

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EMEND 125 mg kõvakapsel

EMEND 80 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 125 mg kapsel sisaldab 125 mg aprepitanti. Iga 80 mg kapsel sisaldab 80 mg aprepitanti.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kapsel sisaldab 125 mg sahharoosi (125 mg kapslis).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kapsel sisaldab 80 mg sahharoosi (80 mg kapslis).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

125 mg on läbipaistmatu kapsel, mille üks pool on roosa ja teine pool valge, kuhu on musta tindiga märgitud „462“ ja „125 mg“. 80 mg on läbipaistmatud kapslid, mille mõlemad pooled on valged ja kuhu on musta tindiga märgitud „461“ ja „80 mg“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pahaloomulise kasvaja tugevalt ja mõõdukalt emetogeense kemoterapiaga seotud iivelduse ja oksendamise profülaktika täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest.

EMEND 125 mg/80 mg manustatakse osana kombinatsioonravist (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

EMEND'i manustatakse 3 päeva jooksul raviskeemi osana, mis sisaldab kortikosteroidi ja 5-HT₃ antagonistit. Soovitatav suukaudne annus on esimesel päeval 1 tund enne kemoterapiat 125 mg üks kord ööpäevas ning teisel ja kolmandal päeval 80 mg hommikul üks kord ööpäevas.

Kasvaja emetogeense kemoterapiaga seotud iivelduse ja oksendamise profülaktikaks täiskasvanutel soovitatakse järgmisi raviskeeme:

Ravikuur väga emetogeense kemoterapia korral

	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev
EMEND	125 mg suu kaudu	80 mg suu kaudu	80 mg suu kaudu	-
Deksametasoon	12 mg suu kaudu	8 mg suu kaudu	8 mg suu kaudu	8 mg suu kaudu
5-HT ₃ antagonistid	5-HT ₃ antagonistide standardannus. Vt tooteinfot valitud 5-HT ₃ antagonisti sobiva annuse kohta.	-	-	-

Deksametasooni tuleb manustada esimesel ravipäeval 30 minutit enne kemoterapiat ning 2. – 4. ravipäeva hommikul. Deksametasooni annuse valimisel võeti arvesse toimeainete koostoimeid.

Ravikuur mõõdukalt emetogeense kemoterapia korral

	1. päev	2. päev	3. päev
EMEND	125 mg suu kaudu	80 mg suu kaudu	80 mg suu kaudu
Deksametasoon	12 mg suu kaudu	-	-
5-HT ₃ antagonistid	5-HT ₃ antagonistide standardannus. Vt tooteinfot valitud 5-HT ₃ antagonisti sobiva annuse kohta.	-	-

Deksametasooni tuleb manustada 30 minutit enne kemoterapiat esimesel ravipäeval. Deksametasooni annuse valimisel võeti arvesse toimeainete koostoimeid.

Lapsed

Noorukid (vanuses 12...17 aastat)

EMEND'i manustatakse 3 päeva jooksul raviskeemi osana, mis sisaldab 5-HT₃ antagonisti. EMEND kapslite soovitatav annus on 125 mg suu kaudu esimesel ravipäeval ning 80 mg suu kaudu teisel ja kolmandal ravipäeval. EMEND'i manustatakse suu kaudu 1 tund enne kemoterapia algust esimesel, teisel ja kolmandal ravipäeval. Kui teisel ja kolmandal päeval kemoterapiat ei teostata, tuleb EMEND'i manustada hommikul. 5-HT₃ antagonistide annustamise kohta vaata vastavat ravimi omaduste kokkuvõtet. Kui EMEND'iga samaaegselt manustatakse kortikosteroidi, näiteks deksametasooni, tuleb kortikosteroidi manustada tavalisest annusest 50% väiksemas annuses (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Alla 12-aastastel lastel ei ole 80 mg ja 125 mg kapslite ohutus ja efektiivsus tõestatud. Andmed puuduvad. Annustamine imikutel, väikelastel ja lastel vanuses 6 kuud kuni alla 12 aastat – vt suukaudse suspensiooni pulbri ravimi omaduste kokkuvõte.

Üldine

Efektiivsusandmeid EMEND'i kombineerimise kohta teiste kortikosteroidide ja 5-HT₃ antagonistidega on vähe. Lisateabe saamiseks koosmanustamise kohta kortikosteroididega vt lõik 4.5. Palun tutvuge samaaegselt manustatavate 5-HT₃ antagonistide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Sugu

Annust ei ole vaja kohandada soost lähtuvalt (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel või hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid vähe ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Nendel patsientidel tuleb aprepitandi kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Kõvakapsel tuleb tervelt alla neelata.

EMEND'i võib manustada koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Koosmanustamine pimosiidi, terfenadiini, astemisooli või tsisapriidiga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsiendid

Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid vähe ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Nendel patsientidel tuleb EMEND'i kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.2).

CYP3A4 koostoime

EMEND'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kes saavad samaaegset ravi peamiselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavate suu kaudu manustatavate toimeainetega, millel on kitsas terapeutiline vahemik, nagu tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus, alfentaniil, tungaltera alkaloidide derivaadid, fentanüül ja kinidiin (vt lõik 4.5). Lisaks peab eriti ettevaatlik olema irinotekaani samaaegsel manustamisel, kuna ravimite kooskasutamisel võib suureneha toksilisus.

Manustamine koos varfariiniga (CYP2C9 substraat)

Pikaajalist varfariinravi saavatel patsientidel tuleb ravi ajal EMEND'iga ja 14 päeva jooksul pärast iga 3-päevast ravikuuri kontrollida hoolikalt protrombiiniaega (vt lõik 4.5).

Manustamine koos hormonaalsete kontratseptiividega

EMEND'i kasutamise ajal ja kuni 28 päeva pärast EMEND'i manustamist võib väheneda hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus. EMEND-ravi ajal ja 2 kuud pärast EMEND'i viimase annuse manustamist tuleb kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

Abiained

EMEND kapslid sisaldavad sahharoosi. Päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aprepitant (125 mg/80 mg) on CYP3A4 substraat, mõõdukas inhibiitor ja indutseerija. Aprepitant on ka CYP2C9 indutseerija. Ravi ajal EMEND'iga on CYP3A4 inhibeeritud. Ravi lõppedes põhjustab EMEND CYP2C9, CYP3A4 mõõduva kerge indutseerimise ja glükuronidatsiooni. Aprepitandil ei

tundu olevat koostoimeid transportvalgu P-glükoproteiiniga, mida näitas koostoimete puudumine aprepitandi ja digoksiini vahel.

Aprepitandi toime teiste toimeainete farmakokineetikale

CYP3A4 inhibeerimine

CYP3A4 mõõduka inhibiitorina võib aprepitant (125 mg/80 mg) põhjustada samaaegselt manustatavate CYP3A4 poolt metaboliseeritavate toimeainete plasmakontsentratsiooni suurenemist. Suu kaudu manustatud CYP3A4 substraatide kogu ekspositsioon võib 3-päevase ravikuuri ajal EMEND'iga suureneda kuni ligikaudu 3 korda; aprepitandi toime veenisiseselt manustatud CYP3A4 substraatide plasmakontsentratsioonile on väiksem. EMEND'i ei tohi manustada samaaegselt pimosiidi, terfenadiini, astemisooli või tsisapriidiga (vt lõik 4.3). CYP3A4 pärssimine aprepitandi poolt võib põhjustada nende toimeainete plasmakontsentratsiooni suurenemist, mis võib põhjustada potentsiaalselt tõsiseid või eluohtlikke reaktsioone. EMEND'i ja peamiselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate suukaudselt manustatavate kitsa terapeutilise vahemikuga toimeainete, nagu tsüklosporiini, takroliimuse, siroliimuse, everoliimuse, alfentaniili, diergotamiini, ergotamiini, fentanüüli ja kinidiini samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Kortikosteroidid

Deksametasoon: EMEND'i 125 mg/80 mg ravikuuri kasutamisel koos deksametasooniga tuleb deksametasooni suukaudset annust vähendada ligikaudu 50% võrra. Kemoterapiast põhjustatud iivelduse ja oksendamise (*chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV) kliinilistes uuringutes võeti deksametasooni annuse valimisel arvesse toimeainete koostoimeid (vt lõik 4.2). Raviskeemi korral, kus esimesel ravipäeval manustati 125 mg EMEND'i koos 20 mg suukaudse deksametasooniga ja 2. - 5. ravipäeval 80 mg EMEND'i ööpäevas koos 8 mg suukaudse deksametasooniga, suurenes CYP3A4 substraadi deksametasooni AUC 1. ja 5. ravipäeval 2,2 korda.

Metüülprednisoloon: EMEND'i 125 mg/80 mg ravikuuri kasutamisel koos metüülprednisolooniga tuleb metüülprednisolooni veenisisesest annust vähendada ligikaudu 25% ja suukaudset annust ligikaudu 50% võrra. Raviskeemi korral, kus esimesel päeval manustati EMEND'i annuses 125 mg koos veenisisesese metüülprednisolooniga 125 mg ning teisel ja kolmandal päeval EMEND'i annuses 80 mg/ööpäevas koos suukaudse metüülprednisolooniga 40 mg, suurenes CYP3A4 substraadi metüülprednisolooni AUC esimesel päeval 1,3 korda ja kolmandal päeval 2,5 korda.

Metüülprednisolooni püsiravi korral võib metüülprednisolooni AUC väheneda 2 nädala jooksul pärast EMEND'iga ravi alustamist aprepitandi CYP3A4 indutseeriva toime tõttu. See toime võib olla enam väljendunud suukaudselt manustatud metüülprednisolooni puhul.

Kemoterapeutikumid

Farmakokineetilistes uuringutes, kus manustati EMEND'i 125 mg 1. päeval ja 80 mg/ööpäevas 2. ja 3. päeval, ei mõjutanud see 1. päeval intravenoosselt manustatud dotsetakseeli või 1. või 8. päeval intravenoosselt manustatud vinorelbiini farmakokineetikat. Kuna EMEND'i mõju suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatide farmakokineetikale on suurem, kui intravenoosselt manustatavate CYP3A4 substraatide farmakokineetikale, siis koostoimet suukaudselt manustatud kemoterapeutikumidega, mis metaboliseeritakse põhiliselt või osaliselt CYP3A4 poolt (nt etoposiid, vinorelbiin) ei saa välistada. Patsientide puhul, kes saavad põhiliselt või osaliselt CYP3A4 poolt metaboliseeritavaid ravimeid, peab olema ettevaatlik ning vajalikuks võib osutuda täiendav jälgimine (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on aprepitandi ja ifosfamiidi koosmanustamisel teatatud neurotoksilisuse juhtudest, mis on ifosfamiidi võimalik kõrvaltoime.

Immunosupressandid

3-päevase CINV ravirežiimi ajal võib tekkida CYP3A4 poolt metaboliseeritavate immunosupressantide (nt tsüklosporiini, takroliimuse, everoliimuse ja siroliimuse) ekspositsiooni mõõduv ja mõõdukas suurenemine, millele järgneb nende ekspositsiooni kerge vähenemine. Arvestades 3-päevase ravirežiimi lühikest kestust ja ekspositsiooni ajast sõltuvaid piiratud muutusi, ei soovitata EMEND'i 3-päeval ravikuuril vähendada immunosupressandi annuseid.

Midasolaam

Midasolaami või teiste CYP3A4 poolt metaboliseeritavate bensodiasepiinide (alprasolaam, triasolaam) plasmakontsentratsiooni suurenemise võimalikke toimeid tuleb arvesse võtta nende ravimite manustamisel koos EMEND'iga (125 mg/80 mg).

EMEND'i toimel suurenes tundliku CYP3A4 substraadi midasolaami AUC 2,3 korda esimesel päeval ja 3,3 korda viiendal päeval, kui midasolaami manustati ühekordses suukaudses annuses 2 mg 1. ja 5. päeval ning EMEND'i manustati esimesel päeval annuses 125 mg ning teisel kuni viiendal päeval annuses 80 mg/ööpäevas.

Teises midasolaami veenisisesel manustamise uuringus manustati EMEND'i 1. päeval annuses 125 mg ning 2. ja 3. päeval annuses 80 mg/ööpäevas; midasolaami manustati veenisiseselt annuses 2 mg enne EMEND'i 3-päevast ravikuuri ning 4., 8. ja 15. päeval. EMEND'i toimel suurenes midasolaami AUC 4. päeval 25% ja vähenes 8. päeval 19% ning 15. päeval 4%. Neid toimeid ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Kolmandas uuringus manustati lisaks midasolaamile (nii intravenoosselt kui suukaudselt) ka EMEND'i 125 mg 1. päeval ja 80 mg/ööpäevas 2. ja 3. päeval, ondansetrooni 32 mg 1. päeval ja 12 mg deksametasooni 1. päeval ning 8 mg deksametasooni 2.- 4. päeval. See kombinatsioon (st EMEND, ondansetron ja deksametasoon) vähendas suukaudse midasolaami AUC-d 6. päeval 16%, 8. päeval 9%, 15. päeval 7% ja 22. päeval 17%. Neid toimeid ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Täiendav uuring viidi läbi intravenoosselt manustatud midasolaami ja EMEND'iga. 2 mg midasolaami manustati intravenoosselt 1 tund pärast 125 mg EMEND'i suukaudset üksikannust. Midasolaami plasma AUC suurenes 1,5 korda. Seda mõju ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Indutseerimine

Aprepitant võib CYP2C9, CYP3A4 ja glükuronidatsiooni kerge indutseerijana põhjustada samasid eliminatsiooniteid kasutavate substraatide plasmakontsentratsiooni vähenemist kuni kahe nädala jooksul peale ravi algust ja ravi. See toime võib avalduda alles pärast EMEND'i 3-päevase ravi lõppu. CYP2C9 ja CYP3A4 substraatide korral on indutseerimine mööduv ja saavutab maksimaalse toime 3...5 päeva pärast EMEND'i 3-päevase ravi lõpetamist. Toime püsib mõne päeva, seejärel kahaneb aeglaselt ja kaks nädalat pärast EMEND-ravi lõpetamist on kliiniliselt ebaoluline. Glükuronidatsiooni kerge indutseerimine on täheldatav ka 80 mg aprepitandi suukaudsel manustamisel 7 päeva jooksul. Puuduvad andmed CYP2C8 ja CYP2C19 toime kohta. Varfariini, atsenokumarooli, tolbutamiidi, fenütoiini või teiste teadaolevalt CYP2C9 kaudu metaboliseeruvate toimeainete samaaegsel kasutamisel aprepitantiga tuleb olla ettevaatlik.

Varfariin

Pikaajalisel varfariinraviga olevatel patsientidel tuleb EMEND'iga ravi korral ja 2 nädala jooksul pärast iga kemoteraapiast põhjustatud iivelduse ja oksendamise 3-päevast ravikuuri hoolikalt kontrollida protrombiiniaega (vt lõik 4.4). Kui pikaajalist varfariinravi saavatele tervetele isikutele manustati EMEND'i üksikannus 125 mg esimesel päeval ning 2. ja 3. päeval 80 mg/ööpäevas, puudus 3. päeval toime määratud R(+)- või S(-)-varfariini plasma AUCle; samas täheldati 5 päeva pärast EMEND'iga ravi lõpetamist S(-)-varfariini (CYP2C9 substraat) kontsentratsiooni 34% vähenemist, millega kaasnes protrombiiniaja 14% langus.

Tolbutamiid

Kui EMEND'i manustati 1. päeval annuses 125 mg ning 2. ja 3. päeval annuses 80 mg/ööpäevas ning tolbutamiidi (CYP2C9 substraat) manustati suukaudses annuses 500 mg enne EMEND'i 3-päevast ravikuuri ning 4., 8. ja 15. päeval, vähenes tolbutamiidi AUC 4. päeval 23%, 8. päeval 28% ja 15. päeval 15%.

Hormonaalsed kontratseptiivid

EMEND'i kasutamise ajal ja kuni 28 päeva pärast EMEND'i manustamist võib väheneda hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus. EMEND-ravi ajal ja 2 kuud pärast EMEND'i viimase

annuse manustamist tuleb kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kliinilises uuringus manustati etinüülöstradioli ja noretindrooni sisaldava suukaudse kontratseptiivi ühekordne annus 1.-21. päeval koos EMEND'iga annustes 125 mg 8. päeval ja 80 mg/ööpäevas 9. ja 10. päeval, ondansetrooniga 32 mg intravenoosselt 8. päeval ja suukaudse deksametasooniga manustatuna 12 mg 8. päeval ja 8 mg/ööpäevas 9., 10. ja 11. päeval. Selles uuringus vähenesid 9. - 21. päeval etinüülöstradioli kontsentratsioonid 64% ja noretindrooni kontsentratsioonid 60%.

5-HT₃ antagonistid

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei olnud aprepitandil kliiniliselt olulist toimet ondansetrooni, granisetroni või hüdrodolasetroni (dolasetroni aktiivne metaboliit) farmakokineetikale.

Teiste ravimite toime aprepitandi farmakokineetikale

EMEND'i manustamisel koos CYP3A4 aktiivsust inhibeerivate toimeainetega (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon ja proteaasi inhibiitorid) peab olema ettevaatlik, kuna selle tagajärjel suureneb tõenäoliselt aprepitandi plasmakontsentratsioon mitmekordselt (vt lõik 4.4).

Vältida tuleb EMEND'i manustamist koos CYP3A4 aktiivsust tugevalt indutseerivate toimeainetega (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal), kuna selle tagajärjel väheneb aprepitandi plasmakontsentratsioon, millega võib kaasneda EMEND'i toime vähenemine. EMEND'i ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide üheaegset kasutamist ei soovitata.

