, fentanyl (používají se k léčbě bolesti),
- chinidin (používá se k léčbě nepravidelného tepu srdce),
- irinotekan, etoposid, vinorelbin, ifosfamid (léky používané k léčbě rakoviny),
- léky obsahující deriváty ergotových alkaloidů, jako je ergotamin a diergotamin (používané k léčbě migrén),
- warfarin, acenokumarol (léky na ředění krve; může být potřebné provedení krevních testů),
- rifampicin, klarithromycin, telithromycin (antibiotika užívaná k léčbě infekcí),
- fenytoin (lék používaný k léčbě záchvatů),
- karbamazepin (lék používaný k léčbě depresí a epilepsie),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (utišující léky nebo léky usnadňující spánek),
- třezalka tečkovaná (bylinný přípravek používaný k léčbě deprese),
- inhibitory proteázy (používají se k léčbě infekcí HIV),
- ketokonazol, kromě šampónu (používá se k léčbě Cushingova syndromu – kdy tělo vytváří nadměrná množství kortizolu),
- itrakonazol, vorikonazol, posakonazol (léky proti plísním),
- nefazodon (používá se k léčbě deprese),
- kortikosteroidy (jako je dexamethason a methylprednisolon),
- léky proti úzkosti (jako je alprazolam),
- tolbutamid (lék používaný k léčbě cukrovky).

Informujte lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užíval(a)(o) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

Tento přípravek se během těhotenství nesmí užívat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud jste Vy nebo Vaše dítě těhotná/těhotné nebo kojíte, domníváte se, že můžete/může být těhotná/těhotné, nebo plánujete/plánuje otěhotnět, poradte se s lékařem dříve, než začnete/začne tento přípravek užívat.

Ohledně informací týkajících se antikoncepce viz část „Další léčivé přípravky a přípravek EMEND“.

Není známo, zda se EMEND vylučuje do lidského mateřského mléka; proto není doporučeno kojit během léčby tímto přípravkem. Pokud kojíte nebo hodláte kojit, je třeba sdělit tuto skutečnost lékaři ještě předtím, než začnete užívat tento přípravek.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nutno vzít v úvahu, že u některých lidí může po užití přípravku EMEND vzniknout pocit závratí a ospalosti. Pokud Vy nebo Vaše dítě máte pocit závratí a ospalosti, nesmíte po užití tohoto přípravku řídit, jezdit na kole, obsluhovat stroje ani používat nářadí (viz „Možné nežádoucí účinky“).

Přípravek EMEND obsahuje sacharózu

Tobolky přípravku EMEND obsahují sacharózu. Pokud Vám lékař řekl, že Vy nebo Vaše dítě nesnášíte některé cukry, poraďte se s lékařem, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek EMEND obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se EMEND užívá

Vždy užívejte nebo podávejte svému dítěti tento přípravek přesně podle pokynů lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou. Přípravek EMEND vždy užívejte s dalšími léky, aby zabránil pocitu nevolnosti a zvracení. Po léčbě přípravkem EMEND Vás lékař požádá, abyste Vy nebo Vaše dítě pokračoval(a)o v užívání dalších léků bránících pocitu nevolnosti a zvracení, včetně kortikosteroidů (jako je dexamethason) a antagonistů „5HT₃“ (jako je ondansetron). Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Doporučená perorální dávka (podaná ústy) přípravku EMEND je:

1. den:

- jedna 125mg tobolka 1 hodinu před zahájením chemoterapeutického cyklu

a

2. a 3. den:

- jedna 80mg tobolka každý den
- pokud se nepodává žádná chemoterapie, užívejte přípravek EMEND ráno
- pokud se podává chemoterapie, užívejte přípravek EMEND 1 hodinu před zahájením chemoterapeutického cyklu

Přípravek EMEND lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Tobolku spolkněte celou a zapijte ji douškem tekutiny.

Jestliže jste užil(a) více přípravku EMEND, než jste měl(a)

Neberte si více tobolek, než Vám předepsal lékař. Pokud byste si Vy nebo Vaše dítě vzal(a)o více tobolek, okamžitě vyhledejte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít EMEND

Pokud Vy nebo Vaše dítě vynecháte dávku, poraďte se se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte přípravek EMEND užívat a ihned navštivte lékaře, pokud Vy nebo Vaše dítě zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, které mohou být závažné a kvůli nimž můžete Vy nebo Vaše dítě naléhavě potřebovat lékařské ošetření:

- kopřivka, vyrážka, svědění, potíže s dýcháním nebo polykáním (četnost není známa, z dostupných údajů ji nelze určit); jde o známky alergické reakce.

