

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

EMEND 125 mg tvrde kapsule

EMEND 80 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula od 125 mg sadrži 125 mg aprepitanta. Jedna kapsula od 80 mg sadrži 80 mg aprepitanta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 125 mg saharoze (u kapsuli od 125 mg).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna kapsula sadrži 80 mg saharoze (u kapsuli od 80 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Kapsule od 125 mg su neprozirne, s bijelim tijelom i ružičastom kapičicom te poprečno otisnutim crnim oznakama "462" i "125 mg" na tijelu kapsule. Kapsule od 80 mg su neprozirne, s bijelim tijelom i bijelom kapičicom te poprečno otisnutim crnim oznakama "461" i "80 mg" na tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevenција mučnine i povraćanja povezanih s jako i umjereno emetogenom kemoterapijom raka u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

EMEND 125 mg/80 mg primjenjuje se kao dio kombiniranog liječenja (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

EMEND se primjenjuje 3 dana u sklopu režima liječenja koji uključuje kortikosteroid i antagonist 5-HT₃. Preporučena doza je 125 mg peroralno jedanput na dan jedan sat prije početka kemoterapije 1. dan liječenja te doza od 80 mg peroralno jedanput dnevno 2. dan i 3. dan ujutro.

Preporučuju se sljedeći režimi liječenja u odraslih radi prevencije mučnine i povraćanja povezanih s emetogenom kemoterapijom raka:

Režim pri jako emetogenoj kemoterapiji

	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan
EMEND	125 mg peroralno	80 mg peroralno	80 mg peroralno	ništa
Deksametazon	12 mg peroralno	8 mg peroralno	8 mg peroralno	8 mg peroralno
Antagonisti 5-HT ₃	Standardna doza antagonist 5-HT ₃ . Vidjeti podatke o lijeku za odabrani antagonist 5-HT ₃ za odgovarajuće informacije o doziranju	ništa	ništa	ništa

Deksametazon treba primijeniti 1. dan liječenja 30 minuta prije kemoterapije i 2. do 4. dana ujutro. Doza deksametazona određena je s obzirom na njegove interakcije s drugim lijekovima.

Režim pri umjereno emetogenoj kemoterapiji

	1. dan	2. dan	3. dan
EMEND	125 mg peroralno	80 mg peroralno	80 mg peroralno
Deksametazon	12 mg peroralno	ništa	ništa
Antagonisti 5-HT ₃	Standardna doza antagonist 5-HT ₃ . Vidjeti podatke o lijeku za odabrani antagonist 5-HT ₃ za odgovarajuće informacije o doziranju	ništa	ništa

Deksametazon treba primijeniti 1. dan liječenja 30 minuta prije kemoterapije. Doza deksametazona određena je s obzirom na njegove interakcije s drugim lijekovima.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

EMEND se primjenjuje tijekom 3 dana u sklopu režima liječenja koji uključuje antagonist 5-HT₃. Preporučena doza EMEND kapsula je 125 mg peroralno 1. dana i 80 mg peroralno 2. i 3. dana. EMEND se primjenjuje peroralno 1 sat prije kemoterapije 1. 2. i 3. dana. Ako se kemoterapija ne daje 2. i 3. dana, EMEND treba primijeniti ujutro. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za odabrani antagonist 5-HT₃ zbog informacija o odgovarajućem doziranju. Ako se istodobno s lijekom EMEND primjenjuje kortikosteroid, kao što je deksametazon, treba primijeniti dozu kortikosteroida koja je 50% manja od uobičajene doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Sigurnost i djelotvornost kapsula od 80 mg i 125 mg nije dokazana u djece mlađe od 12 godina. Nema dostupnih podataka. Za odgovarajuće doziranje u dojenčadi, male djece i djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za prašak za oralnu suspenziju.

Općenito

Podaci o djelotvornosti pri istodobnoj primjeni s drugim kortikosteroidima i antagonistima 5-HT₃ su ograničeni. Za više podataka o istodobnoj primjeni s kortikosteroidima vidjeti dio 4.5. Za druge antagoniste 5-HT₃ koji se daju istodobno s ovim lijekom molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe (≥65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Spol

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na spol bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika sa završnim

stadijem bolesti bubrega koji su na hemodijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Saznanja o bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničena, a nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. U tih bolesnika aprepitant treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Tvrdu kapsulu treba progutati cijelu.

EMEND se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s pimozidom, terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre

Podaci o bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni, a nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. U tih bolesnika EMEND treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Interakcije na razini CYP3A4

EMEND se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji istodobno peroralno primaju djelatne tvari koje se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A4 i imaju uski terapijski indeks, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati ergot alkaloida, fentanil i kinidin (vidjeti dio 4.5). Nadalje, posebnu pozornost treba obratiti pri istodobnoj primjeni s irinotekanom jer ta kombinacija može uzrokovati pojačano toksično djelovanje irinotekana.