Ketokonasool

Kui aprepitandi ühekordne 125 mg annus manustati tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli 10-päevase (400 mg/ööpäevas) ravikuuri 5. päeval, suurenes aprepitandi AUC ligikaudu 5 korda ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 3 korda.

Rifampitsiin

Kui aprepitandi ühekordne 375 mg annus manustati tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini 14-päevase (600 mg/ööpäevas) ravikuuri 9. päeval, vähenes aprepitandi AUC 91% ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 68%.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvastased meetodid meestele ja naistele

EMEND'i kasutamisel ja järgneva 28 päeva jooksul võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus. EMEND'i ravi ajal ja 2 kuud pärast EMEND'i viimase annuse manustamist tuleb kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

Kliinilised andmed aprepitandi manustamise kohta raseduse ajal puuduvad. Aprepitandi võimalikku reproduktsioonitoksilisust ei ole täielikult kirjeldatud, kuna loomkatsetes ei olnud võimalik saavutada kõrgemaid kontsentratsioone, kui annusega 125 mg/80 mg inimestel saavutatud terapeutiline kontsentratsioon. Loomkatsed ei näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Neurokiniini regulatsiooni muutuste võimalik mõju reproduktsioonile ei ole teada. EMEND'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Aprepitant eritub imetavate rottide rinnapiima. Ei ole teada, kas aprepitant eritub inimese rinnapiima, seetõttu ei ole EMEND-ravi ajal rinnaga toitmine soovitatav.

Fertiilsus

Aprepitandi võimalikku toimet fertiilsusele ei ole täielikult iseloomustatud, kuna loomkatsetes ei saavutatud ravimi kõrgemaid kontsentratsioone kui inimestel saadud terapeutiline kontsentratsioon. Need fertiilsusuuringud ei näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet paaritusele, fertiilsusele, embrüo/loote arengule või spermatoosidide arvule ja liikuvusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

EMEND'il võib olla kerge toime autojuhtimise, rattaga sõitmise ja masinate käsitsemise võimele. Pärast EMEND'i manustamist võib esineda peeringlust ja unisust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Aprepitandi ohutust on hinnatud ligikaudu 6500 täiskasvanul enam kui 50 uuringus ning kahes lastega läbi viidud keskses kliinilises uuringus, kus osales 184 last ja noorukit.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati tugevalt emetogeenset kemoteraapiat (HEC) saanud patsientidel suurema esinemissagedusega aprepitanti rühmas kui standardravi saanud täiskasvanutel olid luksumine (4,6% versus 2,9%),alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine (2,8% versus 1,1%), düspepsia (2,6% versus 2,0%), kõhukinnisus (2,4% versus 2,0%), peavalu (2,0% versus 1,8%) ja isutus (2,0% versus 0,5%). Mõõdukalt emetogeenset kemoteraapiat (MEC) saanud patsientidel oli kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks, mis esines aprepitanti ravirühmas sagedamini kui standardravi saavatel täiskasvanutel väsimus (1,4% versus 0,9%).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest kasvaja emetogeense kemoteraapia ajal aprepitanti sisaldavat ravi saanud lastel teatati suurema esinemissagedusega võrreldes kontrollravi saanud lastega, olid luksumine (3,3% versus 0,0%) ja punastamine (1,1% versus 0,0%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgnevaid kõrvaltoimeid täheldati nii tugevalt kui ka mõõdukalt emetogeense kemoteraapia uuringute ühendatud analüüsis suurema esinemissagedusega kui standardravi puhul täiskasvanutel või lastel või turuletulekujärgselt. Tabelis toodud esinemissageduste rühmad põhinevad täiskasvanutel läbi viidud uuringutel; lastel läbi viidud uuringutes täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedused olid sarnased või väiksemad, välja arvatud juhul, kui need on tabelis välja toodud. Mõndasid täiskasvanutel esinenud vähem sagedamini esinevaid ravimi kõrvaltoimeid lastel läbi viidud uuringutes ei täheldatud.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$) sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	kandidoos, stafülokokkinfektsioon	Harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	palavikuga neutropeenia, aneemia	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid	Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	isutus	Sage
	liigjanusus	Harv
Psühhiaatrilised häired	rahutus	Aeg-ajalt
	desorientatsioon, eufooria	Harv
Närvisüsteemi häired	peavalu	Sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	pearinglus, somnolentsus	Aeg-ajalt
	tunnetushäire, letargia, düsgeusia	Harv
Silma kahjustused	konjunktiviit	Harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	tinnitus	Harv
Südame häired	südamepekslemine bradükardia, kardiovaskulaarne haigusseisund	Aeg-ajalt Harv
Vaskulaarsed häired	kuumahood/punastamine	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	luksumine orofarüngeaalne valu, aevastamine, köha, limaeritus ninaneelu, kurguärritus	Sage Harv
Seedetrakti häired	kõhukinnisus, düspepsia rõhitis, iiveldus [†] , oksendamine [†] , maohappe refluks, kõhuvalu, suukuivus, puhitus kaksteistsõrmiksoole haavandi perforatsioon, suupõletik, kõhupuhitus, tiheda konsistentsiga väljaheide, neutropeeniline koliit.	Sage Aeg-ajalt Harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve, akne valgustundlikkus, liighigistus, seborröa, nahakahjustus, pruriitiline lööve, Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs kihelus, nõgestõbi	Aeg-ajalt harv Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihasekramp, lihasnõrkus	Harv
Neerude ja kuseteede häired	kusemishäire sagekusesus	Aeg-ajalt Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus asteenia, haiglane olek tursed, rindkerveaevus, häired kõndimisel	Sage Aeg-ajalt Harv
Uuringud	ALAT aktiivsuse suurenemine ASAT aktiivsuse suurenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine punverelibledede leid uriinis, vere naatriumisisalduse vähenemine, kehakaalu vähenemine, neutrofiilide arvu langus, glükoos uriinis, urineerimisvajaduse suurenemine	Sage Aeg-ajalt Harv

[†] Esimesel 5 päeval pärast kemoteraapiat olid iiveldus ja oksendamine efektiivsuse parameetriteks ning kõrvaltoimetena teatati neist pärast 5-päevast perioodi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõrvaltoimete profiilid täiskasvanutel olid mitmetsüklilise nii tugevalt kui ka mõõdukalt emetogeense keemiaravi kuni 6 lisatsükli puhul üldjuhul sarnased esimese tsükliga.

Täiendavas aktiivselt kontrollitud uuringus, kus 1169 täiskasvanud patsienti said aprepitanti ja tugevalt emetogeenset keemiaravi, olid kõrvaltoimed üldjuhul sarnased teiste aprepitanti sisaldavate tugevalt emetogeensete keemiaravi uuringutega.

Mitte-CINV uuringud

Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise (PONV) ravi puhul aprepitandi ühekordse annusega 40 mg täheldati täiskasvanud patsientidel täiendavaid kõrvaltoimeid sagedamini kui ondansetrooniga: ülakõhuvalu, ebanormaalsed soolehäälled, kõhukinnisus*, hääldamispuue, hingeldus, vähetundlikkus, unetus, mioos, iiveldus, sensoorsed häired, mao vaevused, subiileus*, nägemisteravuse vähenemine, vilistav hingamine.

*Täheldati patsientidel, kes võtsid suurema annuse aprepitanti.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb EMEND-ravi katkestada ning rakendada üldtoetavat ravi ja jälgimist. Aprepitandi antiemeetilise toime tõttu ei pruugi ravimiga oksendamise esilekutsumine olla efektiivne.

Aprepitant ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, ATC-kood: A04AD12

Aprepitant on selektiivne suure afiinsusega inimese substants P neurokiniin 1 (NK₁) retseptorite antagonist.

3-päevane aprepitanti sisaldav raviskeem täiskasvanutel

Kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus osales kokku 1094 täiskasvanud patsienti, võrreldi standardraviskeemi (platseebo koos 32 mg intravenoosse ondansetrooniga 1. päeval ja lisaks 20 mg deksametasooniga suukaudselt 1. päeval ja 8 mg kaks korda päevas 2.–4. päeval) režiimiga, mis sisaldas tsisplatiini ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$), aprepitanti ja ondansetrooni/deksametasooni (vt lõik 4.2). Ehkki kliinilistes uuringutes kasutati ondansetrooni 32 mg intravenoosset annust, ei ole see enam soovitatav. Vt valitud 5-HT₃ antagonistide ravimi omaduste kokkuvõtet sobiva annuse kohta.

Efektiivsuse hindamine põhines järgmisel koondnäitajal: täielik ravivastus (mida defineeriti kui oksendamise episoodide puudumist ja sümptomaatilise ravi mittekasutamist) eelkõige esimese tsükli jooksul. Tulemusi hinnati kummagi uuringu puhul eraldi ja kombineeritult.

Tabelis 1 on toodud kombineeritud analüüsi tulemuste kokkuvõte.

Tabel 1
Tugevalt emetogeenset kemoterapiat saanud täiskasvanud patsientide protsent, kes allusid ravile, ravirühma ja -faasi järgi – 1. tsükkel

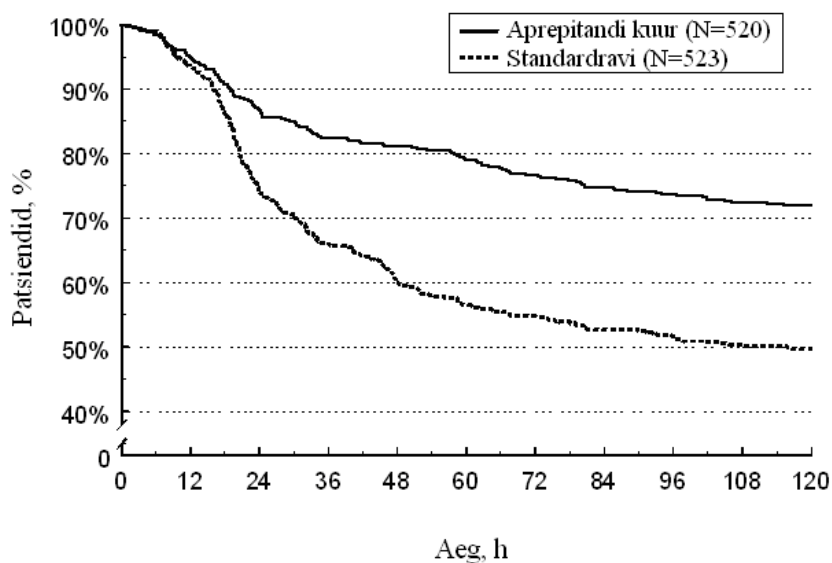
KOONDNÄITAJAD	Aprepitanti	Standard-	Erinevused*	
	sisaldav raviskeem (N = 521) [†] %	ravi (N = 524) [†] %	%	(95% CI)
Täielik ravivastus (oksendamise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine)				
Kokku (0...120 tundi)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0...24 tundi	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25...120 tundi	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
ÜKSIKNÄITAJAD				
Oksendamise puudumine (oksendamise episoodide puudumine vaatamata sellele, kas kasutati sümptomaatilist ravi või mitte)				
Kokku (0...120 tundi)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0...24 tundi	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25...120 tundi	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Olulise iivelduse puudumine (maksimaalne VAS < 25 mm skaalal 0...100 mm)				
Kokku (0...120 tundi)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25...120 tundi	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Usaldusintervallide arvutamisel ei kohandatud neid soo ja samaaegse keemiaravi järgi, mida võeti arvesse riskisuhete ja logistiliste mudelite esimeses analüüsis.

[†] Ühe patsiendi puhul aprepitanti sisaldavas raviskeemis olid andmed ainult ägeda faasi kohta ja ta jäeti välja üldisest ja hilisema faasi analüüsist; ühe patsiendi puhul standard-raviskeemis olid andmed ainult hilisema faasi kohta ja ta jäeti välja üldisest ja ägeda faasi analüüsist.

Joonisel 1 on Kaplan-Meieri kõverana näidatud kombineeritud analüüsis saadud aeg esimese oksendamiseni.

Joonis 1
Tugevalt emetogeenset kemoterapiat saavate täiskasvanud patsientide protsent, kellel ei teki aja möödudes oksendamist – 1. tsükkel



Efektiivsuse statistiliselt olulisi erinevusi täheldati ka kummaski uuringus eraldi.

Samas kahes kliinilises uuringus sai 851 täiskasvanud patsienti mitmetsüklilist keemiaravi (kuni 5 lisatsükli). Aprepitandi efektiivsus jäi püsima kõigi tsükli jooksul.

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus said 866 täiskasvanud patsienti (864 naissoost, 2 meessoost) kemoterapiat: 750...1500 mg/m² tsüklofosfamiidi või 500...1500 mg/m² tsüklofosfamiidi ja doksorubitsiini (≤ 60 mg/m²) või epirubitsiini (≤ 100 mg/m²); võrreldi aprepitandi ravikuuri kombinatsiooni ondansetrooni/ deksametasooniga (vt lõik 4.2) ning standardravi (platseebo koos suukaudse 8 mg ondansetrooni (kaks korda 1. päeval ning iga 12 tunni tagant 2. ja 3. päeval) ja suukaudse 20 mg deksametasooniga 1. päeval).

Efektiivsust hinnati koondnäitajaga – täielik ravivastus (määratletud kui oksendamise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine) peamiselt 1. tsükli ajal.

Tabelis 2 on esitatud kokkuvõtte uuringu peamistest tulemustest.

Tabel 2
Ravile allunud täiskasvanud patsientide protsent ravirühma ja –faasi järgi – 1. tsükkel
Mõõdukalt emetogeenne kemoterapia

KOONDNÄITAJAD	Aprepitanti sisaldav raviskeem (N = 433) [†]	Standard-ra vi (N = 424)	Erinevused*	
	%	%	%	(95% CI)
Täielik ravivastus (oksendamise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine)				
Kokku (0...120 tundi)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0...24 tundi	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25...120 tundi	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
ÜKSIKNÄITAJAD				
Oksendamise puudumine (oksendamise episoodide puudumine vaatamata sellele, kas kasutati sümptomaatilist ravi või mitte)				
Kokku (0...120 tundi)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0...24 tundi	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25...120 tundi	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Olulise iivelduse puudumine (maksimaalne VAS < 25 mm skaalal 0-100 mm)				
Kokku (0...120 tundi)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0...24 tundi	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25...120 tundi	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Usaldusintervallide arvutamisel ei kohandatud neid vanuse (< 55 eluaastat, ≥ 55 eluaastat) ja uurijate rühma järgi, mida võeti arvesse riskisuhete ja logistiliste mudelite esimeses analüüsis.

† Ühe patsiendi puhul aprepitanti sisaldavas raviskeemis olid andmed ainult ägeda faasi kohta ja ta jäeti välja üldisest ja hilisema faasi analüüsist.

Samas kliinilises uuringus said 744 täiskasvanud patsienti mitmetsüklilist keemiaravi (kuni 3 lisatsükli). Aprepitandi efektiivsus jäi püsima kõigi tsükli jooksul.

Teises, mitmekeskuselises randomiseeritud paralleelrühmaga topeltpimedas kliinilises uuringus võrreldi aprepitandi raviskeemi standardraviga 848 täiskasvanud patsiendil (652 naist, 196 meest), kes olid saanud keemiaravi, mis sisaldas oksaliplatiini, karboplatiini, epirubitsiini, idarubitsiini, ifosfamiidi, irinotekaani, daunorubitsiini või doksorubitsiini intravenoosset annust; tsüklofosfamiidi intravenoosset (< 1500 mg/m²) või tsütarabiini intravenoosset (> 1 g/m²) annust. Aprepitandi raviskeemiga patsiendid said keemiaravi erinevate kasvajatüüpide raviks, sealhulgas 52% rinnavähi, 21% seedetrakti vähi, kaasa arvatud kolorektaalse vähi, 13% kopsuvähi ning 6% günekoloogilise vähi raviks. Aprepitandi raviskeemi kombinatsioonis ondansetrooni/deksametasooniga (vt lõik 4.2) võrreldi standardraviga (platseebo koos ondansetrooniga 8 mg suukaudselt (kaks korda esimesel päeval ning

iga 12 tunni tagant teisel ja kolmandal päeval) pluss deksametasooni 20 mg suukaudselt esimesel päeval).

Efektiivsus hinnati järgmiste esmaste ja teiseste tulemusnäitajate alusel: oksendamise puudumine kogu perioodi jooksul (0 kuni 120 tundi pärast keemiaravi), aprepitandi raviskeemi ohutuse ja taluvuse hindamine CINV (keemiaravist põhjustatud iiveldus ja oksendamine) suhtes, ja täielik ravivastus (defineeritud kui oksendamise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine) kogu perioodil (0 kuni 120 tundi pärast keemiaravi). Lisaks hinnati olulise iivelduse puudumist kogu perioodi jooksul (0 kuni 120 tundi pärast keemiaravi) uuritava tulemusnäitajana ning ägedas ja hilisemas faasis *post-hoc* analüüsina.

Tabelis 3 on toodud tähtsamate uuringutulemuste kokkuvõte.

Tabel 3
Ravile allunud täiskasvanud patsientide protsent ravirühma ja –faasi järgi 2. uuringus– 1. tsükkel
Mõõdukalt emetogeenne kemoterapia

	Aprepitanti sisaldav raviskeem (N= 425) %	Standardravi (N= 406) %	Erinevused* % (95 % CI)	
Täielik ravivastus (oksendamise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine)				
Kokku (0...120 tundi)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0...24 tundi	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25...120 tundi	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Oksendamise puudumine (oksendamise episoodide puudumine vaatamata sellele, kas kasutati sümptomaatilist ravi või mitte)				
Kokku (0...120 tundi)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0...24 tundi	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25...120 tundi	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Olulise iivelduse puudumine (maksimaalne VAS < 25 mm skaalal 0...100 mm)				
Kokku (0...120 tundi)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0...24 tundi	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25...120 tundi	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Usaldusintervallid arvatati kohandamata soo ja piirkonna suhtes, mis leidsid esimeses logistilisi mudeleid kasutavas analüüsis.