Další hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny dále.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí) jsou:

- zácpa, poruchy trávení,
- bolest hlavy,
- únava,
- ztráta chuti k jídlu,
- škytavka,
- zvýšené množství jaterních enzymů v krvi.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí) jsou:

- závrať, ospalost,
- akné, vyrážka,
- úzkost,
- říhání, pocit nevolnosti, zvracení, pálení žáhy, bolest žaludku, sucho v ústech, plynatost,
- častější, bolestivé nebo pálivé močení,
- slabost, celkový pocit nepohody,
- návaly horka/zarudnutí obličeje nebo kůže,
- rychlý nebo nepravidelný tep,
- horečka se zvýšeným rizikem infekce, snížení počtu červených krvinek.

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí) jsou:

- potíže s přemýšlením, nedostatek energie, poruchy vnímání chutí,
- citlivost kůže na sluneční světlo, nadměrné pocení, mastná kůže, boláky na kůži, svědivá vyrážka, Stevens–Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza (vzácná, závažná kožní reakce),
- euforie (pocit nadměrného štěstí), dezorientace,
- bakteriální infekce, plísňové infekce,
- těžká zácpa, žaludeční vředy, zánět tenkého střeva a tlustého střeva, boláky v ústech, nadýmání,
- časté močení, větší výdej moči, než je obvyklé, přítomnost cukru nebo krve v moči,
- pocit nepohody na hrudi, otok, změna způsobu chůze,
- kašel, hlen v zadní části hrdla (tzv. zadní rýma), podráždění hrdla, kýchání, bolest v krku,
- výtok z očí a svědění očí,
- zvonění v uších,
- svalové křeče, svalová slabost,
- nadměrná žízeň,
- pomalý srdeční tep, onemocnění srdce a cév,
- pokles počtu bílých krvinek, nízké hladiny sodíku v krvi, pokles tělesné hmotnosti.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek EMEND uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tobolku vyjítejte z blistru až těsně před užitím.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co EMEND obsahuje

- Léčivou látkou je aprepitantum. Jedna 125mg tvrdá tobolka obsahuje aprepitantum 125 mg. Jedna 80mg tvrdá tobolka obsahuje aprepitantum 80 mg.
- Pomocnými látkami jsou sacharóza, mikrokrytalická celulóza (E 460), hyprolóza (E 463), natrium-lauryl-sulfát, želatina, oxid titaničitý (E 171), šelak, hydroxid draselný a černý oxid železitý (E 172); 125mg tvrdá tobolka obsahuje také červený oxid železitý (E 172) a žlutý oxid železitý (E 172).

Jak EMEND vypadá a co obsahuje toto balení

125mg tvrdá tobolka je neprůhledná s růžovým víčkem a bílým tělem; na těle je po obvodu černým inkoustem vytištěno „462“ a „125 mg“.

80mg tvrdá tobolka je neprůhledná s víčkem a tělem bílé barvy; na těle je po obvodu černým inkoustem vytištěno „461“ a „80 mg“.

Tvrdé tobolky EMEND 125 mg a 80 mg se dodávají v následující velikosti balení:

- hliníkový blistr obsahující jednu 80mg tobolku
- balení pro 2-denní léčbu obsahující dvě 80mg tobolky
- 5 hliníkových blisterů obsahujících každý jednu 80mg tobolku
- hliníkový blistr obsahující jednu 125mg tobolku
- 5 hliníkových blisterů obsahujících každý jednu 125mg tobolku
- balení pro 3-denní léčbu obsahující jednu 125mg tobolku dvě 80mg tobolky

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_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
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 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 21 446 5700
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 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 67364 224
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

EMEND 125 mg prášek pro perorální suspenzi aprepitantum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje. Tato příbalová informace byla napsána pro rodiče nebo ošetřovatele, kteří budou tento lék dítěti podávat - přečtěte si ji prosím pečlivě.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je EMEND a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EMEND podávat
3. Jak se EMEND užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak EMEND uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je EMEND a k čemu se používá

Přípravek EMEND obsahuje léčivou látku „aprepitant“. Ta patří do skupiny léčiv nazývaných "antagonisté receptoru neurokininu 1 (NK₁)".