Istodobna primjena s varfarinom (supstratom CYP2C9)

U bolesnika na kroničnom liječenju varfarinom protrombinsko vrijeme (engl. *International Normalised Ratio*, INR) treba strogo nadzirati za vrijeme liječenja lijekom EMEND i tijekom 14 dana nakon svakog trodnevnog režima primjene lijeka EMEND (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s hormonskim kontraceptivima

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene lijeka EMEND. Dok traje liječenje lijekom EMEND i dva mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka EMEND treba koristiti zamjenske odnosno dodatne nehormonske metode kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

EMEND kapsule sadrže saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aprepitant (125 mg/ 80 mg) je supstrat, umjereni inhibitor, ali i induktor izoenzima CYP3A4. Aprepitant također inducira CYP2C9. Tijekom liječenja lijekom EMEND CYP3A4 je inhibiran. Po završetku primjene, EMEND uzrokuje prolaznu blagu indukciju CYP2C9, CYP3A4 i glukuronidaciju. Aprepitant ne ulazi u interakciju s transporterom P-glikoproteinom, na što ukazuje nedostatak interakcije aprepitanta

s digoksinom.

Učinak aprepitanta na farmakokinetiku drugih djelatnih tvari

Inhibicija CYP3A4

Kao umjereni inhibitor izoenzima CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) može povisiti koncentracije u plazmi onih djelatnih tvari koje se metaboliziraju putem CYP3A4, a primjenjuju se istodobno s njime. Tijekom trodnevnog režima liječenja lijekom EMEND ukupna izloženost supstrata CYP3A4 koji se primjenjuju peroralno može narasti do približno 3 puta; očekuje se da će utjecaj aprepitanta na koncentraciju tih lijekova u plazmi biti manji daju li se intravenski. EMEND se ne smije davati istodobno s pimozidom, terfenadinom, astemizolom niti cisapridom (vidjeti dio 4.3). Inhibicija CYP3A4 aprepitantom može povisiti koncentracije tih djelatnih tvari u plazmi, što može prouzročiti ozbiljne ili za život opasne reakcije. Preporučuje se oprez kad se EMEND primjenjuje zajedno s peroralno primjenjenim djelatnim tvarima koje se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A4 i imaju uski terapijski indeks, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil i kinidin (vidjeti dio 4.4).

Kortikosteroidi

Deksametazon: uobičajenu peroralnu dozu deksametazona treba sniziti za približno 50% primjenjuje li se istodobno s režimom liječenja lijekom EMEND 125 mg/80 mg. U kliničkim je ispitivanjima sprječavanja mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom (engl. *chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV) doza deksametazona određena s obzirom na njegove interakcije s drugim djelatnim tvarima (vidjeti dio 4.2). EMEND u dozi od 125 mg primijenjen istodobno s peroralnim deksametazonom u dozi od 20 mg 1. dan liječenja i EMEND u dozi od 80 mg na dan primijenjen s peroralnim deksametazonom u dozi od 8 mg od 2. do 5. dana liječenja povisili su 2,2 puta AUC deksametazona, supstrata CYP3A4, 1. i 5. dan liječenja.

Metilprednizolon: Pri istodobnoj primjeni s režimom liječenja lijekom EMEND 125 mg/80 mg uobičajenu intravensku dozu metilprednizolona treba smanjiti za približno 25%, a uobičajenu peroralnu dozu za približno 50%. Istodobna primjena metilprednizolona primijenjenog intravenski u dozi od 125 mg 1. dan liječenja i peroralno u dozi od 40 mg 2. i 3. dan liječenja s lijekom EMEND u dozi od 125 mg 1. dan liječenja te u dozi od 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja dovela je do 1,3 puta većeg AUC metilprednizolona, supstrata CYP3A4, 1. dana liječenja, odnosno 2,5 puta većeg AUC 3. dan liječenja.

Nastavi li se liječenje metilprednizolonom, AUC metilprednizolona može se smanjiti unutar dva tjedna od početka primjene lijeka EMEND jer aprepitant djeluje i kao induktor CYP3A4. Očekuje se da će ovaj učinak biti izraženiji pri peroralnoj primjeni metilprednizolona.

Kemoterapeutici

U ispitivanjima farmakokinetike, primjena lijeka EMEND u dozi od 125 mg 1. dana te 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja nije utjecala na farmakokinetiku docetaksela primijenjenog intravenski 1. dan liječenja, odnosno vinorelbina primijenjenog intravenski 1. ili 8. dan liječenja. Budući da EMEND snažnije utječe na farmakokinetiku supstrata CYP3A4 koji se daju peroralno nego onih koji se daju intravenski, ne može se isključiti interakcija s peroralnim kemoterapeutcima koji se primarno ili djelomično metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. etopozidom ili vinorelbinom). Potrebna je posebna pozornost i dodatni nadzor bolesnika koji primaju lijekove koji se primarno ili djelomično metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi neurotoksičnosti, moguće nuspojave ifosfamida, nakon istodobne primjene aprepitanta i ifosfamida.

Imunosupresivi

Tijekom trodnevnog režima liječenja CINV-a očekuje se prolazni umjereni porast, a nakon njega blagi pad izloženosti imunosupresivima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. ciklosporina, takrolimusa, everolimusa i sirolimusa). S obzirom na kratko trajanje trodnevnog režima i ograničene vremenski ovisne promjene izloženosti, ne preporučuje se smanjivati dozu imunosupresiva tijekom trodnevne istodobne primjene s lijekom EMEND.

Midazolam

Pri istodobnoj primjeni s lijekom EMEND (125 mg/80 mg) potrebno je razmotriti mogući učinak na povišenje koncentracije midazolama ili drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (alprazolama, triazolama) u plazmi.