Aprepitandi kombinatsioonravi peamine kasu kogu uuringupopulatsioonis tulenes peamiselt patsientide tulemustest, kellel standardraviga ei saavutatud piisavat kontrolli, näiteks naistel, isegi kui tulemused olid arvuliselt paremad vaatamata eale, kasvajatüübile või soole. Täieliku ravivastuse aprepitandi raviskeemi ja standardravi kasutamisel saavutas vastavalt 209/324 (65%) ja 161/320 (50%) naistest ning 83/101 (82%) ja 68/87 (78%) meestest.

Lapsed

Randomiseeritud topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus, kus osales 302 mõõdukalt või tugevalt emetogeenset kemoterapiat saavat last ja noorukit (vanuses 6 kuud kuni 17 aastat), võrreldi aprepitanti sisaldavat ravi kontrollraviga CINV (keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise) vältimisel. Aprepitanti sisaldava ravi efektiivsust hinnati ühe tsükli jooksul (1. tsükkel). Patsientidel oli võimalus saada järgnevates tsüklites (valikulised tsüklid 2...6) avatud ravi aprepitandiga, kuid nendes valikulistes tsüklites efektiivsust ei hinnatud. Aprepitanti sisaldav raviskeem noorukitel vanuses 12...17 aastat (n = 47) hõlmas EMEND kapslite suukaudset manustamist annuses 125 mg 1. päeval ja ööpäevases annuses 80 mg 2. ja 3. päeval kombinatsioonis 1. päeval manustatud ondansetrooniga. Aprepitanti sisaldav raviskeem 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustel lastel (n = 105) hõlmas EMEND suukaudse suspensiooni pulbri suukaudset manustamist annuses 3,0 mg/kg

(kuni 125 mg) 1. päeval ja 2,0 mg/kg (kuni 80 mg) 2. ja 3. päeval kombinatsioonis 1. päeval manustatud ondansetrooniga. Kontrollravi skeem 12...17 aasta vanustel noorukitel (n = 48) ja 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustel lastel (n = 102) sisaldas aprepitandi platseebo manustamist 1., 2. ja 3. päeval kombinatsioonis ondansetrooni manustamisega 1. päeval. EMEND'i või platseebot ja ondansetrooni manustati vastavalt 1 tund ja 30 minutit enne kemoterapia algust. Arsti äranägemisel oli mõlema vanuserühma lastel lubatud osana antiemeetilisest ravist kasutada intravenooset deksametasooni. Aprepitanti saavatel lastel pidi deksametasooni annust vähendama (50%). Kontrollravi saavatel lastel ei olnud vaja annust vähendada. 29% aprepitanti sisaldavat ravi ja 28% kontrollravi saanud lastest said deksametasooni osana raviskeemist 1. tsükli jooksul.

EMEND'i antiemeetilist toimet hinnati 5-päevase perioodi (120 tunni) jooksul pärast kemoterapia algust 1. päeval. Esmane tulemusnäitaja oli täielik ravivastus 1. tsükli hilisemas faasis (25...120 tundi pärast kemoterapia algust). Tabelis 4 on toodud kokkuvõtte uuringu põhilistest tulemustest.

Tabel 4

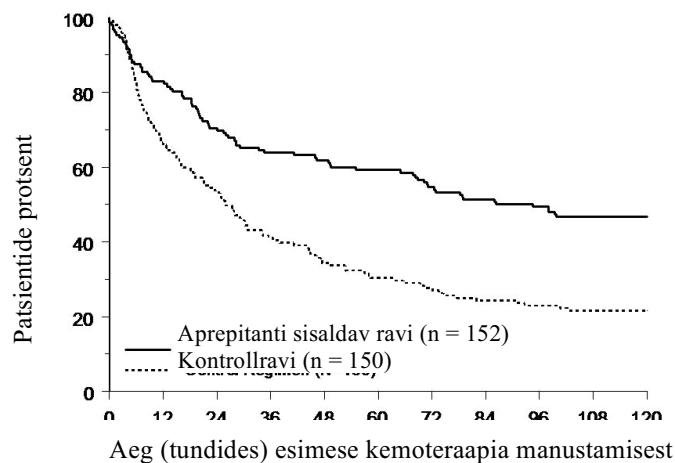
Täieliku ravivastuse saavutanud ja mitte oksendanud laste arv (%) ravirühma ja -faasi järgi – 1. tsükkel (ravikavatsuslik populatsioon)

	Aprepitanti sisaldav ravi n/m (%)	Kontrollravi n/m (%)
ESMANE TULEMUSNÄITAJA		
Täielik ravivastus* – hilisem faas	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
TEISED EELNEVALT KINDLAKSMÄÄRATUD TULEMUSNÄITAJAD		
Täielik ravivastus* – äge faas	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Täielik ravivastus* – kogufaas	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Oksendamise puudumine [§] – kogufaas	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Täielik ravivastus = oksendamise või öökimise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine. [†] p < 0,01 võrreldes kontrollraviga. [‡] p < 0,05 võrreldes kontrollraviga. [§] Oksendamise puudumine = oksendamise või öökimise puudumine. n/m = soovitud ravivastusega patsientide arv/vastaval ajamomendil hinnatud patsientide arv. Äge faas: 0...24 tundi pärast kemoterapia algust. Hilisem faas: 25...120 tundi pärast kemoterapia algust. Kogufaas: 0...120 tundi pärast kemoterapia algust.		

Hinnanguline aeg esimese oksendamiseni pärast kemoterapia algust oli pikem aprepitanti sisaldava ravi puhul (esimese oksendamiseni kulunud hinnanguline mediaanaeg oli 94,5 tundi) võrreldes kontrollravi rühmaga (esimese oksendamiseni kulunud hinnanguline mediaanaeg oli 26,0 tundi), mis on kujutatud Kaplan-Meieri kõveratel joonisel 2.

Joonis 2

Aeg esimese oksendamise episoodini lastele kemoterapia manustamise algusest kogufaasis – 1. tsükkel (ravikavatsuslik populatsioon)



Efektiivsuse

analüüs

1. tsükli alampopulatsioonides näitas, et hoolimata vanuserühmast, soost, deksametasooni kasutamisest antiemeetilise profülaktika eesmärgil ja kemoterapia emetogeensusest tagas aprepitanti sisaldav ravi parema kontrolli täieliku ravivastuse saavutamisel võrreldes kontrollraviga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aprepitandil on mittelineaarne farmakokineetika. Nii kliirens kui absoluutne biosaadavus vähenevad annuse suurendamisel.

Imendumine

Aprepitandi keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on 80 mg kapsli puhul 67% ja 125 mg kapsli puhul 59%. Aprepitandi keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabus ligikaudu 4 tunni möödudes (t_{max}). Kapsli suukaudne manustamine koos tavalise hommikueinega (ligikaudu 800 kcal) viis aprepitandi AUC kuni 40% suurenemiseni. Seda ei loetud kliiniliselt oluliseks.

Aprepitandi farmakokineetika on mittelineaarne kogu kliinilise annusevahemiku lõikes. Tervetel noortel täiskasvanutel ületas $AUC_{0-\infty}$ suurenemine 26% võrra annusega proportsionaalset suurenemist 80 mg ja 125 mg üksikannuste vahel, mida manustati täiskõhuga.

Pärast EMEND'i ühekordse 125 mg annuse suukaudset manustamist esimesel päeval ja 80 mg manustamist üks kord päevas 2. ja 3. päeval, oli AUC_{0-24h} (keskmine \pm SD) $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ vastavalt 1. ja 3. päeval. C_{max} oli $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ ja $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ vastavalt 1. ja 3. päeval.

Jaotumine

Aprepitandi seonduvus plasmavalkudega on suur, keskmiselt 97%. Keskmine geomeetriline jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis ($V_{d_{ss}}$) on inimestel ligikaudu 66 l.

Biotransformatsioon

Aprepitant läbib ulatusliku metabolismi. 100 mg [^{14}C]-fosaprepitandi (aprepitandi eelravimi) ühekordsel veenisisesel manustamisel tervetele noortele täiskasvanutele, moodustab aprepitant plasmas 72 tunni jooksul ligikaudu 19% radioaktiivsusest, mis näitab metaboliitide märkimisväärset sisaldust plasmas. Inimese plasmas on kindlaks tehtud aprepitandi kaksteist metaboliiti. Aprepitandi metabolism toimub suurel määral morfoliintsükli ja tema kõrvalahelate oksüdatsiooni teel ning tekkivatel metaboliitidel oli vaid nõrk aktiivsus. *In vitro* uuringutest inimese maksa mikrosoomidega on ilmnunud, et aprepitant metaboliseeritakse põhiliselt CYP3A4 ning vähesel määral CYP1A2 ja CYP2C19 poolt.

Eritumine

Aprepitant ei eritu muutumatul kujul uriiniga. Metaboliidid erituvad uriiniga ja sapi kaudu roojaga. Pärast [¹⁴C]-fosaprepitandi, aprepitandi eelravimi, ühekordse 100 mg annuse veenisest manustamist tervetele isikutele leiti 57% radioaktiivsusest uriinis ja 45% roojas.

Aprepitandi plasmakliirens on annusest sõltuv, vähenedes annuse suurendamisel, ning jääb terapeutiliste annuste kasutamisel vahemikku ligikaudu 60...72 ml/min. Terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 9...13 tundi.

Farmakokineetika erijuhtudel

Eakad: : pärast aprepitandi ühekordse 125 mg annuse suukaudset manustamist 1. päeval ja 80 mg manustamist üks kord päevas 2. kuni 5. päeva jooksul oli eakatel patsientidel (≥ 65 eluaasta) aprepitandi AUC_{0-24h} 1. päeval 21% ja 5. päeval 36% kõrgem kui noorematel täiskasvanutel. C_{max} oli eakatel patsientidel 1. päeval 10% ja 5. päeval 24% kõrgem kui noorematel täiskasvanutel. Neid erinevusi ei loetud kliiniliselt olulisteks. Eakatel patsientidel ei ole vaja EMEND'i annust kohandada.

Sugu: pärast aprepitandi ühekordse 125 mg annuse suukaudset manustamist on aprepitandi C_{max} naistel 16% suurem kui meestel. Aprepitandi poolväärtusaeg on naistel 25% lühem kui meestel, t_{max} väärtus on naistel ja meestel ligikaudu võrdne. Need erinevused ei ole kliiniliselt olulised. Soost lähtuvalt ei ole vaja EMEND'i annust kohandada.

Maksakahjustus: kerge maksakahjustus (Child-Pugh' klass A) ei mõjuta kliiniliselt oluliselt aprepitandi farmakokineetikat. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Olemasolevate andmete põhjal ei saa teha järeldusi mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh' klass B) mõju kohta aprepitandi farmakokineetikale. Puuduvad kliinilised või farmakokineetilised andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta (Child-Pugh' klass C).

Neerukahjustus: raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja hemodialüüsi vajavatele lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele manustati aprepitandi ühekordne annus 240 mg.

Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes kogu aprepitandi (nii vaba kui valkudega seotud) $AUC_{0-\infty}$ 21% ja C_{max} 32% võrreldes tervete isikutega. Hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel vähenes kogu aprepitandi $AUC_{0-\infty}$ 42% ja C_{max} 32%. Võrreldes tervetega, ei muutu neerukahjustusega patsientidel oluliselt farmakoloogiliselt aktiivse vaba ravimi AUC, aprepitandi valkudega seonduvuse mõõduka vähenemise tõttu neeruhaigusega patsientidel. Hemodialüüs, mis on teostatud 4 või 48 tundi pärast ravimi manustamist ei omanud olulist mõju aprepitandi farmakokineetikale; dialüsaat sisaldas ravimi annusest alla 0,2%.

Neerukahjustusega või hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole vaja EMEND'i annust kohandada.

Lapsed: noorukitel (vanuses 12...17 aastat), kes said osana 3-päevasest raviskeemist aprepitandi kapsleid (125/80/80 mg), saavutati 1. päeval AUC_{0-24h} väärtused üle 17 $\mu g \cdot h/ml$ ning 2. ja 3. ravipäeva lõpus olid minimaalse kontsentratsiooni (C_{min}) väärtused enamikel patsientidel üle 0,4 $\mu g/ml$. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) mediaan oli 1. päeval ligikaudu 1,3 $\mu g/ml$, mis saabus ligikaudu 4 tunni möödudes. 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustel lastel, kes said osana 3-päevasest raviskeemist aprepitandi suukaudse suspensiooni pulbrit (3/2/2 mg/kg), saavutati 1. päeval AUC_{0-24h} väärtused üle 17 $\mu g \cdot h/ml$ ning 2. ja 3. ravipäeva lõpus olid minimaalse kontsentratsiooni (C_{min}) väärtused enamikel patsientidel üle 0,1 $\mu g/ml$. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) mediaan oli 1. päeval ligikaudu 1,2 $\mu g/ml$, mis saabus 5...7 tunni möödudes.

Aprepitandi populatsiooni farmakokineetiline analüüs lastel (vanuses 6 kuud kuni 17 aastat) viitab, et sugu ja rass ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aprepitandi farmakokineetikat.

Seos kontsentratsiooniga ja toime vahel

Väga spetsiifilise NK₁-retseptorite märgendühendiga positronemissioontomograafia (PET) uuringutest tervete noorte meestega on ilmnud, et aprepitant tungib aju ja seondub NK₁-retseptoritega annusest ja plasmakontsentratsioonist sõltuvalt. Aprepitandi plasmakontsentratsioonid, mis saavutatakse EMEND'i 3-päevase ravikuuriga täiskasvanutel, peaksid tagama enam kui 95% aju NK₁-retseptorite hõivatuse.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annusega toksilisuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Samas tuleb märkida, et 125 mg/80 mg manustamisel oli süsteemne kontsentratsioon närilistel sarnane või isegi madalam kui terapeutiline kontsentratsioon inimestel. Kuigi reproduktsiooniuuringutes ei ilmnud kahjulikke toimeid inimesel saavutatava kontsentratsiooni puhul, ei ole loomadelt saadud andmed piisavad riski hindamiseks inimesel.

Rottide juveniilse toksilisuse uuringus viis ravi aprepitandiga emasloomadel 10.-63. postnataalsel päeval tupe varasema avanemiseni alates annusest 250 mg/kg kaks korda ööpäevas ja eesnaha hilinenud eraldumiseni isasloomadel alates annusest 10 mg/kg kaks korda ööpäevas. Kliiniliselt olulise ekspositsiooni piire ei tuvastatud. Puudusid raviga seotud toimed paaritumisele, viljakusele või embrüo/loote elulemusele ning patoloogilised muutused reproduktiivorganites. Juveniilses toksilisuse uuringus koertel, kes said ravi 14.-42. postnataalsel päeval, täheldati isasloomadel munandite kaalu ja Leydigi rakkude suuruse vähenemist 6 mg/kg ööpäevas annuse kasutamisel ning emasloomadel emaka kaalu suurenemist, emaka ja emakakaela hüpertroofiat ning tupe kudede turset alates annusest 4 mg/kg ööpäevas. Aprepitandi kliiniliselt olulise ekspositsiooni piire ei tuvastatud. Soovitatud raviannuste puhul ei ole lühiajalise ravi korral need leiud tõenäoliselt kliiniliselt olulised.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

sahharoos
mikrokristalliline tselluloos (E460)
hüdrosüpropüültselluloos (E463)
naatriumlaurüülsulfaat.

Kapsli kest (125 mg)

želatiin
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)

Kapsli kest (80 mg)

želatiin
titaandioksiid (E171)

Trükitint

šellak
kaaliumhüdrosüid
must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Saadaval on erinevad pakendi suurused, mis sisaldavad erinevaid tugevusi.

Alumiiniumblister ühe 80 mg kapsliga.

Alumiiniumblister kahe 80 mg kapsliga.

5 alumiiniumblistrit, igas üks 80 mg kapsel.

Alumiiniumblister ühe 125 mg kapsliga.

5 alumiiniumblistrit, igas üks 125 mg kapsel.

Alumiiniumblister ühe 125 mg kapsli ja kahe 80 mg kapsliga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. november 2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. september 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EMEND 125 mg suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 125 mg aprepitanti. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suukaudset suspensiooni 25 mg aprepitanti.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kotike sisaldab ligikaudu 125 mg sahharoosi ja 468,7 mg laktoosi (veevaba).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber.

Roosa kuni heleroosa pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Pahaloomulise kasvaja tugevalt ja mõõdukalt emetogeense kemoteraapiaga seotud iivelduse ja oksendamise profülaktika imikutel, väikelastel ja lastel vanuses 6 kuud kuni alla 12 aastat.

EMEND suukaudse suspensiooni pulbrit manustatakse osana kombinatsioonravist (vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudset suspensiooni valmistada ja annust välja mõõta tohivad üksnes tervishoiutöötajad.