Mozek má zvláštní oblast, která řídí pocit nevolnosti a zvracení. Přípravek EMEND funguje tak, že blokuje signály do této oblasti, čímž omezuje pocit nevolnosti a zvracení.

Prášek pro perorální suspenzi se používá u dětí ve věku 6 měsíců až méně než 12 let **v kombinaci s dalšími léčivy** k předcházení nevolnosti a zvracení vyvolanými chemoterapií (léčbou rakoviny), která jsou silnými a středně silnými spouštěči pocitu nevolnosti a zvracení (jako je cisplatina, cyklofosfamid, doxorubicin nebo epirubicin).

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete EMEND podávat

Neupodávejte EMEND

- jestliže je dítě alergické na aprepitant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže dítě užívá léky, které obsahují „pimozid“ (na problémy s duševním zdravím).
- jestliže dítě užívá „terfenadin“ nebo „astemizol“ (na sennou rýmu a jiné alergie).
- jestliže dítě užívá „cisaprid“ - (na zažívací problémy).

Tento lék nepodávejte, pokud se dítěti týká cokoli z výše uvedeného a lékaře dítěte informujte, pokud dítě užívá kterýkoli z výše uvedených léků. To proto, že léčba bude muset být před nasazením tohoto léku upravena. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se předtím, než podáte tento lék, s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Upozornění a opatření

Před podáním tohoto přípravku dítěti se poraďte s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Problémy s játry

Pokud Vaše dítě trpí onemocněním jater, řekněte to před zahájením léčby přípravkem EMEND lékaři. To proto, že játra hrají důležitou roli při rozkladu léku v těle. Proto lékař může během léčby potřebovat sledovat stav jater.

Děti a dospívající

Nepodávejte přípravek EMEND prášek pro perorální suspenzi dětem mladším 6 měsíců nebo s hmotností menší než 6 kg, ani dospívajícím mezi 12 a 18 lety, protože prášek pro perorální suspenzi nebyl u této populace hodnocen.

Další léčivé přípravky a přípravek EMEND

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat. To proto, že přípravek EMEND může ovlivňovat účinky jiných léků během léčby přípravkem EMEND a po ní. Jiné léky mohou také ovlivňovat účinky tohoto léku.

Přípravek EMEND nepodávejte a informujte lékaře nebo lékárníka, pokud dítě užívá některý z následujících léků (viz také bod „Nepodávejte EMEND“). To proto, že jejich podávání se bude muset před zahájením podávání přípravku EMEND upravit:

- pimozid – na problémy s duševním zdravím,
- terfenadin a astemizol – na sennou rýmu a jiné alergie,
- cisaprid – na trávicí problémy.

Tento lék nepodávejte a informujte lékaře nebo lékárníka, pokud se dítě týká cokoli z výše uvedeného.

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud dítě užívá kterýkoli z následujících léků:

- léky ovlivňující imunitní systém – jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus,
- alfentanil, fentanyl – proti bolesti,
- chinidin – na nepravidelný tep srdce,
- léky proti rakovině – jako je irinotekan, etoposid, vinorelbin, ifosfamid,
- léky obsahující „deriváty námelových alkaloidů“ – jako je ergotamin a diergotamin – na migrénu,
- léky na ředění krve – jako je warfarin, acenokumarol. Dítě může během léčby přípravkem EMEND potřebovat krevní testy,
- antibiotika k léčbě infekcí – jako je rifampicin, klarithromycin, telithromycin,
- fenytoin – k léčbě záchvatů (křečí),
- karbamazepin – na deprese a epilepsii,
- midazolam, triazolam, fenobarbital – utišující léky nebo léky usnadňující spánek,
- třezalka tečkovaná – bylinný lék na deprese,
- inhibitory proteázy – na infekce HIV,
- ketokonazol, kromě šampónu (používá se k léčbě Cushingova syndromu – kdy tělo vytváří nadměrná množství kortizolu),
- protiplísňové léky, jako je itrakonazol, vorikonazol, posakonazol,
- nefazodon – na deprese,
- kortikosteroidy – jako je dexamethason a methylprednisolon,
- léky proti úzkosti, jako je alprazolam,
- tolbutamid – na cukrovku,
- léky k zabránění početí, které mohou zahrnovat antikoncepční pilulky, kožní náplasti, implantáty a některá nitroděložní tělíska, která uvolňují hormony. Ty nemusí fungovat odpovídajícím způsobem, pokud se používají s tímto lékem. Během léčby tímto lékem a až 2 měsíce po ukončení léčby můžete potřebovat používat jiné nebo dodatečné nehormonální formy antikoncepce.