Pri istodobnoj primjeni s jednokratnom peroralnom dozom midazolama od 2 mg 1. i 5. dan liječenja, EMEND primijenjen u dozi od 125 mg 1. dan liječenja te u dozi od 80 mg na dan 2. do 5. dan liječenja povećao je AUC midazolama 2,3 puta 1. dan liječenja, odnosno 3,3 puta 5. dan liječenja.

U drugom je ispitivanju intravenske primijene midazolama, EMEND primijenjen u dozi od 125 mg 1. dana te 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja, a midazolam je primijenjen intravenski u dozi od 2 mg, prije primjene trodnevnog režima liječenja lijekom EMEND 4., 8. i 15. dan. EMEND je povećao AUC midazolama za 25% 4. dan, a smanjio ga za 19% 8. dan te za 4% 15. dan liječenja. Ovi se učinci nisu smatrali klinički važnima.

U trećem ispitivanju intravenske i peroralne primijene midazolama, EMEND se davao u kombinaciji s ondanzetronom u dozi od 32 mg 1. dana liječenja i deksametazonom u dozi od 12 mg 1. dan te 8 mg 2. do 4. dan liječenja. Režim doziranja peroralnog aprepitanta bio je 125 mg 1. dan te 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja. Ova je kombinacija (tj. EMEND, ondanzetron i deksametazon) smanjila AUC peroralnog midazolama za 16% 6. dan, 9% 8. dan, 7% 15. dan te 17% 22. dan liječenja. Ovi se učinci nisu smatrali klinički važnima.

Dovršeno je i dodatno ispitivanje istodobne primijene intravenski primijenjenog midazolama i lijeka EMEND. Midazolam u dozi od 2 mg primijenjen je intravenski 1 sat nakon peroralne primijene jednokratne doze lijeka EMEND 125 mg. AUC midazolama u plazmi porastao je 1,5 puta. Ovaj se učinak nije smatrao klinički važnim.

Indukcija

Kao blagi induktor izoenzima CYP2C9, CYP3A4 i glukuronidacije, tijekom dva tjedna nakon početka primijene režima liječenja, aprepitant može smanjiti koncentraciju u plazmi onih supstrata koji se uklanjaju ovim putovima. Ovaj učinak može postati vidljiv tek na kraju trodnevnog režima liječenja lijekom EMEND. Za supstrate CYP2C9 i CYP3A4 indukcija je prolazna, s najsnažnijim učinkom 3-5 dana nakon završetka trodnevnog liječenja lijekom EMEND. Ovaj učinak traje nekoliko dana, a zatim postupno pada te je ispod klinički značajne razine dva tjedna nakon završetka liječenja lijekom EMEND. Blaga indukcija glukuronidacije zamijećena je također pri sedmodnevnoj primjeni peroralnog aprepitanta u dozi od 80 mg. Nema podataka o učinku na CYP2C8 i CYP2C19. Potreban je oprez kad se tijekom tog perioda primjenjuju varfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenitoin ili druge djelatne tvari za koje se zna da se metaboliziraju putem CYP2C9.

Varfarin

U bolesnika na kroničnom liječenju varfarinom protrombinsko vrijeme (INR) treba strogo nadzirati za vrijeme liječenja lijekom EMEND te tijekom 2 tjedna nakon svakog trodnevnog režima liječenja lijekom EMEND za prevenciju mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom (vidjeti dio 4.4). Prilikom primijene jednokratne doze lijeka EMEND 125 mg 1. dan te 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja zdravim ispitanicima čije je stanje stabilizirano kroničnim liječenjem varfarinom, 3. dan liječenja nije opažen nikakav učinak lijeka EMEND na AUC R(+), odnosno S(-) varfarina u plazmi; međutim, 5 dana nakon završetka liječenja lijekom EMEND zamijećeno je sniženje najniže koncentracije S(-) varfarina (supstrata CYP2C9) od 34%, a INR se snizio za 14%.

Tolbutamid

Kad je tolbutamid primijenjen u jednokratnoj peroralnoj dozi od 500 mg prije trodnevnog režima liječenja lijekom EMEND te 4., 8. i 15. dana liječenja, EMEND u dozi od 125 mg na dan 1. dan i u dozi od 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja smanjio je AUC tolbutamida (supstrata CYP2C9) za 23% 4. dan, za 28% 8. dan te za 15% 15. dan.

Hormonski kontraceptivi

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene lijeka EMEND. Dok traje liječenje lijekom EMEND i 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka EMEND treba koristiti zamjenske odnosno dodatne nehormonske metode kontracepcije.

U kliničkom ispitivanju pojedinačne doze peroralnog kontraceptiva koji je sadržavao etinilestradiol i noretindron primijenjene su 1. do 21. dan liječenja, uz EMEND primijenjen kao režim od 125 mg 8. dan te 80 mg na dan 9. i 10. dana u kombinaciji s ondanzetronom u intravenskoj dozi od 32 mg 8. dan i peroralnim deksametazonom u dozi od 12 mg 8. dan te 8 mg 9., 10. i 11. dan. Od 9. do 21. dana ispitivanja zamijećeno je sniženje najniže koncentracije etinilestradiola od čak 64%, odnosno najniže koncentracije noretindrona od čak 60%.