Annustamine

Lapsed

Imikud, väikelapsed ja lapsed (vanuses 6 kuud kuni alla 12 aastat ning kehakaaluga vähemalt 6 kg) EMEND'i manustatakse 3 päeva jooksul raviskeemi osana, mis sisaldab kortikosteroidi ja 5-HT₃ antagonistit. EMEND suukaudse suspensiooni pulbri soovitatav annus põhineb kehakaalul vastavalt allolevas tabelis toodule. EMEND'i manustatakse suu kaudu 1 tund enne kemoteraapia algust esimesel, teisel ja kolmandal ravipäeval. Kui teisel ja kolmandal päeval kemoteraapiat ei manustata, tuleb EMEND'i manustada hommikul. Vastavate annustamisjuhiste saamiseks vt valitud 5-HT₃ antagonistiravimi omaduste kokkuvõtet. Kui EMEND'iga samaaegselt manustatakse kortikosteroidi, näiteks deksametasooni, tuleb kortikosteroidi manustada tavalisest annusest 50% väiksemas annuses (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

EMEND suukaudse suspensiooni soovitatav annus 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustel lastel

	1. päev	2. päev	3. päev
EMEND suukaudne suspensioon	3 mg/kg suukaudselt Maksimaalne annus 125 mg	2 mg/kg suukaudselt Maksimaalne annus 80 mg	2 mg/kg suukaudselt Maksimaalne annus 80 mg
25 mg/ml			

12-aastastel ja vanematel lastel ei ole 125 mg suukaudse suspensiooni pulbri efektiivsus tõestatud. 12...17-aastaste noorukite jaoks on EMEND saadaval 80 mg või 125 mg aprepitanti sisaldavate kapslitena.

Alla 6 kuu vanustel või alla 6 kg kaaluvatel imikutel ei ole EMEND suukaudse suspensiooni pulbri ohutus ja efektiivsus tõestatud. Andmed puuduvad.

Üldine

Efektiivsusandmeid EMEND'i kombineerimise kohta teiste kortikosteroidide ja 5-HT₃ antagonistidega on vähe. Lisateabe saamiseks koosmanustamise kohta kortikosteroididega vt lõik 4.5. Palun tutvuge samaaegselt manustatavate 5-HT₃ antagonistide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Erirühmad

Sugu

Annust ei ole vaja kohandada soost lähtuvalt. (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel või hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid vähe ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Nendel patsientidel tuleb aprepitanti kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Suukaudset suspensiooni võib manustada koos toiduga või ilma. Suspensiooni valmistamise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Koosmanustamine pimosiidi, terfenadiini, astemisooli või tsisapriidiga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsiendid

Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid vähe ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Nendel patsientidel tuleb EMEND'i kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.2).

CYP3A4 koostoimed

EMEND'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kes saavad samaaegset ravi peamiselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate suu kaudu manustatavate toimeainetega, millel on kitsas terapeutiline vahemik, nagu tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus, alfentaniil, tungaltera alkaloidide derivaadid, fentanüül ja kinidiin (vt lõik 4.5). Lisaks peab eriti ettevaatlik olema irinotekaani samaaegsel manustamisel, kuna ravimite kooskasutamisel võib suurened toksilisus.

Manustamine koos varfariiniga (CYP2C9 substraat)

Pikaajalist varfariinravi saavatel patsientidel tuleb ravi ajal EMEND'iga ja 14 päeva jooksul pärast iga 3-päevast ravikuuri kontrollida hoolikalt protrombiiniaega (vt lõik 4.5).

Manustamine koos hormonaalsete kontratseptiividega

EMEND'i kasutamise ajal ja kuni 28 päeva pärast EMEND'i manustamist võib väheneda hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus. EMEND-ravi ajal ja 2 kuud pärast EMEND'i viimase

annuse manustamist tuleb kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.5).

Abiained

EMEND suukaudse suspensiooni pulber sisaldab sahharoosi ja laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoosi- või galaktoositalumatusega, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga, täieliku laktaasipuudulikkusega või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Natrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aprepitant (125 mg/80 mg) on CYP3A4 substraat, mõõdukas inhibiitor ja indutseerija. Aprepitant on ka CYP2C9 indutseerija. Ravi ajal EMEND'iga on CYP3A4 inhibeeritud. Ravi lõppedes põhjustab EMEND CYP2C9, CYP3A4 mõõduva kerge indutseerimise ja glükuronidatsiooni. Aprepitandil ei tundu olevat koostoimeid transportvalgu P-glükoproteiiniga, mida näitas koostoimete puudumine aprepitandi ja digoksiini vahel.

Aprepitandi toime teiste toimeainete farmakokineetikale

CYP3A4 inhibeerimine

CYP3A4 mõõduka inhibiitorina võib aprepitant (125 mg/80 mg) põhjustada samaaegselt manustatavate CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate toimeainete plasmakontsentratsiooni suurenemist. Suu kaudu manustatud CYP3A4 substraatide kogu ekspositsioon võib 3-päevase ravikuuri ajal EMEND'iga suurened kuni ligikaudu 3 korda; aprepitandi toime veenisiseselt manustatud CYP3A4 substraatide plasmakontsentratsioonile on väiksem. EMEND'i ei tohi manustada samaaegselt pimosiidi, terfenadiini, astemisooli või tsisapriidiga (vt lõik 4.3). CYP3A4 pärssimine aprepitandi poolt võib põhjustada nende toimeainete plasmakontsentratsiooni suurenemist, mis võib põhjustada potentsiaalselt tõsiseid või eluohtlikke reaktsioone. EMEND'i ja peamiselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate suukaudselt manustatavate kitsa terapeutilise vahemikuga toimeainete, nagu tsüklosporiini, takroliimuse, siroliimuse, everoliimuse, alfentaniili, diergotamiini, ergotamiini, fentanüüli ja kinidiini samaaegsel kasutamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Kortikosteroidid

Deksametasoon: EMEND'i 125 mg/80 mg ravikuuri kasutamisel koos deksametasooniga tuleb deksametasooni suukaudset annust vähendada ligikaudu 50% võrra. Kemoterapiast põhjustatud iivelduse ja oksendamise (CINV) kliinilistes uuringutes võeti deksametasooni annuse valimisel arvesse toimeainete koostoimeid (vt lõik 4.2). Raviskeemi korral, kus esimesel ravipäeval manustati 125 mg EMEND'i koos 20 mg suukaudse deksametasooniga ja 2. kuni 5. ravipäeval 80 mg/ööpäevas EMEND'i koos 8 mg suukaudse deksametasooniga, suurenes CYP3A4 substraadi deksametasooni AUC 1. ja 5. ravipäeval 2,2 korda.

Metüülprednisoloon: EMEND'i 125 mg/80 mg ravikuuri kasutamisel koos metüülprednisolooniga tuleb metüülprednisolooni veenisisesest annust vähendada ligikaudu 25% ja suukaudset annust ligikaudu 50% võrra.

Raviskeemi korral, kus esimesel päeval manustati EMEND'i annuses 125 mg koos veenisisesel metüülprednisolooniga 125 mg ning teisel ja kolmandal päeval EMEND'i annuses 80 mg/ööpäevas koos suukaudse metüülprednisolooniga 40 mg, suurenes CYP3A4 substraadi metüülprednisolooni AUC esimesel päeval 1,3 korda ja kolmandal päeval 2,5 korda.

Metüülprednisolooni püsiravi korral võib metüülprednisolooni AUC väheneda 2 nädala jooksul pärast EMEND'iga ravi alustamist aprepitandi CYP3A4 indutseeriva toime tõttu. See toime võib olla enam väljendunud suukaudselt manustatud metüülprednisolooni puhul.

Kemoterapeutikumid

Farmakokineetilistes uuringutes, kus manustati EMEND'i 125 mg 1. päeval ja 80 mg/ööpäevas 2. ja 3. päeval, ei mõjutanud see 1. päeval intravenoosselt manustatud dotsetakseeli või 1. või 8. päeval intravenoosselt manustatud vinorelbiini farmakokineetikat. Kuna EMEND'i mõju suukaudselt manustatavate CYP3A4 substraatide farmakokineetikale on suurem kui intravenoosselt manustatavate CYP3A4 substraatide farmakokineetikale, ei saa välistada koostoimet suukaudselt manustatavate kemoterapeutikumidega, mis metaboliseeruvad põhiliselt või osaliselt CYP3A4 kaudu (nt etoposiid, vinorelbiin). Patsientide puhul, kes saavad põhiliselt või osaliselt CYP3A4 kaudu metaboliseeruvaid ravimeid, peab olema ettevaatlik ning vajalikuks võib osutuda täiendav jälgimine (vt lõik 4.4). Turuletulekujärgselt on aprepitandi ja ifosfamiidi koosmanustamisel teatatud neurotoksilisuse juhtudest, mis on ifosfamiidi võimalik kõrvaltoime.

Immunosupressandid

Kemoterapiast põhjustatud iivelduse ja oksendamise 3-päevase ravikuuri ajal võib tõenäoliselt tekkida CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate immunosupressantide (nt tsüklosporiini, takroliimuse, everoliimuse ja siroliimuse) ekspositsiooni mööduv ja möödukas suurenemine, millele järgneb nende ekspositsiooni kerge vähenemine. Arvestades 3-päevase ravirežiimi lühikest kestust ja ekspositsiooni ajast sõltuvaid piiratud muutusi, ei soovitata EMEND'i 3-päevasel ravikuuril vähendada immunosupressandi annuseid.

Midasolaam

Midasolaami või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate bensodiasepiinide (alprasolaam, triasolaam) plasmakontsentratsiooni suurenemise võimalikke toimeid tuleb arvesse võtta nende ravimite manustamisel koos EMEND'iga (125 mg/80 mg).

EMEND'i toimel suurenes tundliku CYP3A4 substraadi midasolaami AUC 2,3 korda esimesel päeval ja 3,3 korda viiendal päeval, kui midasolaami manustati ühekordses suukaudses annuses 2 mg 1. ja 5. päeval ning EMEND'i manustati esimesel päeval annuses 125 mg ning teisel kuni viiendal päeval annuses 80 mg/ööpäevas.

Teises midasolaami veenisisesel manustamise uuringus manustati EMEND'i 1. päeval annuses 125 mg ning 2. ja 3. päeval annuses 80 mg/ööpäevas; midasolaami manustati veenisiseselt annuses 2 mg enne EMEND'i 3-päevast ravikuuri ning 4., 8. ja 15. päeval. EMEND'i toimel suurenes midasolaami AUC 4. päeval 25% ja vähenes 8. päeval 19% ning 15. päeval 4%. Neid toimeid ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Kolmandas uuringus manustati lisaks midasolaamile (nii intravenoosselt kui suukaudselt) ka EMEND'i 125 mg 1. päeval ja 80 mg/ööpäevas 2. ja 3. päeval, ondansetrooni 32 mg 1. päeval ja 12 mg deksametasooni 1. päeval ning 8 mg deksametasooni 2.- 4. päeval. See kombinatsioon (st EMEND, ondansetron ja deksametasoon) vähendas suukaudse midasolaami AUC-d 6. päeval 16%, 8. päeval 9%, 15. päeval 7% ja 22. päeval 17%. Neid toimeid ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Täiendav uuring viidi läbi intravenoosselt manustatud midasolaami ja EMEND'iga. 2 mg midasolaami manustati intravenoosselt 1 tund pärast 125 mg EMEND'i suukaudset üksikannust. Midasolaami plasma AUC suurenes 1,5 korda. Seda mõju ei peetud kliiniliselt oluliseks.

Indutseerimine

Aprepitant võib CYP2C9, CYP3A4 ja glükuronidatsiooni kerge indutseerijana põhjustada samasid eliminatsiooniteid kasutavate substraatide plasmakontsentratsiooni vähenemist kuni kahe nädala jooksul peale ravi algust ja ravi. See toime võib avalduda alles pärast EMEND'i 3-päevase ravi lõppu. CYP2C9 ja CYP3A4 substraatide korral on indutseerimine mööduv ja saavutab maksimaalse toime 3...5 päeva pärast EMEND'i 3-päevase ravi lõpetamist. Toime püsib mõne päeva, seejärel kahaneb aeglaselt ja kaks nädalat pärast EMEND-ravi lõpetamist on kliiniliselt ebaoluline. Glükuronidatsiooni kerge indutseerimine on täheldatav ka 80 mg aprepitandi suukaudsel manustamisel 7 päeva jooksul. Puuduvad andmed CYP2C8 ja CYP2C19 toime kohta. Varfariini, atsenokumarooli, tolbutamiidi, fenütoiini või teiste teadaolevalt CYP2C9 kaudu metaboliseeruvate toimeainete samaaegsel kasutamisel aprepitantiga tuleb olla ettevaatlik.

Varfariin

Pikaajalisel varfariinravigil olevatel patsientidel, tuleb EMEND'iga ravi korral ja 2 nädala jooksul pärast iga kemoterapiast põhjustatud iivelduse ja oksendamise 3-päevast ravikuuri hoolikalt kontrollima protrombiiniaega (vt lõik 4.4). Kui pikaajalist varfariinravi saavatele tervetele isikutele manustati EMEND'i üksikannus 125 mg esimesel päeval ning 2. ja 3. päeval 80 mg/ööpäevas, puudus 3. päeval toime määratud R(+)- või S(-)-varfariini plasma AUCle; samas täheldati 5 päeva pärast EMEND'iga ravi lõpetamist S(-)-varfariini (CYP2C9 substraat) kontsentratsiooni 34% vähenemist, millega kaasnes protrombiiniaja 14% langus.

Tolbutamiid

Kui EMEND'i manustati 1. päeval annuses 125 mg ning 2. ja 3. päeval annuses 80 mg/ööpäevas ning tolbutamiidi (CYP2C9 substraat) manustati suukaudses annuses 500 mg enne EMEND'i 3-päevast ravikuuri ning 4., 8. ja 15. päeval, vähenes tolbutamiidi AUC 4. päeval 23%, 8. päeval 28% ja 15. päeval 15%.

Hormonaalsed kontratseptiivid

EMEND'i kasutamise ajal ja kuni 28 päeva pärast EMEND'i manustamist võib väheneda hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsus. EMEND-ravi ajal ja 2 kuud pärast EMEND'i viimase annuse manustamist tuleb kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kliinilises uuringus manustati etinüülöstradioli ja noretindrooni sisaldava suukaudse kontratseptiivi ühekordne annus 1.-21. päeval koos EMEND'iga annustes 125 mg 8. päeval ja 80 mg/ööpäevas 9. ja 10. päeval, ondansetrooniga 32 mg intravenoosselt 8. päeval ja suukaudse deksametasooniga manustatuna 12 mg 8. päeval ja 8 mg/ööpäevas 9., 10. ja 11. päeval. Selles uuringus vähenesid 9. - 21. päeval etinüülöstradioli kontsentratsioonid 64% ja noretindrooni kontsentratsioonid 60%.

5-HT₃ antagonistid

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei olnud aprepitandil kliiniliselt olulist toimet ondansetrooni, granisetroni või hüdrodolasetroni (dolasetroni aktiivne metaboliit) farmakokineetikale.

Teiste ravimite toime aprepitandi farmakokineetikale

EMEND'i manustamisel koos CYP3A4 aktiivsust inhibeerivate toimeainetega (nt ketokonasool, itrakonasoole, vorikonasoole, posakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, nefasodoon ja proteaasi inhibiitorid) peab olema ettevaatlik, kuna selle tagajärjel suureneb tõenäoliselt aprepitandi plasmakontsentratsioon mitmekordselt (vt lõik 4.4).

Vältida tuleb EMEND'i manustamist koos CYP3A4 aktiivsust tugevalt indutseerivate toimeainetega (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal), kuna selle tagajärjel väheneb aprepitandi plasmakontsentratsioon, millega võib kaasneda EMEND'i toime vähenemine. EMEND'i ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatide üheaegset kasutamist ei soovitata.

Ketokonasool

Kui aprepitandi ühekordne 125 mg annus manustati tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli 10-päevase (400 mg/ööpäevas) ravikuuri 5. päeval, suurenes aprepitandi AUC ligikaudu 5 korda ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 3 korda.

Rifampitsiin

Kui aprepitandi ühekordne 375 mg annus manustati tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini 14-päevase (600 mg/ööpäevas) ravikuuri 9. päeval, vähenes aprepitandi AUC 91% ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 68%.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

EMEND'i kasutamisel ja järgneva 28 päeva jooksul võib väheneda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsus. EMEND-ravi ajal ja 2 kuud pärast EMEND'i viimase annuse manustamist tuleb kasutada alternatiivseid mittehormonaalseid täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Rasedus

Kliinilised andmed aprepitandi manustamise kohta raseduse ajal puuduvad. Aprepitandi võimalikku reproduktsioonitoksilisust ei ole täielikult kirjeldatud, kuna loomkatsetes ei olnud võimalik saavutada kõrgemaid kontsentratsioone, kui annusega 125 mg/80 mg inimestel saavutatud terapeutiline kontsentratsioon. Loomkatsed ei näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Neurokiniini regulatsiooni muutuste võimalik mõju reproduktsioonile ei ole teada. EMEND'i ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Aprepitant eritub imetavate rottide rinnapiima. Ei ole teada, kas aprepitant eritub inimese rinnapiima, seetõttu ei ole EMEND-ravi ajal rinnaga toitmine soovitatav.