Pokud se dítěte něco z výše uvedeného týká (nebo si nejste jistý(á)), poraďte se předtím, než podáte tento lék, s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Těhotenství a kojení

Tento přípravek se během těhotenství a kojení nesmí užívat, pokud to není nezbytně nutné.

Ohledně informací týkajících se těhotenství, kojení a antikoncepce požádejte o radu svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nutno vzít v úvahu, že u některých lidí může po užití přípravku EMEND vzniknout pocit závratí a ospalosti. Pokud Vaše dítě má pocit závratí nebo ospalosti, nesmí po užití tohoto přípravku jezdit na kole ani používat žádné nástroje nebo obsluhovat stroje.

Přípravek EMEND obsahuje sacharózu a laktózu

Tobolky přípravku EMEND obsahují sacharózu a laktózu. Pokud Vás lékař řekl, že Vaše dítě nesnáší některé cukry, poraďte se s lékařem, než začnete tento přípravek dítěti podávat.

Přípravek EMEND obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se EMEND užívá

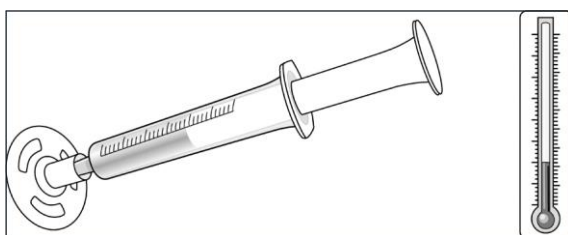
Zdravotničtí pracovníci: Viz pokyny pro zdravotnické pracovníky pro přípravu perorální suspenze na konci příbalové informace. Ty Vám řeknou jak připravit dávku přípravku EMEND prášek pro perorální suspenzi.

Rodiče a ošetřovatelé: Tento přípravek dítěti vždy podávejte přesně podle pokynů lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Je velmi důležité podávat tento lék přesně podle pokynů níže.

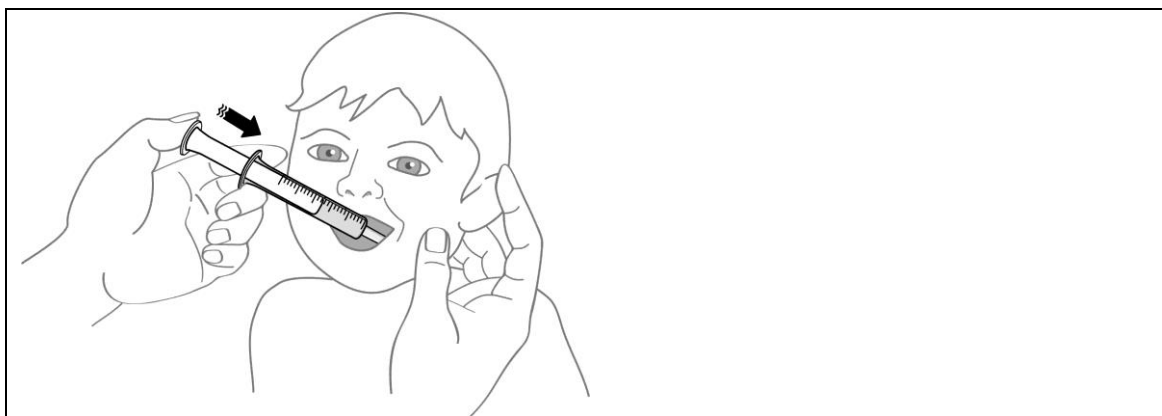
Pro každou dávku přípravku EMEND dostanete předplněný perorální dávkovač obsahující předepsanou dávku pro dítě.

Uchovávejte dávkovač v chladničce (při teplotě 2 °C – 8 °C) předtím, než podáte lék dítěti.