Antagonisti 5-HT₃

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, aprepitant nije imao klinički važne učinke na farmakokinetiku ondanzetrona, granizetrona niti hidrodolazetrona (aktivnog metabolita dolazetrona).

Djelovanje drugih lijekova na farmakokinetiku aprepitanta

Treba pažljivo razmotriti istodobnu primjenu lijeka EMEND i djelatnih tvari koje inhibiraju aktivnost CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, klaritromicina, telitromicina, nefazodona i inhibitora proteaze) jer se očekuje da bi takva kombinacija mogla višestruko povisiti koncentraciju aprepitanta u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka EMEND i djelatnih tvari koje snažno induciraju aktivnost CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) jer takva kombinacija dovodi do sniženja koncentracije aprepitanta u plazmi, što može dovesti do smanjenja djelotvornosti lijeka EMEND. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EMEND i biljnih lijekova koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Ketokonazol

Primjena jednokratne doze aprepitanta od 125 mg 5. dan desetodnevnog režima liječenja s 400 mg na dan ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, AUC aprepitanta povećao se približno 5 puta a srednje terminalno poluvrijeme aprepitanta produljilo se približno 3 puta.

Rifampicin

Jednokratna primjena aprepitanta u dozi od 375 mg 9. dan tijekom četrnaestodnevnog režima liječenja sa 600 mg na dan rifampicina snažnog induktora CYP3A4, smanjila je AUC aprepitanta za 91% te skratila srednje terminalno poluvrijeme za 68%.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene lijeka EMEND. Dok traje liječenje lijekom EMEND i 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka EMEND treba koristiti zamjenske odnosno dodatne nehormonske metode kontracepcije (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti aprepitantu u trudnoći. Nije potpuno određena moguća reproduktivna toksičnost aprepitanta jer se u ispitivanjima na životinjama primjenom doze od 125 mg/80 mg nisu mogle postići koncentracije koje bi bile više od terapijskih izloženosti u ljudi. Ta ispitivanja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot niti postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Nije poznato mogu li promjene u regulaciji neurokinina utjecati na reprodukciju. EMEND se ne smije uzimati u trudnoći, osim ako to nije nužno.

Dojenje

Aprepitant se izlučuje u mlijeko štakorica. Nije poznato izlučuje li se aprepitant u majčino mlijeko u ljudi, stoga se ne preporučuje dojenje tijekom liječenja lijekom EMEND.

Plodnost

Nije potpuno određena moguća reproduktivna toksičnost aprepitanta jer se u ispitivanjima na životinjama nisu mogle postići koncentracije koje bi bile više od terapijskih izloženosti u ljudi. Ta ispitivanja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na učinkovitost parenja, plodnost, embriofetalni razvoj, broj i pokretljivost spermija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

EMEND malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklima i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka EMEND mogu se javiti omaglica i umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene aprepitanta ispitana je u približno 6500 odraslih u više od 50 ispitivanja i 184 djece i adolescenata u 2 pivotalna pedijatrijska klinička ispitivanja.

Najčešće nuspojave prijavljene s većom incidencijom u odraslih liječenih aprepitantom nego standardnom terapijom među bolesnicima koji su primali jako emetogenu kemoterapiju (engl. *Highly Emetogenic Chemotherapy*, HEC) bile su: štucanje (4,6% naspram 2,9%), povišeni ALT (2,8% naspram 1,1%), dispepsija (2,6% naspram 2,0%), konstipacija (2,4% naspram 2,0%), glavobolja (2,0% naspram 1,8%) i smanjeni apetit (2,0% naspram 0,5%). Umor je bio najčešća nuspojava prijavljena češće u bolesnika na umjereno emetogenoj kemoterapiji (engl. *Moderately Emetogenic Chemotherapy*, MEC) koji su uzimali aprepitant nego u bolesnika na standardnoj terapiji (1,4% naspram 0,9%).

Najčešće nuspojave prijavljene s većom incidencijom u pedijatrijskih bolesnika liječenih aprepitantom nego kontrolnim režimom dok su primali emetogenu kemoterapiju zbog raka bile su štucavica (3,3 % naspram 0,0 %) i crvenilo uz osjećaj vrućine (1,1 % naspram 0,0 %).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su u zbirnoj analizi podataka iz HEC i MEC ispitivanja s većom incidencijom uz aprepitant nego uz standardnu terapiju u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika ili u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Kategorije učestalosti prikazane u tablici temelje se na ispitivanjima u odraslih; opažene učestalosti u pedijatrijskim ispitivanjima bile su slične ili manje, osim ako su prikazane u tablici. Neke manje česte nuspojave zamijećene u odraslih nisu zamijećene u pedijatrijskim ispitivanjima.