Fertiilsus

Aprepitandi võimalikku mõju fertiilsusele ei ole täielikult iseloomustatud, kuna loomkatsetes ei olnud võimalik saavutada ravimi kõrgemaid kontsentratsioone kui inimestel saadud terapeutiline kontsentratsioon. Fertiilsuse uuringud ei näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet paaritumisele, fertiilsusele, embrüo/loote arengule või sperma hulgale ja liikumisvõimele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

EMEND'il võib olla kerge toime autojuhtimise, rattaga sõitmise ja masinate käsitlemise võimele. Pärast EMEND'i manustamist võib esineda peeringlust ja unisust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Aprepitandi ohutust on hinnatud ligikaudu 6500 täiskasvanul enam kui 50 uuringus ning kahes lastega läbi viidud keskses kliinilises uuringus, kus osales 184 last ja noorukit.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest teatati tugevalt emetogeenset kemoteraapiat (HEC) saanud patsientidel suurema esinemissagedusega aprepitanti rühmas kui standardravi saanud täiskasvanutel olid luksumine (4,6% versus 2,9%),alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine (2,8% versus 1,1%), düspepsia (2,6% versus 2,0%), kõhukinnisus (2,4% versus 2,0%), peavalu (2,0% versus 1,8%) ja isutus (2,0% versus 0,5%). Mõõdukalt emetogeenset kemoteraapiat (MEC) saanud patsientidel oli kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks, mis esines aprepitanti ravirühmas sagedamini kui standardravi saavatel täiskasvanutel väsimus (1,4% versus 0,9%).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, millest kasvaja emetogeense kemoteraapia ajal aprepitanti sisaldavat ravi saanud lastel teatati suurema esinemissagedusega võrreldes kontrollravi saanud lastega, olid luksumine (3,3% versus 0,0%) ja punastamine (1,1% versus 0,0%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Järgmisi kõrvaltoimeid täheldati nii tugevalt kui ka mõõdukalt emetogeense kemoteraapia uuringute ühendatud analüüsis suurema esinemissagedusega kui standardravi puhul või turuletulekujärgselt. Tabelis toodud esinemissageduste rühmad põhinevad täiskasvanutel läbi viidud uuringutel; lastel läbi viidud uuringutes täheldatud kõrvaltoimete esinemissagedused olid sarnased või väiksemad, välja arvatud juhul, kui need on tabelis välja toodud. Mõndasid täiskasvanutel esinenud vähem sagedamini esinevaid ravimi kõrvaltoimeid lastel läbi viidud uuringutes ei täheldatud.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$) sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	kandidiaas, stafülokokkinfektsioon	harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	palavikuga neutropeenia, aneemia	aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid	teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	isutus	sage
	liigjanusus	harv
Psühhiaatrilised häired	ärevus	aeg-ajalt
	desorientatsioon, eufooria	harv
Närvisüsteemi häired	peavalu	sage
	pearinglus, somnolentsus	aeg-ajalt
	tunnetushäire, letargia, düsgeusia	harv
Silma kahjustused	konjunktiviit	harv
Kõrva ja labürindi kahjustused	tinnitus	harv
Südame häired	südamepekslemine bradükardia, kardiovaskulaarne häire	aeg-ajalt harv
Vaskulaarsed häired	kuumahood/punastamine	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	luksumine	sage
	orofarüngeaalne valu, aevastamine, köha, limaeritus ninaneelu, kurguärritus	harv
Seedetrakti häired	kõhukinnisus, düspepsia	sage
	rõhitis, iiveldus [†] , oksendamine [†] , gastroösofageaalne reflukshaigus, kõhuvalu, suukuivus, kõhupuhitus	aeg-ajalt
	kaksteistsõrmiksoole haavandi perforatsioon, stomatiit, kõhu paisumine, tiheda konsistentsiga väljaheide, neutropeeniline koliit	harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve, akne	aeg-ajalt
	valgustundlikkusreaktsioon, liighigistus, seborröa, nahakahjustus, pruriitiline lööve, Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalne nekrolüüs	harv
	kihelus, nõgestõbi	teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	lihaskramplikus, lihasspasmid	harv
Neerude ja kuseteede häired	kusemishäire	aeg-ajalt
	sagekusesus	harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus	sage
	asteenia, haiglane olek	aeg-ajalt

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	tursed, rindkerevaevus, häired kõndimisel	harv
Uuringud	ALAT aktiivsuse suurenemine	sage
	ASAT aktiivsuse suurenemine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine	aeg-ajalt
	punavereliblede leid uriinis, vere naatriumisisalduse vähenemine, kehakaalu vähenemine, neutrofiilide arvu langus, glükoos uriinis, urineerimisvajaduse suurenemine	harv

† Esimesel 5 päeval pärast kemoteraapiat olid iiveldus ja oksendamine efektiivsuse parameetriteks ning kõrvaltoimetena teatati neist pärast 5-päevast perioodi.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõrvaltoimete profiilid täiskasvanutel olid mitmetsüklilise nii tugevalt kui ka mõõdukalt emetogeense keemiaravi kuni 6 lisatsükli puhul üldjuhul sarnased esimese tsükliga.

Täiendavas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus, kus 1169 patsienti said aprepitanti ja tugevalt emetogeenset keemiaravi, olid kõrvaltoimed üldjuhul sarnased teistes aprepitanti sisaldavates tugevalt emetogeensete keemiaravi uuringutes täheldatule.

Mitte-CINV uuringud

Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise (PONV) ravi puhul aprepitandi ühekordse annusega 40 mg täheldati täiskasvanud patsientidel täiendavaid kõrvaltoimeid sagedamini kui ondansetrooniga: ülakõhuvalu, ebanormaalsed soolehäired, kõhukinnisus*, hääldamispuue, hingeldus, vähetundlikkus, unetus, mioos, iiveldus, sensoorsed häired, mao vaevused, subiileus*, nägemisteravuse vähenemine, vilistav hingamine.

*Täheldati patsientidel, kes võtsid suurema annuse aprepitanti.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb EMEND-ravi katkestada ning rakendada üldtoetavat ravi ja jälgimist. Aprepitandi antiemeetilise toime tõttu ei pruugi ravimiga oksendamise esilekutsumine olla efektiivne.

Aprepitant ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oksendamis- ja iiveldusvastased ained, ATC-kood: A04AD12

Aprepitant on selektiivne suure affiinsusega inimese substants P neurokiniin 1 (NK₁) retseptorite antagonist.

3-päevane aprepitanti sisaldav raviskeem täiskasvanutel

Kahes randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus osales kokku 1094 täiskasvanud patsienti, võrreldi standardraviskeemi (platseebo koos 32 mg intravenoosse ondansetrooniga 1. päeval ja lisaks 20 mg deksametasooniga suukaudselt 1. päeval ja 8 mg kaks korda päevas 2.–4. päeval) režiimiga, mis sisaldas tsisplatiini ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$), aprepitanti ja ondansetrooni/deksametasooni (vt lõik 4.2). Ehkki

kliinilistes uuringutes kasutati ondansetrooni 32 mg intravenooset annust, ei ole see enam soovitatav. Vt valitud 5-HT₃ antagonistide ravimi omaduste kokkuvõtet sobiva annuse kohta.

Efektiivsuse hindamine põhines järgmisel koondnäitajal: täielik ravivastus (mida defineeriti kui oksendamise episoodide puudumist ja sümptomaatilise ravi mittekasutamist) eelkõige esimese tsükli jooksul. Tulemusi hinnati kummagi uuringu puhul eraldi ja kombineeritult.

Tabelis 1 on toodud kombineeritud analüüsi tulemuste kokkuvõtte.

Tabel 1
Tugevalt emetogeenset kemoterapiat saanud täiskasvanud patsientide protsent, kes allusid ravile, ravirühma ja -faasi järgi – 1. tsükkel

KOONDNÄITAJAD	Aprepitanti sisaldav raviskeem (N = 521) [†]	Standard- ravi (N = 524) [†]	Erinevused*	
	%	%	%	(95% CI)
Täielik ravivastus (oksendamise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine)				
Kokku (0...120 tundi)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0...24 tundi	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25...120 tundi	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
ÜKSIKNÄITAJAD				
Oksendamise puudumine (oksendamise episoodide puudumine vaatamata sellele, kas kasutati sümptomaatilist ravi või mitte)				
Kokku (0...120 tundi)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0...24 tundi	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25...120 tundi	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Olulise iivelduse puudumine (maksimaalne VAS < 25 mm skaalal 0...100 mm)				
Kokku (0...120 tundi)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25...120 tundi	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

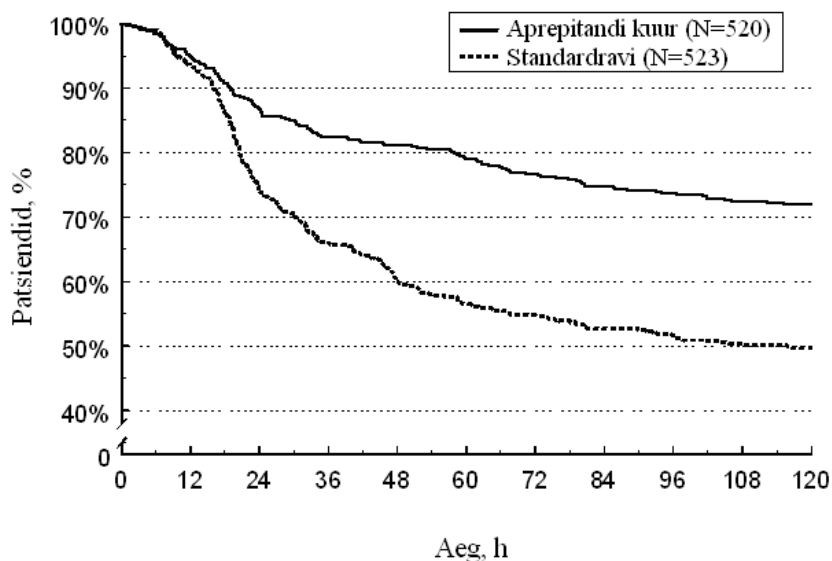
* Usaldusintervallide arvutamisel ei kohandatud neid soo ja samaaegse keemiaravi järgi, mida võeti arvesse riskisuhete ja logistiliste mudelite esimeses analüüsis.

[†] Ühe patsiendi puhul aprepitanti sisaldavas raviskeemis olid andmed ainult ägeda faasi kohta ja ta jäeti välja üldisest ja hilisema faasi analüüsist; ühe patsiendi puhul standard-raviskeemis olid andmed ainult hilisema faasi kohta ja ta jäeti välja üldisest ja ägeda faasi analüüsist.

Joonisel 1 on Kaplan-Meieri kõverana näidatud kombineeritud analüüsis saadud aeg esimese oksendamiseni.

Joonis 1

Tugevalt emetogeenset kemoterapiat saavate täiskasvanud patsientide protsent, kellel ei teki aja möödudes oksendamist – 1. tsüklil



Efektiivsuse statistiliselt olulisi erinevusi täheldati ka kummaski uuringus eraldi.

Samas kahes kliinilises uuringus sai 851 täiskasvanud patsienti mitmetsüklilist keemiaravi (kuni 5 lisatsükli). Aprepitandi efektiivsus jäi püsima kõigi tsüklite jooksul.

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus said 866 täiskasvanud patsienti (864 naissoost, 2 meessoost) kemoterapiat: 750...1500 mg/m² tsüklofosfamiidi või 500...1500 mg/m² tsüklofosfamiidi ja doksorubiini (≤ 60 mg/m²) või epirubiini (≤ 100 mg/m²); võrreldi aprepitandi ravikuuri kombinatsiooni ondansetrooni/ deksametasooniga (vt lõik 4.2) ning standardravi (platseebo koos suukaudse 8 mg ondansetrooni (kaks korda 1. päeval ning iga 12 tunni tagant 2. ja 3. päeval) ja suukaudse 20 mg deksametasooniga 1. päeval).

Efektiivsust hinnati koondnäitajaga – täielik ravivastus (määratletud kui oksendamise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine) peamiselt 1. tsükli ajal.

Tabelis 2 on esitatud kokkuvõtte uuringu peamistest tulemustest.

Tabel 2
Ravile allunud täiskasvanud patsientide protsent ravirühma ja -faasi järgi – 1. tsükkel
Mõõdukalt emetogeenne kemoteraapia

KOONDNÄITAJAD	Aprepitanti sisaldav raviskeem (N = 433) [†]	Standard- ravi (N = 424)	Erinevused*	
	%	%	%	(95% CI)
Täielik ravivastus (oksendamise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine)				
Kokku (0...120 tundi)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0...24 tundi	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25...120 tundi	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
ÜKSIKNÄITAJAD				
Oksendamise puudumine (oksendamise episoodide puudumine vaatamata sellele, kas kasutati sümptomaatilist ravi või mitte)				
Kokku (0...120 tundi)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0...24 tundi	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25...120 tundi	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Olulise iivelduse puudumine (maksimaalne VAS < 25 mm skaalal 0...100 mm)				
Kokku (0...120 tundi)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0...24 tundi	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25...120 tundi	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Usaldusintervallide arvutamisel ei kohandatud neid vanuse (< 55 eluaastat, ≥ 55 eluaastat) ja uurijate rühma järgi, mida võeti arvesse riskisuhete ja logistiliste mudelite esimeses analüüsis.

† Ühe patsiendi puhul aprepitanti sisaldavas raviskeemis olid andmed ainult ägeda faasi kohta ja ta jäeti välja üldisest ja hilisema faasi analüüsist.

Samas kliinilises uuringus said 744 täiskasvanud patsienti mitmetsüklilist keemiaravi (kuni 3 lisatsüklit). Aprepitandi efektiivsus jäi püsima kõigi tsüklite jooksul.

Teises, mitmekeskuselises randomiseeritud paralleelrühmaga topeltpimedas kliinilises uuringus võrreldi aprepitandi raviskeemi standardraviga 848 täiskasvanud patsiendil (652 naist, 196 meest), kes olid saanud keemiaravi, mis sisaldas oksaliplatiini, karboplatiini, epirubitsiini, idarubitsiini, ifosfamiidi, irinotekaani, daunorubitsiini või doksorubitsiini intravenooset annust; tsüklofosfamiidi intravenooset (< 1500 mg/m²) või tsütarabiini intravenooset (> 1 g/m²) annust. Aprepitandi raviskeemiga patsiendid said keemiaravi erinevate kasvajatüüpide raviks, sealhulgas 52% rinnavähi, 21% seedetrakti vähi, kaasa arvatud kolorektaalse vähi, 13% kopsuvähi ning 6% günekoloogilise vähi raviks. Aprepitandi raviskeemi kombinatsioonis ondansetrooni/deksametasooniga (vt lõik 4.2) võrreldi standardraviga (platseebo koos ondansetrooniga 8 mg suukaudselt (kaks korda esimesel päeval ning iga 12 tunni tagant teisel ja kolmandal päeval) pluss deksametasooni 20 mg suukaudselt esimesel päeval).

Efektiivsust hinnati järgmiste esmaste ja teiseste tulemusnäitajate alusel: oksendamise puudumine kogu perioodi jooksul (0 kuni 120 tundi pärast keemiaravi), aprepitandi raviskeemi ohutuse ja taluvuse hindamine CINV (keemiaravist põhjustatud iiveldus ja oksendamine) suhtes, ja täielik ravivastus (defineeritud kui oksendamise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine) kogu perioodil (0 kuni 120 tundi pärast keemiaravi). Lisaks hinnati olulise iivelduse puudumist kogu perioodi jooksul (0 kuni 120 tundi pärast keemiaravi) uuritava tulemusnäitajana ning ägedas ja hilisemas faasis *post-hoc* analüüsina.

Tabelis 3 on toodud tähtsamate uuringutulemuste kokkuvõte.

Tabel 3

Ravile allunud täiskasvanud patsientide protsent ravirühma ja –faasi järgi 2. uuringus– 1. tsükkel
Mõõdukalt emetogeenne kemoterapia

	Aprepitanti sisaldav raviskeem (N = 425) %	Standardravi (N = 406) %	Erinevused* % (95 % CI)	
Täielik ravivastus (oksendamise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine)				
Kokku (0...120 tundi)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0...24 tundi	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25...120 tundi	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Oksendamise puudumine (oksendamise episoodide puudumine vaatamata sellele, kas kasutati sümptomaatilist ravi või mitte)				
Kokku (0...120 tundi)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0...24 tundi	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25...120 tundi	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Olulise iivelduse puudumine (maksimaalne VAS < 25 mm skaalal 0...100 mm)				
Kokku (0...120 tundi)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0...24 tundi	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25...120 tundi	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Usaldusintervallid arvatati kohandamata soo ja piirkonna suhtes, mis leidsid esimeses logistilisi mudeleid kasutavas analüüsis.

Aprepitandi kombinatsioonravi peamine kasu kogu uuringupopulatsioonis tulenes peamiselt patsientide tulemustest, kellel standardraviga ei saavutatud piisavat kontrolli, näiteks naistel, isegi kui tulemused olid arvuliselt paremad vaatamata eale, kasvajatüübile või soole. Täieliku ravivastuse aprepitandi raviskeemi ja standardravi kasutamisel saavutas vastavalt 209/324 (65%) ja 161/320 (50%) naistest ning 83/101 (82%) ja 68/87 (78%) meestest.