Lék použijte během 2 dnů od obdržení od zdravotnického pracovníka.

Před podáním může být lék ponechán při pokojové teplotě (při teplotě do 30 °C) po dobu až 3 hodiny.



Barva léku v perorálním dávkovači může mít různé odstíny růžové (světle růžová až tmavě růžová). To je normální a lék je v pořádku k použití.

- Sundejte uzávěr perorálního dávkovače.
- Umístěte špičku perorálního dávkovače do úst dítěte podél vnitřní strany tváře buď na pravé nebo levé straně.
- Pomalu tlačte na píst až dolů, aby byl podán všechny lék v perorálním dávkovači.

Nemůže-li dítě užít celou dávku, volejte dětského lékaře.

Po ukončení podání nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Kolik přípravku se podává

- Správnou dávku prášku pro perorální suspenzi vypočítá lékař na základě hmotnosti dítěte.
- Dávku neměňte ani léčbu neukončujte bez předchozí rady s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kdy se přípravek podává

1. den:

- tento lék podejte 1 hodinu před zahájením chemoterapeutického cyklu.

2. a 3. den:

- pokud se dítěti nepodává žádná chemoterapie – lék podejte ráno.
- pokud se dítěti podává chemoterapie – lék podejte 1 hodinu před zahájením chemoterapeutického cyklu.

Přípravek EMEND lze podávat bez ohledu na jídlo.

Tento přípravek vždy podávejte s dalšími léky, aby se zabránilo pocitu nevolnosti a zvracení. Po léčbě přípravkem EMEND může lékař požádat, aby dítě pokračovalo v užívání dalších léků k zabránění pocitu nevolnosti a zvracení, které mohou zahrnovat:

- kortikosteroid – jako je dexamethason a
- „antagonistu 5HT₃“ – jako je ondansetron.

Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jestliže jste podal(a) více přípravku EMEND, než jste měl(a)

Nepodávejte dítěti více tohoto léku, než doporučil lékař. Pokud dítěti podáte více, než se mělo podat, ihned se obraťte na lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek EMEND podat

Pokud dítě vynechá dávku tohoto léku, poraďte se s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Přestaňte tento lék podávat a ihned navštivte lékaře, pokud Vy nebo dítě zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků – dítě může potřebovat neodkladnou lékařskou pomoc:

- alergická reakce – příznaky mohou zahrnovat kopřivku, vyrážku, svědění, potíže s dýcháním nebo polykáním (četnost výskytu není známa).

Pokud zaznamenáte některý z výše uvedených závažných nežádoucích účinků, přestaňte tento lék podávat a ihned vyhledejte lékaře.

Další nežádoucí účinky

Pokud Vy nebo dítě zaznamenáte kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru:

Časté: mohou postihnout až 1 z 10 lidí

- zácpa nebo poruchy trávení,
- bolesti hlavy,
- pocit únavy,
- ztráta chuti k jídlu,
- škytavka,
- zvýšené množství jaterních enzymů v krvi (ukáže se v testech).

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 lidí

- pocit závratí nebo ospalosti,
- akné, vyrážka,
- pocit úzkosti,
- říhání, pocit nevolnosti, zvracení, pálení žáhy, bolest žaludku, sucho v ústech, plynatost,
- bolestivé nebo pálivé močení,
- pocit slabosti, celkový pocit nepohody,
- návaly horka/zarudnutí obličeje nebo kůže,
- rychlý nebo nepravidelný tep,
- horečka se zvýšeným rizikem infekce, snížení počtu červených krvinek (ukáže se v testech).

Vzácné: mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí

- potíže s přemýšlením, nedostatek energie, poruchy vnímání chutí,
- citlivost kůže na sluneční světlo, nadměrné pocení, mastná kůže, boláky na kůži, svědivá vyrážka, Stevens–Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza (vzácné, závažné kožní reakce),
- euforie (pocit nadměrného štěstí), pocit zmatenosti,
- bakteriální infekce, plísňové infekce,
- těžká zácpa, žaludeční vředy, zánět tenkého střeva a tlustého střeva, boláky v ústech, nadýmání,
- časté močení nebo větší výdej moči, než je obvyklé, přítomnost cukru nebo krve v moči,
- pocit nepohody na hrudi, otok, změna způsobu chůze,
- kašel, hlen v zadní části hrdla (tzv. zadní rýma), podráždění hrdla, kýchání, bolest v krku,
- výtok z očí a svědění očí,
- zvonění v uších,
- svalové křeče, svalová slabost,
- nadměrná žízeň,
- pomalý srdeční tep, onemocnění srdce a cév,
- nízký počet bílých krvinek, nízké hladiny sodíku v krvi, pokles tělesné hmotnosti.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek EMEND uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Před rekonstitucí:

Přípravek Emend bude obecně uchováván zdravotnickými pracovníky. Podrobnosti o uchovávání, pokud je budete potřebovat, jsou následující:

Nepodávejte dítěti tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabici a sáčku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Po rekonstituci:

Před podáním může být perorální suspenze uchovávána při pokojové teplotě po dobu až 3 hodiny (při teplotě do 30 °C). Také může být uchovávána v chladničce po dobu až 72 hodin (při teplotě 2 °C – 8 °C).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co EMEND obsahuje

- Léčivou látkou je aprepitantum. Jeden sáček obsahuje aprepitantum 125 mg. Po rekonstituci obsahuje 1 ml perorální suspenze aprepitantum 25 mg.
- Pomocnými látkami jsou hypolóza (E 463), natrium-lauryl-sulfát, sacharóza a laktóza (viz bod 2, odstavce „Přípravek EMEND obsahuje sacharózu a laktózu“), červený oxid železitý (E 172) a natrium-stearyl-fumarát.

Jak EMEND vypadá a co obsahuje toto balení

Prášek pro perorální suspenzi je růžový až světle růžový prášek v sáčku na jedno použití.

Krabička na jedno použití.

Jedna krabička obsahuje jeden sáček, jeden 1ml a jeden 5ml perorální dávkovač (polypropylenový se silikonovým o-kroužkem), jeden uzávěr a jednu mísicí nádobku (polypropylenovou).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 446 5700
inform_pt@merck.com

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 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

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@merck.com

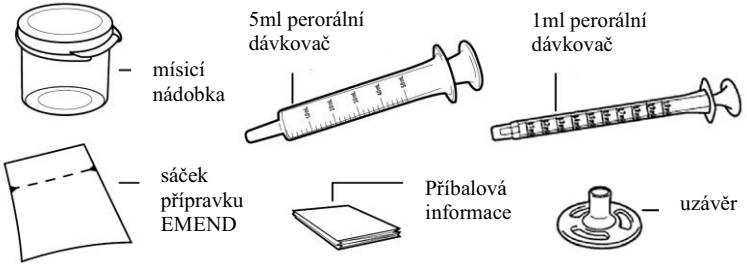

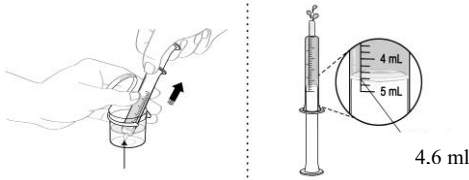


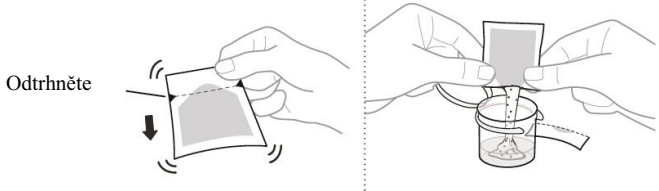
Tato příbalová informace byla naposledy revidována

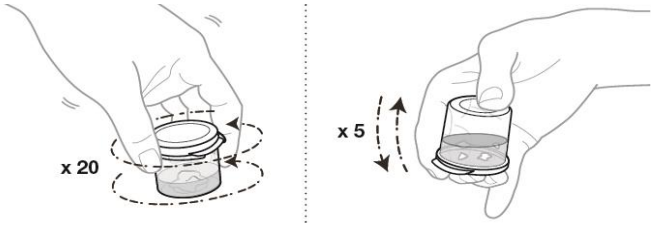
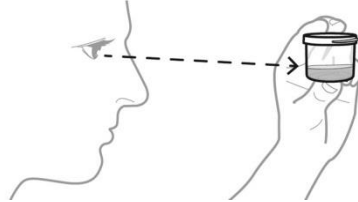