Učestalost pojavljivanja nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza, stafilokokna infekcija	rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija, anemija	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjeni apetit	često
	polidipsija	rijetko
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često
	dezorijentacija, euforično raspoloženje	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
	omaglica, somnolencija	manje često
	kognitivni poremećaj, letargija, disgeuzija	rijetko
Poremećaji oka	konjunktivitis	rijetko
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	rijetko
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
	bradikardija, kardiovaskularni poremećaj	rijetko
Krvožilni poremećaji	navale vrućine/crvenilo uz osjećaj vrućine	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	štucanje	često
	orofaringealna bol, kihanje, kašalj, sekrecija iz nosa u ždrijelo, nadraženo grlo	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, dispepsija	često
	podrigivanje, mučnina [†] , povraćanje [†] , gastroezofagealna refluksna bolest, bol u abdomenu, suha usta, flatulencija	manje često
	perforirani vrijed na dvanaesniku, stomatitis, abdominalna distenzija, tvrda stolica, neutropenični kolitis	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, akne	manje često
	reakcije fotosenzitivnosti, hiperhidroza, seboreja, kožne lezije, osip koji svrbi, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	rijetko
	pruritus, urtikarija	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićna slabost, grčevi u mišićima	rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	dizurija	manje često
	polakizurija	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	često
	astenija, slabost	manje često
	edem, osjećaj nelagode u prsima, poremećaj hoda	rijetko
Pretrage	povišene vrijednosti ALT	često
	povišene vrijednosti AST, povišene vrijednosti alkalne fosfataze	manje često
	eritrociti u urinu, hiponatrijemija, gubitak tjelesne težine, smanjeni broj neutrofila, glukoza u urinu, učestalo mokrenje	rijetko

[†]Mučnina i povraćanje uzeti su kao parametri djelotvornosti u prvih 5 dana liječenja nakon kemoterapije, a tek nakon toga su prijavljeni kao nuspojave.

Opis odabranih nuspojava:

Profil nuspojava u odraslih u višekratnim ciklusima produžetka HEC i MEC ispitivanja (najviše šest) uglavnom je bio sličan onom zabilježenom u prvom ciklusu kemoterapije.

U drugom ispitivanju s aktivnom kontrolom s 1169 odraslih bolesnika koji su primali aprepitant i HEC, profil nuspojava uglavnom je bio sličan onom zabilježenom u ostalim HEC ispitivanjima s aprepitantom.

Ispitivanja koja nisu povezana s CINV-om

Sljedeće nuspojave zabilježene su češće u odraslih bolesnika koji su primili jednokratnu dozu aprepitanta od 40 mg zbog postoperativne mučnine i povraćanja (engl. *postoperative nausea and vomiting*, PONV) u odnosu na bolesnika koji su primali ondanzetron: bol u gornjem dijelu abdomena, neobični zvukovi u crijevima, konstipacija*, dizartrija, dispneja, hipoestezija, nesanica, mioza, mučnina, poremećaji osjeta, nelagoda u trbuhu, sub-ileus*, smanjena oštrina vida, piskanje pri disanju. *Prijavljeno u bolesnika koji su uzimali više doze aprepitanta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja treba prekinuti primjenu lijeka EMEND i primijeniti opće potporno liječenje te nadzirati bolesnika. Budući da aprepitant djeluje antiemetički, izazivanje povraćanja primjenom lijekova moglo bi biti neučinkovito.

Aprepitant se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i lijekovi za suzbijanje mučnine, ATK oznaka: A04AD12

Aprepitant je selektivan antagonist visokog afiniteta za ljudski receptor neurokinina 1 (NK₁) supstancije P.

Trodnevni režim liječenja aprepitantom u odraslih

U dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja s ukupno 1094 odraslih bolesnika koji primaju kemoterapiju koja je uključivala cisplatin u dozi od ≥ 70 mg/m², uspoređen je režim liječenja aprepitantom u kombinaciji s ondanzetronom/deksametazonom (vidjeti dio 4.2) sa standardnim režimom (placebo s ondanzetronom primijenjenim intravenski u dozi od 32 mg 1. dana te peroralnim deksametazonom u dozi od 20 mg 1. dan i 8 mg dvaput na dan 2. do 4. dana). Iako se u kliničkim ispitivanjima primjenjivala intravenska doza ondanzetrona od 32 mg, ta se doza više ne preporučuje. Vidjeti informacije o lijeku za odabrani antagonist 5-HT₃ za odgovarajuće informacije o doziranju.

Djelotvornost je ocijenjena na temelju sljedeće skupne mjere: potpuni odgovor (definiran kao izostanak povraćanja i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma), prvenstveno u prvom ciklusu liječenja. Analizirani su rezultati svakoga ispitivanja zasebno, a potom i udruženo za oba ispitivanja.

U Tablici 1 sažeti su ključni rezultati dobiveni analizom udruženih podataka.

Tablica 1

Postotak odraslih bolesnika koji su primali jako emetogenu kemoterapiju i koji su odgovorili na liječenje, prema terapijskoj skupini i fazi liječenja — 1. ciklus

KOMPOZITNA MJERA	Režim s aprepitantom (N= 521) [†] %	Standardna terapija (N= 524) [†] %	Razlike* % (95% CI)	
Potpuni odgovor (izostanak povraćanja i bez dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 sata	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 sati	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
POJEDINAČNE MJERE				
Bez povraćanja (izostanak povraćanja bez obzira na primjenu dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 sata	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 sati	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Izostanak značajne mučnine (<25 mm na vizualnoj analognoj ljestvici 0-100 mm)				
Ukupno (0-120 sati)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 sati	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