Lapsed

Randomiseeritud topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud kliinilises uuringus, kus osales 302 mõõdukalt või tugevalt emetogeenset kemoterapiat saavat last ja noorukit (vanuses 6 kuud kuni 17 aastat), võrreldi aprepitanti sisaldavat ravi kontrollraviga CINV (keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise) vältimisel. Aprepitanti sisaldava ravi efektiivsust hinnati ühe tsükli jooksul (1. tsükkel). Patsientidel oli võimalus saada järgnevates tsüklites (valikulised tsüklid 2...6) avatud ravi aprepitandiga, kuid nendes valikulistes tsüklites efektiivsust ei hinnatud. Aprepitanti sisaldav raviskeem noorukitel vanuses 12...17 aastat (n = 47) hõlmas EMEND kapslite suukaudset manustamist annuses 125 mg 1. päeval ja ööpäevases annuses 80 mg 2. ja 3. päeval kombinatsioonis 1. päeval manustatud ondansetrooniga. Aprepitanti sisaldav raviskeem 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustel lastel (n = 105) hõlmas EMEND suukaudse suspensiooni pulbri suukaudset manustamist annuses 3,0 mg/kg (kuni 125 mg) 1. päeval ja 2,0 mg/kg (kuni 80 mg) 2. ja 3. päeval kombinatsioonis 1. päeval manustatud ondansetrooniga. Kontrollravi skeem 12...17 aasta vanustel noorukitel (n = 48) ja 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustel lastel (n = 102) sisaldas aprepitandi platseebo manustamist 1., 2. ja 3. päeval kombinatsioonis ondansetrooni manustamisega 1. päeval. EMEND'i või platseebot ja ondansetrooni manustati vastavalt 1 tund ja 30 minutit enne kemoterapia algust. Arsti äranägemisel oli mõlema vanuserühma lastel lubatud osana antiemeetilisest ravist kasutada intravenooset deksametasooni. Aprepitanti saavatel lastel pidi deksametasooni annust vähendama (50%). Kontrollravi saavatel lastel ei olnud vaja annust vähendada. 29% aprepitanti sisaldavat ravi ja 28% kontrollravi saanud lastest said deksametasooni osana raviskeemist 1. tsükli jooksul.

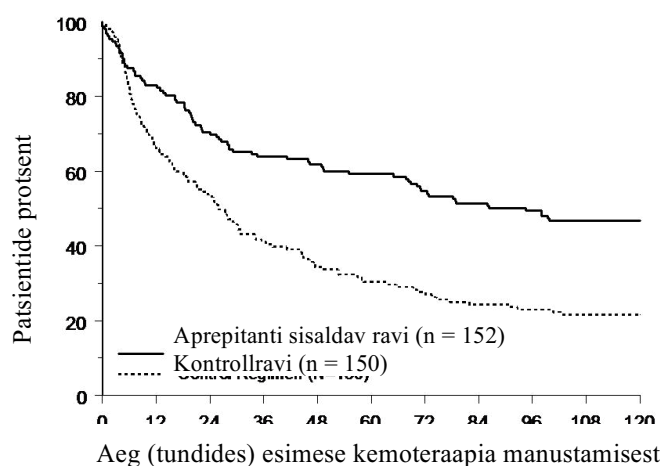
EMEND'i antiemeetilist toimet hinnati 5-päevase perioodi (120 tunni) jooksul pärast kemoterapia algust 1. päeval. Esmane tulemusnäitaja oli täielik ravivastus 1. tsükli hilisemas faasis (25...120 tundi pärast kemoterapia algust). Tabelis 4 on toodud kokkuvõtte uuringu põhilistest tulemustest.

Tabel 4
Täieliku ravivastuse saavutanud ja mitte oksendanud laste arv (%) ravirühma ja –faasi järgi – 1. tsükkel (ravikavatsuslik populatsioon)

	Aprepitanti sisaldav ravi n/m (%)	Kontrollravi n/m (%)
ESMANE TULEMUSNÄITAJA		
Täielik ravivastus* – hilisem faas	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
TEISED EELNEVALT KINDLAKSMÄÄRATUD TULEMUSNÄITAJAD		
Täielik ravivastus* – äge faas	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Täielik ravivastus* – kogufaas	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Oksendamise puudumine [§] – kogufaas	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Täielik ravivastus = oksendamise või öökimise puudumine ja sümptomaatilise ravi mittekasutamine. [†] p < 0,01 võrreldes kontrollraviga. [‡] p < 0,05 võrreldes kontrollraviga. [§] Oksendamise puudumine = oksendamise või öökimise puudumine. n/m = soovitud ravivastusega patsientide arv/vastaval ajamomendil hinnatud patsientide arv. Äge faas: 0...24 tundi pärast kemoterapia algust. Hilisem faas: 25...120 tundi pärast kemoterapia algust. Kogufaas: 0...120 tundi pärast kemoterapia algust.		

Hinnanguline aeg esimese oksendamiseni pärast kemoterapia algust oli pikem aprepitanti sisaldava ravi puhul (esimese oksendamiseni kulunud hinnanguline mediaanaeg oli 94,5 tundi) võrreldes kontrollravi rühmaga (esimese oksendamiseni kulunud hinnanguline mediaanaeg oli 26,0 tundi), mis on kujutatud Kaplan-Meieri kõveratel joonisel 2.

Joonis 2
Aeg esimese oksendamise episoodini lastele kemoterapia manustamise algusest kogufaasis – 1. tsükkel (ravikavatsuslik populatsioon)



Efektiivsuse

analüüs

1. tsükli alampopulatsioonides näitas, et hoolimata vanuserühmast, soost, deksametasooni kasutamisest antiemeetilise profülaktika eesmärgil ja kemoterapia emetogeensusest tagas aprepitanti sisaldav ravi parema kontrolli täieliku ravivastuse saavutamisel võrreldes kontrollraviga.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aprepitandil on mittelineaarne farmakokineetika. Nii kliirens kui absoluutne biosaadavus vähenevad annuse suurendamisel.

Imendumine

Aprepitandi keskmine absoluutne suukaudne biosaadavus on 80 mg kapsli puhul 67% ja 125 mg kapsli puhul 59%. Aprepitandi keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{\max}) saabus ligikaudu 4 tunni möödudes (t_{\max}). Kapsli suukaudne manustamine koos tavalise hommikueinega (ligikaudu 800 kcal) viis aprepitandi AUC kuni 40% suurenemiseni. Seda ei loetud kliiniliselt oluliseks.

Aprepitandi farmakokineetika on mittelineaarne kogu kliinilise annusevahemiku lõikes. Tervetel noortel täiskasvanutel ületas $AUC_{0-\infty}$ suurenemine 26% võrra annusega proportsionaalset suurenemist 80 mg ja 125 mg üksikannuste vahel, mida manustati täiskõhuga.

Pärast EMEND'i ühekordse 125 mg annuse suukaudset manustamist esimesel päeval ja 80 mg manustamist üks kord päevas 2. ja 3. päeval, oli AUC_{0-24h} (keskmine \pm SD) $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ja $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ vastavalt 1. ja 3. päeval. C_{\max} oli $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ ja $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ vastavalt 1. ja 3. päeval.

Jaotumine

Aprepitandi seonduvus plasmavalkudega on suur, keskmiselt 97%. Keskmine geomeetriline jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis (Vd_{ss}) on inimestel ligikaudu 66 l.

Biotransformatsioon

Aprepitant läbib ulatusliku metabolismi. 100 mg [^{14}C]-fosaprepitandi (aprepitandi eelravimi) ühekordsel veenisisesel manustamisel tervetele noortele täiskasvanutele, moodustab aprepitant plasmas 72 tunni jooksul ligikaudu 19% radioaktiivsusest, mis näitab metaboliitide märkimisväärset sisaldust plasmas. Inimese plasmas on kindlaks tehtud aprepitandi kaksteist metaboliiti. Aprepitandi metabolism toimub suurel määral morfoliintsükli ja tema kõrvalahelate oksüdatsiooni teel ning tekkivatel metaboliitidel oli vaid nõrk aktiivsus. *In vitro* uuringutest inimese maksa mikrosoomidega on ilmnenud, et aprepitant metaboliseerub põhiliselt CYP3A4 ning vähesel määral CYP1A2 ja CYP2C19 vahendusel.

Eritumine

Aprepitant ei eritu muutumatul kujul uriiniga. Metaboliidid erituvad uriiniga ja sapi kaudu roojaga. Pärast [^{14}C]-fosaprepitandi, aprepitandi eelravimi, ühekordse 100 mg annuse veenisisesest manustamist tervetele isikutele leiti 57% radioaktiivsusest uriinis ja 45% roojas.

Aprepitandi plasmakliirens on annusest sõltuv, vähenedes annuse suurendamisel, ning jääb terapeutiliste annuste kasutamisel vahemikku ligikaudu 60...72 ml/min. Terminaalne poolväärtusaeg oli ligikaudu 9...13 tundi.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Sugu: pärast aprepitandi ühekordse 125 mg annuse suukaudset manustamist on aprepitandi C_{\max} naistel 16% suurem kui meestel. Aprepitandi poolväärtusaeg on naistel 25% lühem kui meestel, t_{\max} väärtus on naistel ja meestel ligikaudu võrdne. Need erinevused ei ole kliiniliselt olulised. Soost lähtuvalt ei ole vaja EMEND'i annust kohandada.

Maksakahjustus: kerge maksakahjustus (Child-Pugh' klass A) ei mõjuta kliiniliselt oluliselt aprepitandi farmakokineetikat. Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Olemasolevate andmete põhjal ei saa teha järeldusi mõõduka maksakahjustuse (Child-Pugh' klass B) mõju kohta aprepitandi farmakokineetikale. Puuduvad kliinilised või farmakokineetilised andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta (Child-Pugh' klass C).

Neerukahjustus: raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja hemodialüüsi vajavatele lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele manustati aprepitandi ühekordne annus 240 mg.

Raske neerukahjustusega patsientidel vähenes kogu aprepitandi (nii vaba kui valkudega seotud) $AUC_{0-\infty}$ 21% ja C_{max} 32% võrreldes tervete isikutega. Hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel vähenes kogu aprepitandi $AUC_{0-\infty}$ 42% ja C_{max} 32%. Võrreldes tervetega, ei muutu neerukahjustusega patsientidel oluliselt farmakoloogiliselt aktiivse vaba ravimi AUC, aprepitandi valkudega seonduvuse mõõduka vähenemise tõttu neeruhaigusega patsientidel. Hemodialüüs, mis on teostatud 4 või 48 tundi pärast ravimi manustamist ei omanud olulist mõju aprepitandi farmakokineetikale; dialüsaat sisaldas ravimi annusest alla 0,2%.

Neerukahjustusega või hemodialüüsi saavatel lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole vaja EMEND'i annust kohandada.

Lapsed: noorukitel (vanuses 12...17 aastat), kes said osana 3-päevasest raviskeemist aprepitandi kapsleid (125/80/80 mg), saavutati 1. päeval AUC_{0-24h} väärtused üle 17 $\mu g \cdot h/ml$ ning 2. ja 3. ravipäeva lõpus olid minimaalse kontsentratsiooni (C_{min}) väärtused enamikel patsientidel üle 0,4 $\mu g/ml$. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) mediaan oli 1. päeval ligikaudu 1,3 $\mu g/ml$, mis saabus ligikaudu 4 tunni möödudes. 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustel lastel, kes said osana 3-päevasest raviskeemist aprepitandi suukaudse suspensiooni pulbrit (3/2/2 mg/kg), saavutati 1. päeval AUC_{0-24h} väärtused üle 17 $\mu g \cdot h/ml$ ning 2. ja 3. ravipäeva lõpus olid minimaalse kontsentratsiooni (C_{min}) väärtused enamikel patsientidel üle 0,1 $\mu g/ml$. Maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) mediaan oli 1. päeval ligikaudu 1,2 $\mu g/ml$, mis saabus 5...7 tunni möödudes.

Aprepitandi populatsiooni farmakokineetiline analüüs lastel (vanuses 6 kuud kuni 17 aastat) viitab, et sugu ja rass ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral aprepitandi farmakokineetikat.

Seos kontsentratsiooni ja toime vahel

Väga spetsiifilise NK_1 -retseptorite märgendühendiga positronemissioontomograafia (PET) uuringutes tervete noorte meestega on ilmnenu, et aprepitant tungib aju ja seondub NK_1 -retseptoritega annusest ja plasmakontsentratsioonist sõltuvalt. Aprepitandi plasmakontsentratsioonid, mis saavutatakse EMEND'i 3-päevase ravikuuriga täiskasvanutel, peaksid tagama enam kui 95% aju NK_1 -retseptorite hõivatuse.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ühekordse annusega toksilisuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Samas tuleb märkida, et 125 mg/80 mg manustamisel oli süsteemne kontsentratsioon närilistel sarnane või isegi madalam kui terapeutiline kontsentratsioon inimestel. Kuigi reproduktsiooniuuringutes ei ilmnenu kahjulikke toimeid inimesel saavutatava kontsentratsiooni puhul, ei ole loomadelt saadud andmed piisavad riski hindamiseks inimesel.

Rottide juveniilse toksilisuse uuringus viis ravi aprepitandiga emasloomadel 10.- 63. postnataalsel päeval tupe varasema avanemiseni alates annusest 250 mg/kg kaks korda ööpäevas ja eesnaha hilinenud eraldumiseni isasloomadel alates annusest 10 mg/kg kaks korda ööpäevas. Kliiniliselt olulise ekspositsiooni piire ei tuvastatud. Puudusid raviga seotud toimed paaritumisele, viljakusele või embrüo/loote elulemusele ning patoloogilised muutused reproduktiivorganites. Juveniilses toksilisuse uuringus koertel, kes said ravi 14.-42. postnataalsel päeval, täheldati isasloomadel munandite kaalu ja Leydigi rakkude suuruse vähenemist 6 mg/kg ööpäevas annuse kasutamisel ning emasloomadel emaka kaalu suurenemist, emaka ja emakakaela hüpertroofiat ning tupe kudede turset alates annusest 4 mg/kg ööpäevas. Aprepitandi kliiniliselt olulise ekspositsiooni piire ei tuvastatud. Soovitatud raviannuste puhul ei ole lühiajalise ravi korral need leiud tõenäoliselt kliiniliselt olulised.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüdroksüpropüütselluloos (E463)
Naatriumlaurüülsulfaat
Sahharoos
Laktoos (veevaba)
Punane raudoksiid (E172)
Naatriumstearüülfumaraat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata kotike: 2 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist: Suukaudset suspensiooni võib hoida toatemperatuuril (kuni 30°C) kuni 3 tundi. Seda võib hoida ka külmkapis (temperatuuril 2°C...8°C) kuni 72 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PET/alumiinium/LLDPE kotikesed.

Ühekordselt kasutatav karp

Iga karp sisaldab ühte kotikest suukaudse suspensiooni pulbriga, ühte 1 ml ja ühte 5 ml suusüstalt (polüpropüleen, silikoonist rõngastihendiga), ühte korki ja ühte segamistopsi (polüpropüleen).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga ühekordselt kasutatava kotikese sisu tuleb segada 4,6 ml veega, et saada lõplikuks kontsentratsiooniks 25 mg/ml.

- Suspensiooni valmistamise ja manustamise täiendavad juhised: vt pakendi infoleht ja juhised tervishoiutöötajatele suukaudse suspensiooni valmistamiseks.
- Kasutada 5 ml suusüstalt 4,6 ml vee mõõtmiseks, mis lisatakse segamistopsi.
- Kallata kogu kotikese sisu 4,6 ml vette ja segada.
- Pärast segamist mõõta suusüstlaga soovitatav suspensiooni kogus (annus). Valida annuse suurusele sobiv suusüstal. Kui annus on 1 ml või väiksem, tuleb kasutada 1 ml suusüstalt ja kui annus on suurem kui 1 ml, tuleb kasutada 5 ml suusüstalt. Manustada annus suu kaudu. Kui annust ei manustata kohe pärast mõõtmist, võib täidetud suusüstalt hoida külmkapis (temperatuuril 2°C...8°C) kuni 72 tundi enne kasutamist.
- Suukaudset suspensiooni võib enne manustamist hoida kuni 3 tundi toatemperatuuril (kuni 30°C).
- Alles jäänud suspensioon ja jäätmematerjal tuleb minema visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/262/011

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. november 2003
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. september 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – STANDARDPAKEND (KARP)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EMEND 80 mg kõvakapslid
aprepitant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 80 mg aprepitanti.

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 kõvakapsel
2-päevase ravi pakend sisaldab 2x 80 mg kõvakapsel.
5x 1 kõvakapsel.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

EMEND 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL (SISALDAB KAHTE 80 MG KÕVAKAPSLIT) PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEPAKEND – KOLMEKORDNE – 2-päevase ravi pakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EMEND 80 mg kõvakapslid
aprepitant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 80 mg aprepitanti.

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

2-päevase ravi pakend:
2 x 80 mg kõvakapsel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

Lisainfo EMEND'i kasutamise kohta, vt pakendi infoleht.

MILLAL ja KUIDAS EMEND'i võtta

Arst on teile määranud EMEND'i, oksendamisevastase ravimi, mis aitab ära hoida keemiaraviga seotud iiveldust ja oksendamist.

KUIDAS VÕTTA:

EMEND 80 mg kõvakapsleid võetakse üks kord päevas 2 järjestikusel päeval.

EMEND kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma.

Ärge võtke kapsleid korruga pakendist välja.

Pakendist väljavõtmiseks suruge kapslid siit poolt välja.

Ravi algus

MILLAL VÕTTA:

Võtke üks EMEND 80 mg kapsel kahel hommikul. Alustage keemiaravile järgneval päeval.

1. päev

2. päev

EMEND 80 mg kapsel

Kuna keemiaravile järgnevatel päevadel võib esineda iiveldust ja oksendamist on tähtis, et te võtaksite EMEND'i kahel järjestikusel päeval nagu arsti poolt määratud.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/262/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI TEKST**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EMEND 80 mg kõvakapslid
aprepitant

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND – STANDARDPAKEND (KARP)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EMEND 125 mg kõvakapslid
aprepitant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 125 mg aprepitanti.

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 kõvakapsel
5 x 1 kõvakapsel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

EMEND 125 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDI TEKST**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EMEND 125 mg kõvakapslid
aprepitant

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

MSD

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND – KOLMEKORDNE PAKEND (KARP) – 3-päevase ravi pakend****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

EMEND 125 mg kõvakapsel
EMEND 80 mg kõvakapslid
aprepitant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 125 mg kõvakapsel sisaldab 125 mg aprepitanti.
Iga 80 mg kõvakapsel sisaldab 80 mg aprepitanti.