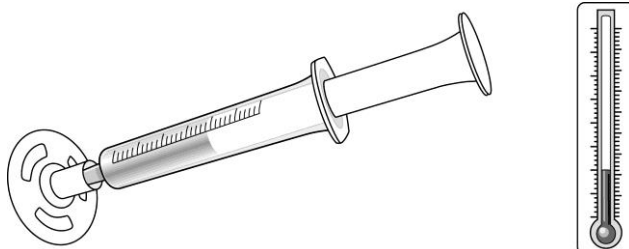
Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Instrukce pro zdravotnické pracovníky k přípravě perorální suspenze

<p>Jedno balení přípravku EMEND obsahuje sáček s práškem pro perorální suspenzi, 1ml a 5ml perorální dávkovač, jeden uzávěr a jednu mísicí nádobku.</p>	
<p>1. Naplňte mísicí nádobku pitnou vodou o pokojové teplotě.</p>	
<p>2. Naplňte 5ml perorální dávkovač 4,6 ml vody z mísicí nádobky. Ujistěte se, že perorální dávkovač neobsahuje vzduch (je-li vzduch přítomen, odstraňte jej).</p>	
<p>3. Zlikvidujte všechnu zbývající vodu v mísicí nádobce.</p>	
<p>4. Dejte 4,6 ml vody z perorálního dávkovače zpět do mísicí nádobky.</p>	
<p>5. Jeden sáček přípravku EMEND pro přípravu perorální suspenze obsahuje 125 mg aprepitantu, který se rozpustí ve 4,6 ml vody, čímž se získá finální koncentrace 25 mg/ml. Držte sáček přípravku EMEND prášek pro perorální suspenzi svisle a setřeptejte obsah do spodní části, než jej otevřete.</p> <p>6. Vysypte veškerý obsah sáčku do 4,6 ml vody v mísicí nádobce a uzavřete víčkem.</p>	

<p>7. Suspenzi přípravku EMEND jemným kroužením 20krát promíchejte; potom opatrně mísicí nádobku 5krát obraťte.</p> <p>Abyste zabránil(a) pění, mísicí nádobkou netřeptejte. Směs bude zakalená, růžová až světle růžová.</p>			
<p>8. Zkontrolujte přítomnost shluků a pěny ve směsi přípravku EMEND:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jsou-li přítomny nějaké shluky, opakujte krok 7, dokud shluky nezmizí. - Je-li přítomna pěna, počkejte, než pěna zmizí, než přejdete ke kroku 9. 			
<p>9. Naplňte perorální dávkovač předepsanou dávkou z mísicí nádobky v souladu s tabulkou níže.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Na základě dávky zvolte perorální dávkovač: <ul style="list-style-type: none"> - Jestliže je dávka 1 ml a nižší, použijte 1ml perorální dávkovač. - Jestliže je dávka vyšší než 1 ml, použijte 5ml perorální dávkovač. - Je obvyklé mít v mísicí nádobce přebytek léčiva. <p>Ujistěte se, že perorální dávkovač neobsahuje vzduch (je-li vzduch přítomen, odstraňte jej).</p> <p>Ujistěte se, že perorální dávkovač obsahuje předepsanou dávku.</p>			
	1. Den	2. Den	3. Den
<p>EMEND Perorální suspenze 25 mg/ml</p>	<p>3 mg/kg perorálně Maximální dávka 125 mg</p>	<p>2 mg/kg perorálně Maximální dávka 80 mg</p>	<p>2 mg/kg perorálně Maximální dávka 80 mg</p>
<p>10. Umístěte uzávěr na perorální dávkovač, dokud nezapadne.</p> <p>11. Pokud není dávka podána bezprostředně po odměření, uchovávejte naplněný(é) perorální dávkovač(e) v chladničce při teplotě 2 °C - 8 °C po dobu až 72 hodin před použitím. Při výdeji dávky (dávek) ošetřovateli</p>			

<p>(ošetřovatelce) jej (ji) informujte, aby perorální dávkovač(e) uchovával(a) v chladu do doby, než bude připraven(a) dávku podat.</p> <p>12. Perorální suspenze může být uchovávána při pokojové teplotě (při teplotě do 30 °C) po dobu až 3 hodiny před použitím.</p>	
<p>Zlikvidujte všechnu zbývající směs a odpadní materiál. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.</p>	