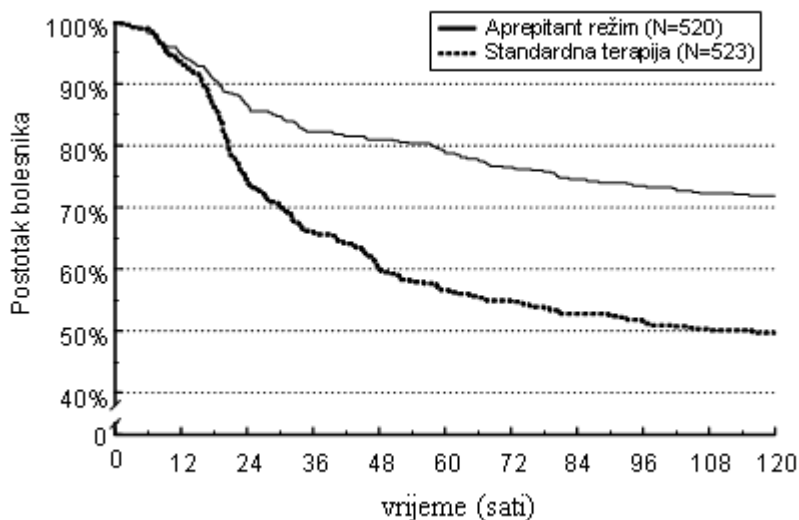
* Intervali pouzdanosti izračunati su bez prilagođavanja prema spolu i istodobnoj kemoterapiji, koji su obuhvaćeni primarnom analizom omjera šansi logističkih modela.

[†] Za jednog bolesnika koji je liječen aprepitantom dostupni su bili podaci samo iz akutne faze te je isključen iz ukupne analize i analize kasnije faze liječenja; za jednoga bolesnika koji je primao standardni režim dostupni su bili podaci samo iz kasnije faze te je isključen iz ukupne analize i analize akutne faze liječenja.

Procijenjeno vrijeme do prvog povraćanja u analizi udruženih podataka prikazano je pomoću Kaplan-Meierove krivulje na Slici 1.

Slika 1

Postotak odraslih bolesnika koji su primali jako emetogenu kemoterapiju i koji određeno vrijeme nisu povraćali – 1. ciklus



Statistički značajne razlike u djelotvornosti zabilježene su i u svakom od ova dva ispitivanja zasebno.

U ista je 2 klinička ispitivanja 851 odrasli bolesnik nastavio višeciklusnu kemoterapiju do najviše

pet dodatnih ciklusa. U svim je ciklusima režim liječenja aprepitantom održao djelotvornost.

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s ukupno 866 odraslih bolesnika (864 žene i 2 muškarca) na kemoterapiji ciklofosfamidom u dozi od 750-1500 mg/m², odnosno kombinacijom ciklofosfamida u dozi od 500-1500 mg/m² s doksorubicinom (≤60 mg/m²) ili epirubicinom (≤100 mg/m²), uspoređeni su režim liječenja aprepitantom u kombinaciji s ondanzetronom/deksametazonom (vidjeti dio 4.2) i standardnom terapijom (placebo s ondanzetronom u peroralnoj dozi od 8 mg dvaput na dan 1. dan te svakih 12 sati 2. i 3. dan i deksametazonom u peroralnoj dozi od 20 mg 1. dan).

Djelotvornost je ocijenjena na temelju sljedeće skupne mjere: potpun odgovor definiran kao izostanak povraćanja i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma), prvenstveno u prvom ciklusu liječenja.

U Tablici 2 sažeti su ključni rezultati ispitivanja.

Tablica 2

Postotak odraslih bolesnika koji su odgovorili na liječenje, prema terapijskoj skupini i fazi liječenja — 1. ciklus, umjereno emetogena kemoterapija

KOMPOZITNA MJERA	Režim s aprepitantom (N= 433) [†] %	Standardna terapija (N= 424) %	%	Razlike* (95% CI)
Potpuni odgovor (izostanak povraćanja i bez dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 sata	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 sati	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
POJEDINAČNE MJERE				
Bez povraćanja (izostanak povraćanja bez obzira na dodatne lijekove)				
Ukupno (0-120 sati)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 sata	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 sati	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Izostanak značajne mučnine (<25 mm na vizualnoj analognoj ljestvici 0-100 mm)				
Ukupno (0-120 sati)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 sata	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 sati	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Intervali pouzdanosti izračunati su bez prilagođavanja prema dobi (<55 godina, ≥55 godina) i ispituvaču, a koji su obuhvaćeni primarnom analizom omjera šansi logističkih modela.

[†] Za jednog bolesnika koji je primao režim s aprepitantom dostupni su bili podaci samo iz akutne faze te je isključen iz ukupne analize i analize kasnije faze liječenja.

U istom su kliničkom ispitivanju 744 odrasla bolesnika nastavila višeciklusnu kemoterapiju do najviše tri dodatna ciklusa. U svim je ciklusima režim liječenja aprepitantom održao djelotvornost.