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

3-päevase ravi pakend:
1 x 125 mg kõvakapsel ja
2 x 80 mg kõvakapsel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/262/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

EMEND 125 mg / 80 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL (SISALDAB ÜHTE 125 MG KÕVAKAPSLIT JA KAHTE 80 MG KÕVAKAPSLIT) PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SISEPAKEND – KOLMEKORDNE – 3-päevase ravi pakend

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EMEND 125 mg kõvakapsel
EMEND 80 mg kõvakapslid
aprepitant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga 125 mg kõvakapsel sisaldab 125 mg aprepitanti.
Iga 80 mg kõvakapsel sisaldab 80 mg aprepitanti.

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

3-päevase ravi pakend:
1 x 125 mg kõvakapsel ja
2 x 80 mg kõvakapsel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.

Enne kasutamist lugeda pakendi infolehte.

Lisainfo EMEND'i kasutamise kohta, vt pakendi infoleht.

MILLAL ja KUIDAS EMEND'i võtta

Arst on teile määranud EMEND'i, oksendamisevastase ravimi, mis aitab ära hoida keemiaraviga seotud iiveldust ja oksendamist.

KUIDAS:

EMEND'i võetakse üks kord päevas 3 järjestikusel päeval.
EMEND kapsleid võib võtta koos toiduga või ilma.

Ärge võtke kapsleid korruga pakendist välja.

Pakendist väljavõtmiseks suruge kapslid siit poolt välja.

Ravi algus

MILLAL:

Võtke üks EMEND 125 mg kapsel sisse suu kaudu 1 tund ENNE keemiaravi algust.

1. päev

EMEND 125 mg kapsel

MILLAL:

Võtke üks EMEND 80 mg kapsel kahe järgneva päeva hommikul.

2. päev

3. päev

EMEND 80 mg kapsel

Kuna keemiaravile järgnevatel päevadel võib esineda iiveldust ja oksendamist, on tähtis, et te võtaksite EMEND'i kolmel järjestikusel päeval nagu arsti poolt määratud.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/262/006

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP EMEND 125 mg suukaudse suspensiooni pulber****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

EMEND 125 mg suukaudse suspensiooni pulber
aprepitant
6 kuu kuni alla 12 aasta vanustele lastele

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab 125 mg aprepitanti. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suukaudset suspensiooni 25 mg aprepitanti.

3. ABIAINED

Sisaldab sahharoosi ja laktoosi. Lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni pulber

Üks kotike, kaks suusüstalt, üks kork ja üks segamistops.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/03/262/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

EMEND 125 mg suukaudse suspensiooni pulber

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

EMEND 125 mg suukaudse suspensiooni pulbri kotike

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EMEND 125 mg suukaudse suspensiooni pulber
aprepitant
Suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

EMEND 125 mg kõvakapslid

EMEND 80 mg kõvakapslid

aprepitant

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet. Kui olete EMEND'i võtva lapse vanem, palun lugege hoolikalt infolehes sisalduvat teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil või lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoimete, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on EMEND ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne EMEND'i kasutamist
3. Kuidas EMEND'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas EMEND'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on EMEND ja milleks seda kasutatakse

EMEND sisaldab toimeainet aprepitant, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse neurokiniin-1 (NK₁) retseptorite antagonistideks. Peaajus on kindel piirkond, mis kontrollib iiveldust ja oksendamist. EMEND blokeerib sellesse piirkonda jõudvaid signaale, vähendades seeläbi iiveldust ja oksendamist. EMEND kapsleid kasutatakse täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest **kombinatsioonis teiste ravimitega** keemiaravist (vähiravist), mis on tugevat ja mõõdukat iiveldust ja oksendamist vallandav (nagu näiteks tsisplatiin, tsüklofosfamiid, doksorubiitsiin või epirubiitsiin), põhjustatud iivelduse ja oksendamise vältimiseks.

2. Mida on vaja teada enne EMEND'i kasutamist

EMEND'i ei tohi kasutada

- kui olete või laps on aprepitandi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- koos ravimitega, mis sisaldavad pimosiidi (kasutatakse psühhiaatriliste haiguste raviks), terfenadiini ja astemisooli (kasutatakse heinapalaviku ja teiste allergiliste haiguste raviks), tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks). Teavitage arsti sellest, kui te kasutate või laps kasutab nimetatud ravimeid, kuna ravi tuleb muuta, enne kui te hakkate või laps hakkab EMEND'i kasutama.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist või lapsele andmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne ravikuuri alustamist EMEND'iga öelge arstile, kui te põete või laps põeb maksahaigust, kuna maks on vajalik ravimi lagundamiseks kehas. Seetõttu võib arst jälgida teie või lapse maksa seisundit.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke EMEND 80 mg ja 125 mg kapsleid alla 12-aastastele lastele, sest 80 mg ja 125 mg kapsleid ei ole nendel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja EMEND

EMEND võib mõjutada teiste ravimite toimet nii ravi ajal kui pärast ravi lõppu. EMEND'i ei tohi kasutada koos teatud ravimitega (nagu pimosiidi, terfenadiini, astemisooli ja tsisapriidiga) või tuleb teiste ravimite annust muuta (vt ka „EMEND'i ei tohi kasutada“).

Kui teie või laps võtate EMEND'i koos teiste ravimitega, sh allpool loetletud ravimitega, võib see mõjutada EMEND'i või teiste ravimite toimet. Palun pidage nõu arsti või apteekriga, kui te võtate või laps võtab mis tahes ravimit järgmistest:

- rasestumisvastased ravimid, mille hulka võivad kuuluda rasestumisvastased tabletid, plaastrid, implantaadid ja teatud emakasisesed vahendid, mis vabastavad hormoone. Rasestumisvastased ravimid ei pruugi piisavalt toimida, kui neid võetakse koos EMEND'iga. EMEND-ravi ajal ja kuni 2 kuud pärast ravi lõppu tuleb kasutada mõnda teist või täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.
- tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus (immunosupressandid),
- alfentaniil, fentanüül (kasutatakse valu raviks),
- kinidiin (kasutatakse südame rütmihäirete raviks),
- irinotekaan, etoposiid, vinorelbiin, ifosfamiid (kasutatakse vähiravis),
- ergotamiini derivaate sisaldavad ravimid, nagu ergotamiin ja diergotamiin (kasutatakse migreeni raviks),
- varfariin, atsenokumarool (verevedeldajad; vajalikud võivad olla vereanalüüsid),
- rifampitsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin (antibiootikumid, mida kasutatakse infektsioonide raviks),
- fenütoiin (krambiravim),
- karbamasepiin (depressiooni ja epilepsia ravim),
- midasolaam, triasolaam ja fenobarbitaal (ravimid, mis on rahustava toimega või aitavad uinuda),
- naistepuna ürt (taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni raviks),
- proteaasi inhibiitorid (kasutatakse HIV-nakkuse raviks),
- ketokonasool, v.a šampoon (kasutatakse Cushingi sündroomi raviks, mille puhul organism toodab liiga palju kortisooli),
- itrakonasool, vorikonasool, posakonasool (seentevastased ravimid),
- nefasodoon (kasutatakse depressiooni raviks),
- kortikosteroidid (nt deksametasoon ja metüülprednisoloon),
- ärevusevastased ravimid (nt alprasolaam),
- tolbutamiid (suhkurtõve ravim).

Teatage arstile või apteekrile, kui teie või laps kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Seda ravimit ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik. Kui teie või laps olete rase, imetate või võite olla rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arstiga.

Teave sünnimuskrolli kohta on lõigus „Muud ravimid ja EMEND“.

Ei ole teada, kas EMEND eritub inimese rinnapiima. Seetõttu ei soovitata selle ravimi kasutamise ajal imetada. Kui teie või laps toidate last rinnaga või plaanite seda teha, informeerige sellest arsti enne selle ravimi kasutamist.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arvestada tuleb sellega, et mõnedel inimestel tekib EMEND'i võtmise järgselt peeringlus ja unisus. Kui te tunnete või laps tunneb peeringlust või unisust, hoiduge pärast selle ravimi võtmist

autojuhtimisest, rattaga sõitmisest või masinate või tööriistade kasutamisest (vt „Võimalikud kõrvaltoimed“).

EMEND sisaldab sahharoosi

EMEND kapslid sisaldavad sahharoosi. Kui arst on teile või lapsele öelnud, et teie või laps ei talu teatud suhkruid, peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

EMEND sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas EMEND'i kasutada

Võtke seda ravimit või andke seda ravimit lapsele alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Iivelduse ja oksendamise ära hoidmiseks võtke EMEND'i alati koos teiste ravimitega. Peale EMEND'i ravikuuri lõppu võib arst lasta teil või lapsel jätkata teiste ravimite, sh kortikosteroidi (nagu näiteks deksametasoon) ja „5HT₃ retseptori antagonisti“ (nagu näiteks ondansetron) võtmist, et hoida ära iiveldust ja oksendamist. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

EMEND'i soovitatav suukaudne annus on:
esimesel päeval:

- üks 125 mg kapsel 1 tund enne keemiaravi kuuri algust ravi

ja

teisel ja kolmandal päeval:

- üks 80 mg kapsel kummalgi päeval;
- kui keemiaravi ei manustata, võtke EMEND'i hommikul;
- keemiaravi manustamise korral võtke EMEND'i 1 tund enne keemiaravi algust.

EMEND'i võib võtta koos söögiga või ilma.

Neelake kapsel vähese vedelikuga tervelt alla.

Kui te võtate EMEND'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge võtke rohkem kapsleid kui arst on soovitanud. Kui te olete või laps on võtnud liiga palju kapsleid, pöörduge otsekohe arsti poole.

Kui te unustate EMEND'i võtta

Kui olete või laps on unustanud annuse võtmata, küsige nõu arstilt.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage otsekohe EMEND'i kasutamine ja pöörduge arsti poole, kui märkate või laps märkab ükskõik millist allpool loetletud kõrvaltoimetest, mis võib olla tõsine ning mille tõttu võite teie või laps vajada kiiret arstiabi:

- nõgestõbi, lööve, sügelus, hingamis- või neelamisraskus (esinemissagedus on teadmata, seda ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel); need on allergilise reaktsiooni tunnused.

Teised kõrvaltoimed, millest on teatatud, on loetletud allpool.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st) on:

- kõhukinnisus, seedehäired
- peavalu
- väsimus
- isutus
- luksumine
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st) on:

- peapööritus, unisus
- akne, lööve
- ärevus
- rõhatised, iiveldus, oksendamine, kõrvetised, kõhuvalu, suukuivus, kõhugaasid
- sagenenud valulik või kõrvetav urineerimine
- nõrkus, üldine halb enesetunne
- kuumahood/näo või naha punetus
- kiire või ebaregulaarne südamepekslevus
- palavik koos suurenenud nakkusohuga, punaste vereliblede arvu vähenemine.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st) on:

- mõtlemisraskused, energiapuudus, maitsehäire
- naha tundlikkus päikese suhtes, liigne higistamine, rasune nahk, nahahaavandid, sügelust tekitav lööve, Stevensi-Johnsoni sündroomi / toksiline epidermaalne nekrolüüs (harvaesinev raskekujuline nahareaktsioon)
- eufooria (äärmuslik õnnetunne), desorientatsioon
- bakteriaalne nakkushaigus, seennakkus
- tõsine kõhukinnisus, maohaavand, peensoole ja käärsoole põletik, suuhaavandid, tursed
- sagedane urineerimine, normaalsest suurem uriinihulk, suhkur või veri uriinis
- rindkerevaevus, tursed, muutunud kõnnak
- köha, limaeritus ninaneelu, kurguärritus, aevastamine kurguvalu
- eritus silmadest ja silmade sügelus
- kohin kõrvus
- lihaskrambid, lihasnõrkus
- ülemäärane janu
- aeglane südamepekslevus, südame- ja veresoontehaigus
- valgete vereliblede arvu vähenemine, vere madal naatriumisisaldus, kaalukaotus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil või lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas EMEND'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge võtke kapslit blisterpakendist välja enne, kui olete valmis seda sisse võtma.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida EMEND sisaldab:

- Toimeaine on aprepitant. Iga 125 mg kõvakapsel sisaldab 125 mg aprepitanti. Iga 80 mg kõvakapsel sisaldab 80 mg aprepitanti.
- Teised koostisosad on sahharoos, mikrokristalliline tselluloos (E460), hüdroksüpropüülselluloos (E463), naatriumlaurüülsulfaat, želatiin, titaandioksiid (E171), šellak, kaaliumhüdroksiid ja must raudoksiid (E172); 125 mg kõvakapsel sisaldab ka punast raudoksiidi (E172) ja kollast raudoksiidi (E172).

Kuidas EMEND välja näeb ja pakendi sisu

125 mg kõvakapsel on läbipaistmatu kapsel, mille üks pool on roosa ja teine pool valge, kuhu on musta tindiga trükitud „462“ ja „125 mg“.

80 mg kõvakapsel on läbipaistmatu valge kapsel, millele on musta tindiga trükitud „461“ ja „80 mg“.

EMEND 125 mg ja 80 mg kõvakapslite pakendite suurused on järgmised:

- alumiiniumblister, mis sisaldab ühte 80 mg kapslit
- 2 päeva ravipakend, mis sisaldab kahte 80 mg kapslit
- 5 alumiiniumblistrit, iga blister sisaldab ühte 80 mg kapslit
- alumiiniumblister, mis sisaldab ühte 125 mg kapslit
- 5 alumiiniumblistrit, iga blister sisaldab ühte 125 mg kapslit
- 3 päeva ravipakend, mis sisaldab ühte 125 mg kapslit ja kahte 80 mg kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

EMEND 125 mg suukaudse suspensiooni pulber aprepitant

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet. Infoleht on koostatud lapsevanemale või hooldajale, kes annab ravimit lapsele – palun lugege hoolikalt siin sisalduvat teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on EMEND ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne EMEND'i kasutamist
3. Kuidas EMEND'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas EMEND'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on EMEND ja milleks seda kasutatakse

EMEND sisaldab toimeainet aprepitant. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse neurokiniin-1 (NK₁) retseptorite antagonistideks. Peaajus on kindel piirkond, mis kontrollib iiveldust ja oksendamist. EMEND blokeerib sellesse piirkonda jõudvaid signaale, vähendades seeläbi iiveldust ja oksendamist. Suukaudse suspensiooni pulbrit kasutatakse 6 kuu kuni alla 12 aasta vanustel lastel **kombinatsioonis teiste ravimitega** keemiaravist (vähiravist), mis on tugevat ja mõõdukat iiveldust ja oksendamist vallandav (nagu näiteks tsisplatiin, tsüklofosfamiid, doksorubiin või epirubiin), põhjustatud iivelduse ja oksendamise vältimiseks.

2. Mida on vaja teada enne EMEND'i kasutamist

EMEND'i ei tohi kasutada

- kui laps on aprepitandi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui laps kasutab ravimeid, mis sisaldavad pimosiidi (kasutatakse psüühikahäirete raviks);
- kui laps kasutab terfenadiini või astemisooli (kasutatakse heinapalaviku ja teiste allergiliste haiguste raviks);
- kui laps kasutab tsisapriidi (kasutatakse seedeprobleemide raviks).

Kui midagi eespool loetletust kehtib lapse kohta, siis ärge talle seda ravimit andke ning teavitage lapse arsti sellest, kui laps kasutab mõnda ülal loetletud ravimitest, sest enne selle ravimi kasutamist on vaja tema ravi muuta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi lapsele andmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Maksaprobleemid

Enne EMEND'i kasutamise algust teatage arstile, kui lapsel on probleeme maksaga, sest maks on vajalik ravimi lagundamiseks organismis. Ravi ajal võib arst jälgida lapse maksa seisundit.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke EMEND suukaudse suspensiooni pulbrit alla 6 kuu vanustele või vähem kui 6 kg kaaluvatele lastele või 12...18 aasta vanustele noorukitele, sest nendel patsientidel ei ole suukaudse suspensiooni pulbrit uuritud.

Muud ravimid ja EMEND

Teatage arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui laps kasutab, on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid, sest EMEND võib mõjutada teiste ravimite toimet nii EMEND-ravi ajal kui pärast ravi lõppu. Samuti võivad teatud teised ravimid mõjutada selle ravimi toimet.

Ärge EMEND'i kasutage ja öelge arstile või apteekrile, kui laps kasutab mõnda järgmistest ravimitest (vt ka „EMEND'i ei tohi kasutada“), sest enne EMEND'i kasutamist on vaja muuta lapse ravi:

- pimosiid – kasutatakse psüühikahäirete raviks;
- terfenadiin ja astemisool – kasutatakse heinapalaviku ja teiste allergiliste haiguste raviks;
- tsisapriid – kasutatakse seedeprobleemide raviks.

Kui midagi eespool loetletust kehtib lapse kohta, ärge seda ravimit kasutage ning teavitage sellest arsti või apteekrit.