U drugom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama, režim liječenja aprepitantom uspoređen je sa standardnom terapijom u 848 odraslih bolesnika (652 žene, 196 muškaraca) koji su primali kemoterapiju koja je obuhvaćala intravensku primjenu bilo koje doze oksaliplatin, karboplatina, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotekana, daunorubicina, doksorubicina; intravenski ciklofosfamid (<1500 mg/m²); ili intravenski citarabin (>1 g/m²). Bolesnici koji su primali aprepitant liječili su kemoterapijom različite vrste tumora, uključujući rak dojke (52%), rak organa probavnog sustava uključujući kolorektalni rak (21%), rak pluća (13%) te rak organa ginekološkog sustava (6%). Režim liječenja aprepitantom u kombinaciji s ondanzetronom/deksametazonom (vidjeti dio 4.2) uspoređen je sa standardnom terapijom (placebo s ondanzetronom u peroralnoj dozi od 8 mg dvaput na dan 1. dan te svakih 12 sati 2. i 3. dan i deksametazonom u peroralnoj dozi od 20 mg 1. dan).

Ocjena djelotvornosti zasnivala se na temelju sljedećih primarnih i ključnih sekundarnih mjera ishoda: izostanak povraćanja tijekom cijelog razdoblja (0 do 120 sati nakon kemoterapije), procjena sigurnosti i podnošljivosti režima liječenja mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (CINV) aprepitantom te potpuni odgovor (definiran kao izostanak povraćanja i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma) tijekom cijelog razdoblja (0 do 120 sati nakon kemoterapije). Osim toga, izostanak klinički značajne mučnine tijekom cijelog razdoblja (0 do 120 sati nakon kemoterapije) ocijenjen je kao eksploratorna mjera ishoda te u *post-hoc* analizi akutne i kasnije faze.

U Tablici 3 sažeti su ključni rezultati ispitivanja.

Tablica 3
Postotak odraslih bolesnika koji su odgovorili na liječenje, prema terapijskoj skupini i fazi liječenja za Ispitivanje 2 —1. ciklus umjereno emetogena kemoterapija

	Režim s aprepitantom (N= 425) %	Standardna terapija (N= 406) %		Razlike* (95% CI)
Potpuni odgovor (izostanak povraćanja i bez dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 sata	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 sati	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Bez povraćanja (izostanak povraćanja bez obzira na dodatne lijekove)				
Ukupno (0-120 sati)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 sata	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 sati	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Izostanak značajne mučnine (<25 mm na vizualnoj analognoj ljestvici 0-100 mm)				
Ukupno (0-120 sati)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 sata	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 sati	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Intervali pouzdanosti izračunati su bez prilagođavanja prema spolu i mjestu raka, koji su obuhvaćeni primarnom analizom pomoću logističkih modela.

Korist kombinacijskog liječenja aprepitantom u cijeloj ispitivanoj populaciji većinom proizlazi iz rezultata u bolesnika koji su imali slabu kontrolu simptoma uz standardnu terapiju, kao što su žene, iako su rezultati bili numerički bolji bez obzira na dob, vrstu tumora ili spol. Potpuni odgovor na režim liječenja aprepitantom postiglo je 209/324 (65%) žena i 83/101 (82%) muškaraca, a standardnom terapijom 161/320 (50%) žena i 68/87 (78%) muškaraca.

Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju kontroliranom aktivnim komparatorom koje je uključilo 302 djece i adolescenata (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) koji su primali umjereno ili jako emetogenu kemoterapiju, režim liječenja aprepitantom bio je uspoređen s kontrolnim režimom liječenja za sprječavanje CINV-a. Djelotvornost aprepitanta bila je procijenjena u jednom ciklusu (1. ciklusu). Bolesnici su imali priliku na otvoren način primiti aprepitant u daljnjim ciklusima (od 2. do 6. ciklusa po izboru); međutim, djelotvornost nije bila procijenjena u tim ciklusima u kojima se aprepitant uzimao po izboru. Režim liječenja aprepitantom za adolescente u dobi od 12 do 17 godina (n=47) sastojao se od EMEND kapsula 125 mg peroralno 1. dana i 80 mg na dan 2. i 3. dana u kombinaciji s ondanzetronom 1. dana. Režim liječenja aprepitantom za djecu u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina (n=105) sastojao se od EMEND praška za oralnu suspenziju u dozi od 3,0 mg/kg (do 125 mg) peroralno 1. dana i 2,0 mg/kg (do 80 mg) peroralno 2. i 3. dana u kombinaciji s ondanzetronom 1. dana. Kontrolni režim liječenja u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (n=48) i djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina (n=102) sastojao se od placeba za aprepitant 1., 2. i 3. dana u kombinaciji s ondanzetronom 1. dana. EMEND ili placebo i ondanzetron bili su

primijenjeni 1 sat odnosno 30 minuta prije početka kemoterapije. Bila je dopuštena primjena intravenskog deksametazona u sklopu antiemetičkog režima liječenja u pedijatrijskih bolesnika u obje dobne skupine, prema procjeni liječnika. U pedijatrijskih bolesnika koji su primali aprepitant bilo je potrebno sniziti dozu deksametazona (50 %). Sniženje doze nije bilo potrebno u pedijatrijskih bolesnika koji su primali kontrolni režim. Deksametazon je bio primijenjen u sklopu režima liječenja u 1. ciklusu u 29 % pedijatrijskih bolesnika u skupini koja je primala aprepitant i u 28 % pedijatrijskih bolesnika u skupini koja je primala kontrolni režim.