Teatage arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui laps võtab mõnda järgmistest ravimitest:

- immuunsüsteemi mõjutavad ravimid – näiteks tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus, everoliimus;
- alfentaniil, fentanüül – valuravimid;
- kinidiin – südame rütmihäirete ravim;
- vähiravimid – näiteks irinotekaan, etoposiid, vinorelbiin, ifosfamiid;
- tungaltera alkaloidide derivaate sisaldavad ravimid – näiteks ergotamiin ja diergotamiin – migreeni ravimid;
- verd vedeldavad ravimid – näiteks varfariin, atsenokumarool. Teie lapsele võib olla vaja teha EMEND-ravi ajal vereanalüüse;
- antibiootikumid infektsioonide raviks – näiteks rifampitsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin;
- fenütoiin – krambiravim;
- karbamasepiin – depressiooni ja epilepsia ravim;
- midasolaam, triasolaam, fenobarbitaal – rahustava toimega või aitavad uinuda;
- liht-naistepuna – taimne depressiooniravim;
- proteaasi inhibiitorid – kasutatakse HIV-nakkuse raviks;
- ketokonasool, välja arvatud šampoon (kasutatakse Cushingi sündroomi raviks, mille puhul organism toodab liiga palju kortisooli);
- seentevastased ravimid, näiteks itrakonasool, vorikonasool, posakonasool;
- nefasodoon – depressiooniravim;
- kortikosteroidid – näiteks deksametasoon ja metüülprednisoloon;
- ärevusevastased ravimid, näiteks alprasolaam;
- tolbutamiid – diabeediravim;
- rasestumisvastased ravimid, mille hulka kuuluvad rasestumisvastased tabletid, plaastrid, implantaadid ja teatud emakasisesed vahendid, mis vabastavad hormoone, ei pruugi ettenähtud viisil toimida, kui neid võetakse koos selle ravimiga. Selle ravimi kasutamise ajal ja kuni 2 kuud pärast ravi lõppu võib olla vajalik kasutada mõnda teist või täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.

Kui midagi eespool loetletust kehtib lapse kohta (või te ei ole kindel), pidage enne selle ravimi kasutamist nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Rasedus ja imetamine

Seda ravimit ei tohi raseduse ja imetamise ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on hädavajalik.

Teabe saamiseks raseduse, imetamise ja rasestumisvastase kaitse kohta küsige nõu arstilt.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Arvestada tuleb sellega, et mõnedel inimestel võib EMEND'i võtmise järgselt tekkida pearinglus ja unisus. Kui laps tunneb pearinglust või unisust, ei tohi ta rattaga sõita ega käsitseda ühtegi tööriista ega masinat.

EMEND sisaldab sahharoosi ja laktoosi

Suukaudse suspensiooni pulber sisaldab sahharoosi ja laktoosi. Kui arst on teile öelnud, et laps ei talu teatud suhkruid, peate enne selle ravimi andmist lapsele nõu pidama arstiga.

EMEND sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas EMEND'i kasutada

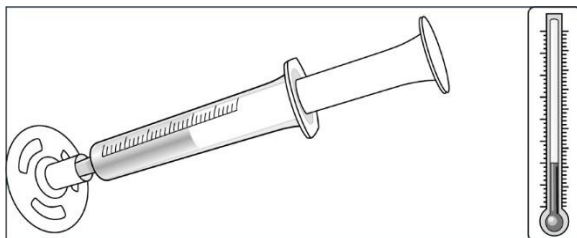
Tervishoiutöötajad: Vt juhised tervishoiutöötajatele suukaudse suspensiooni valmistamiseks käesoleva pakendi infolehe lõpus. Seal on õpetus, kuidas EMEND suukaudse suspensiooni pulbrist annus valmistada.

Lapsevanemad ja hooldajad: Andke seda ravimit lapsele alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

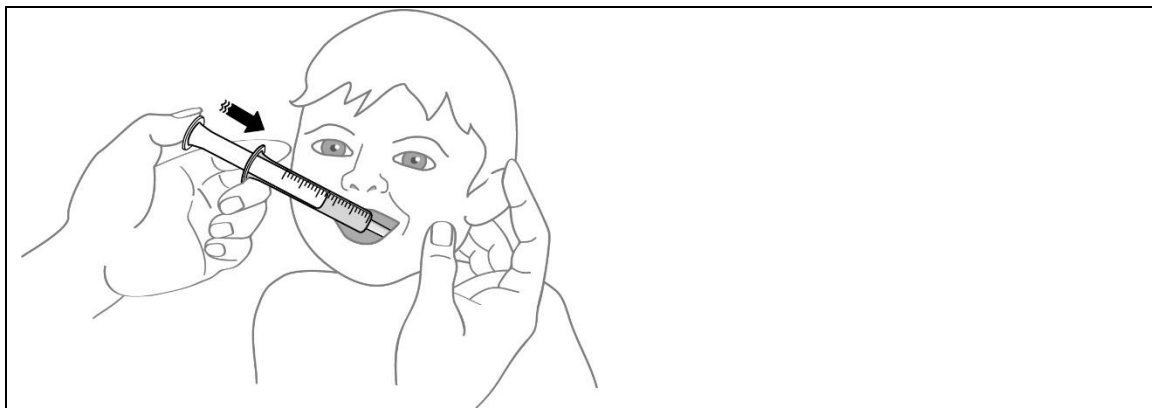
Väga tähtis on anda seda ravimit täpselt allpool toodud juhiste järgi.

EMEND'i iga annuse manustamiseks saate te eeltäidetud suusüstla, mis sisaldab lapsele määratud annust.

Kuni ravimi lapsele andmiseni hoidke süstalt külmkapis (temperatuuril 2°C kuni 8°C).



See ravim tuleb ära kasutada 2 päeva jooksul pärast ravimi saamist tervishoiutöötajalt. Ravimit võib enne manustamist hoida toatemperatuuril (kuni 30°C) kuni 3 tundi.



Suusüstlas oleva ravimi värvus võib varieeruda roosa erinevates toonides (heleroosa kuni tumeroosa). See on normaalne ja ravimit tohib julgesti kasutada.

- Eemaldage suusüstlalt kork.

- Viige suusüstla ots lapse suhu suunaga parema või vasaku põse poole.
- Lükake süstlakolb aeglaselt lõpuni, et manustada kogu suusüstlas olev ravim.

Kui laps ei võtnud kogu annust, helistage lapse tervishoiutöötajale.

Kui olete lõpetanud, ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Kui palju ravimit anda

- Arst määrab kindlaks suukaudse suspensiooni pulbri õige annuse lapse kehakaalu põhjal.
- Ärge muutke annust ega lõpetage ravi enne kõigepealt arsti, apteekri või meditsiiniõega nõu pidamata.

Millal ravimit anda

Esimesel päeval:

- andke seda ravimit üks tund enne keemiaravi algust.

Teisel ja kolmandal päeval:

- kui laps keemiaravi ei saa – andke seda ravimit hommikul;
- kui laps saab keemiaravi – andke seda ravimit üks tund enne keemiaravi algust.

EMEND'i võib anda koos söögiga või ilma.

Iivelduse ja oksendamise ära hoidmiseks andke seda ravimit alati koos teiste ravimitega. Pärast EMEND-ravi lõppu võib arst lasta lapsel iivelduse ja oksendamise ära hoidmiseks jätkata teiste ravimite võtmist, milleks võivad olla:

- kortikosteroid, näiteks deksametasoon ja
- 5-HT₃ antagonist, näiteks ondansetron.

Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui te annate EMEND'i rohkem, kui ette nähtud

Ärge andke seda ravimit lapsele rohkem, kui arst on soovitanud. Kui annate lapsele ravimit rohkem kui ette nähtud, pöörduge otsekohe arsti poole.

Kui te unustate EMEND'i anda

Kui lapsele jääb selle ravimi annus andmata, pidage nõu arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage selle ravimi andmine ja pöörduge otsekohe arsti poole, kui märkate või laps märkab ükskõik millist järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest – laps võib vajada kiiret arstiabi:

- allergiline reaktsioon – nähtudeks võivad olla nõgestõbi, lööve, sügelus, hingamis- või neelamisraskus (ei ole teada, kui sageli seda esineb).

Kui märkate ükskõik millist eespool loetletud tõsist kõrvaltoimet, lõpetage selle ravimi andmine ja pöörduge otsekohe arsti poole.

Teised kõrvaltoimed

Kui märkate või laps märkab mõnda järgmistest kõrvaltoimetest, teatage sellest arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Sage: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- kõhukinnisus või seedehäired,

- peavalu,
- väsimus,
- isutus,
- luksumine,
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres (seda näitavad vereanalüüsid).

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- peapööritustunne või unisus,
- akne, lööve,
- ärevus,
- rõhatised, iiveldus, oksendamine, kõrvetised, kõhuvalu, suukuivus, kõhugaasid,
- valu või põletustunne urineerimisel,
- nõrkustunne, üldine halb enesetunne,
- kuumahood/näo või naha punetus,
- kiire või ebakorrapärane südametegevus,
- palavik koos suurenenud nakkusohuga, punaste vereliblede madal arv (seda näitavad vereanalüüsid).

Harv: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- mõtlemisraskused, energiapuudus, maitsemuutused,
- naha tundlikkus päikese suhtes, liighigistamine, rasune nahk, nahahaavandid, sügelev lööve, Stevensi-Johnsoni sündroom või toksiline epidermaalne nekrolüüs (harvaesinevad rasked nahareaktsioonid),
- eufooria (äärmuslik õnnetunne), segasus,
- bakteriaalne nakkus, seennakkus,
- tõsine kõhukinnisus, maohaavand, peensoole ja käärsoole põletik, suuhaavandid, kõhupuhitus,
- sagedasem urineerimine või normaalsest suurem uriinihulk, suhkur või veri uriinis,
- rindkerevaevus, tursed, muutunud kõnnak,
- kõha, limaeritus ninaneelu, kurguärritus, aevastamine, kurguvalu,
- eritus silmadest ja silmade sügelus,
- kohin kõrvus,
- lihasspasmid, lihasnõrkus,
- väga suur joogijanu,
- aeglane südametegevus, südame- ja veresoonehaigus,
- valgete vereliblede madal arv, vere madal naatriumisisaldus, kehakaalu kaotus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas EMEND'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Enne manustamiskõlblikuks muutmist:

EMEND'i säilitavad üldjuhul tervishoiutöötajad. Järgnevalt on toodud teave säilitamise kohta, kui peaksite seda vajama:

Ärge andke seda ravimit lapsele pärast kõlblikusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel pärast tähist „EXP“. Kõlblikusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist:

Suukaudset suspensiooni võib enne manustamist hoida toatemperatuuril (kuni 30°C) kuni 3 tundi. Seda võib hoida ka külmkapis (temperatuuril 2°C...8°C) kuni 72 tundi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida EMEND sisaldab:

- Toimeaine on aprepitant. Iga kotike sisaldab 125 mg aprepitanti. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml suukaudset suspensiooni 25 mg aprepitanti.
- Teised koostisosad on hüdroksüpropüülselluloos (E463), naatriumlaurüülsulfaat, sahharoos ja laktoos (vt lõik 2 „EMEND sisaldab sahharoosi ja laktoosi“), punane raudoksiid (E172) ja naatriumstearüülfumaraat.

Kuidas EMEND välja näeb ja pakendi sisu

Suukaudse suspensiooni pulber on roosa kuni heleroosa pulber ühekordselt kasutatavas kotikeses.

Ühekordselt kasutatav karp

Üks karp sisaldab ühte kotikest, ühte 1 ml ja ühte 5 ml suusüstalt (polüpropüleen, silikoonist rõngastihendiga), ühte korki ja ühte segamistopsi (polüpropüleen).

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

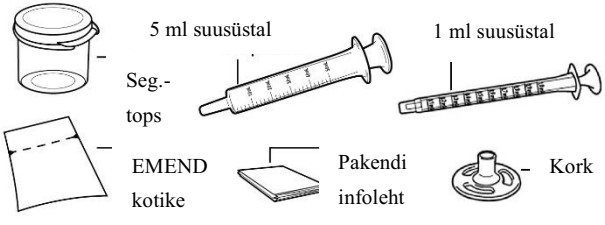

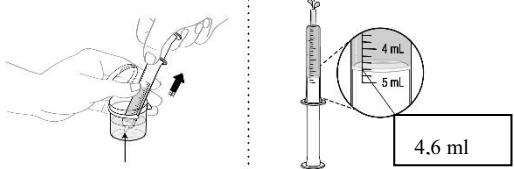


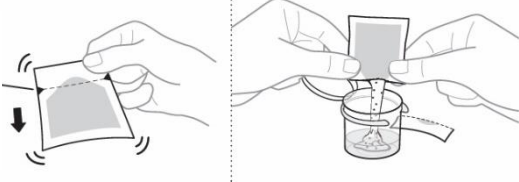
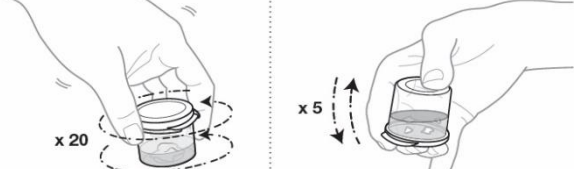
Infoleht on viimati uuendatud

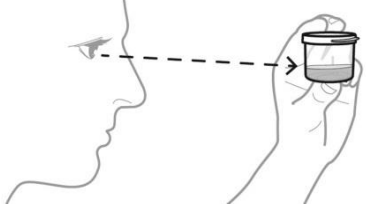
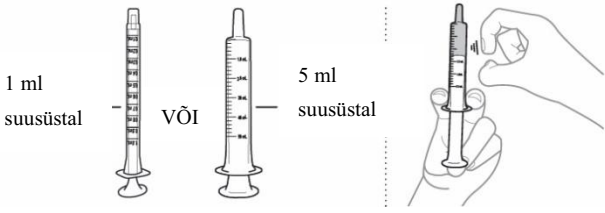
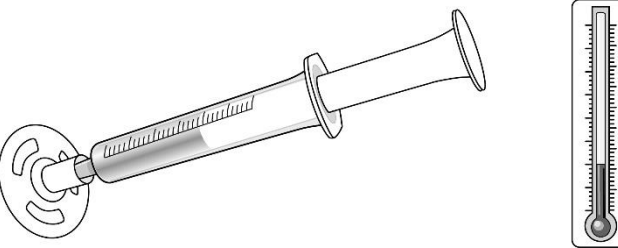
Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Juhised tervishoiutöötajatele suukaudse suspensiooni valmistamiseks

<p>Iga EMEND'i pakend sisaldab kotikest suukaudse suspensiooni pulbriga, 1 ml ja 5 ml suusüstalt, ühte korki ja ühte segamistopsi.</p>	 <p>5 ml suusüstal 1 ml suusüstal Seg.- tops EMEND kotike Pakendi infoleht Kork</p>
<p>1. Täitke segamistops toatemperatuuril joogiveega.</p>	
<p>2. Tõmmake segamistopsist 5 ml suusüstlasse 4,6 ml vett. Veenduge, et suusüstlas ei ole õhku (kui on, eemaldage õhk).</p>	 <p>4.6 ml</p>
<p>3. Valage välja kogu segamistopsi jäänud vesi.</p>	
<p>4. Väljutage suusüstlasse võetud 4,6 ml vett tagasi segamistopsi.</p>	
<p>5. Iga EMEND'i suukaudse suspensiooni kotike sisaldab 125 mg aprepitanti, mis tuleb segada 4,6 ml veega, nii et suspensiooni lõplik kontsentratsioon on 25 mg/ml. Hoidke EMEND'i suukaudse suspensiooni kotikest püstiasendis ja enne kotikese avamist raputage pulber selle põhja.</p> <p>6. Kallake kogu kotikese sisu segamistopsi, mis sisaldab 4,6 ml vett ja sulgege plõksuga segamistopsi kaas.</p>	<p>Rebi sälgu juurest</p> 
<p>7. EMEND'i suspensiooni segamiseks keerake topsi aeglaselt 20 korda; seejärel pöörake segamistops aeglaselt 5 korda tagurpidi.</p>	 <p>x 20 x 5</p>

<p>Et vältida vahu teket, ärge loksutage segamistopsi. Segu peab olema hägune ja roosat kuni heleroosat värvi.</p>			
<p>8. Kontrollige EMEND'i segu, et selles ei oleks klompe ega vahtu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klompide esinemisel korrata punkti 7 kuni klompide kadumiseni. - Kui segu vahutab, oodake enne 9. punkti juurde asumist kuni vahu kadumiseni. 			
<p>9. Täitke suusüstal määratud annusega, selleks tõmmake segamistopsist süstlasse allolevas tabelis näidatud kogus ravimit. Valige suusüstal vastavalt annuse suurusele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kui annus on 1 ml või väiksem, kasutage 1 ml suusüstalt. - kui annus on suurem kui 1 ml, kasutage 5 ml suusüstalt. - Tavaliselt jääb osa ravimist topsi põhja alles. <p>Veenduge, et suusüstlas ei ole õhku (kui on, eemaldage õhk).</p> <p>Veenduge, et suusüstal sisaldab määratud annust.</p>			
	1. päev	2. päev	3. päev
EMEND suukaudne suspensioon 25 mg/ml	3 mg/kg suukaudselt Maksimaalne annus 125 mg	2 mg/kg suukaudselt Maksimaalne annus 80 mg	2 mg/kg suukaudselt Maksimaalne annus 80 mg
<p>10. Sulgege suusüstal korgiga, nii et kuulete klõpsu.</p> <p>11. Kui annust ei manustata vahetult pärast väljamõõtmist, säilitage täidetud suusüstalt (süstlaid) kuni kasutamiseni külmkapis temperatuuril 2°C kuni 8°C (kuni 72 tundi). Kui annate annuse(d) hooldajale, paluge neil hoida suusüstalt (süstlaid) külmkapis kuni nad on valmis annuse manustamiseks.</p> <p>12. Suukaudset suspensiooni võib enne manustamist hoida toatemperatuuril (kuni 30°C) kuni 3 tundi.</p>			
<p>Visake ära järelejäänud suspensioon ja jäätmematerjal. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.</p>			