Antiemetičko djelovanje lijeka EMEND bilo je procijenjeno tijekom petodnevnog (120 sati) razdoblja nakon početka kemoterapije 1. dana. Primarni ishod bio je potpuni odgovor u kasnoj fazi (25 do 120 sati nakon početka kemoterapije) u 1. ciklusu. Ključni rezultati ispitivanja sažeto su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4

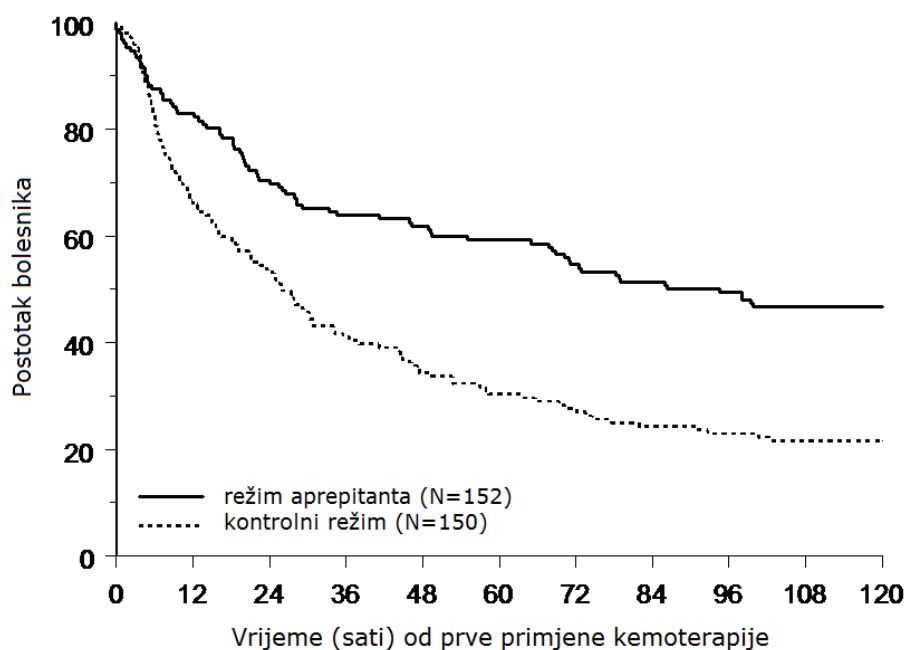
Broj (%) pedijatrijskih bolesnika s potpunim odgovorom koji nisu povraćali prema terapijskoj skupini i fazi – 1. ciklus (populacija planirana za liječenje)

	Režim liječenja aprepitantom n/m (%)	Kontrolni režim liječenja n/m (%)
PRIMARNI ISHOD		
Potpuni odgovor* – kasna faza	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
DRUGI PRETHODNO ODREĐENI ISHODI		
Potpuni odgovor* – akutna faza	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Potpuni odgovor* – cijelo razdoblje	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Bez povraćanja [§] – cijelo razdoblje	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Potpuni odgovor = bez povraćanja ili dizanje želuca ili nadražaja na povraćanje i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma. [†] p < 0,01 u usporedbi s kontrolnim režimom. [‡] p < 0,05 u usporedbi s kontrolnim režimom. [§] Bez povraćanja = bez povraćanja ili dizanje želuca ili nadražaja na povraćanje. n/m = broj bolesnika sa željenim odgovorom/broj bolesnika uključenih u toj vremenskoj točki. Akutna faza: od 0 do 24 sata nakon početka kemoterapije. Kasna faza: od 25 do 120 sati nakon početka kemoterapije. Cijelo razdoblje: od 0 do 120 sati nakon početka kemoterapije.		

Procijenjeno vrijeme do prvog povraćanja nakon početka kemoterapijskog liječenja bilo je dulje u skupini koja je primala aprepitant (procijenjeni medijan vremena do prvog povraćanja bio je 94,5 sati) nego u skupini koja je primala kontrolni režim liječenja (procijenjeni medijan vremena do prvog povraćanja bio je 26,0 sati), kako prikazuju Kaplan-Meierove krivulje u Slici 2.

Slika 2

Vrijeme do prve epizode povraćanja nakon početka primjene kemoterapije - pedijatrijski bolesnici u cijelom razdoblju – 1. ciklus (populacija planirana za liječenje)



Analiza djelotvornosti u podpopulacijama u 1. ciklusu pokazala je da je, bez obzira na dobnu kategoriju, spol, primjenu deksametazona zbog antiemetičke profilakse i emetogenost kemoterapije, režim liječenja s aprepitantom osigurao bolju kontrolu nego kontrolni režim u pogledu ishoda potpunog odgovora.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Aprepitant pokazuje nelinearnu farmakokinetiku. S povećanjem doze smanjuju se i klirens i apsolutna bioraspoloživost lijeka.

Apsorpcija

Srednja apsolutna oralna bioraspoloživost aprepitanta je 67% za kapsule od 80 mg te 59% za kapsule od 125 mg. Srednja vršna koncentracija aprepitanta u plazmi (C_{max}) postignuta je nakon otprilike 4 sata (t_{max}). Peroralna primjena kapsule uz standardni doručak energetske vrijednosti oko 800 Kcal dovela je do povećanja AUC aprepitanta za najviše 40%. Ovo se povećanje ne smatra klinički značajnim.

Farmakokinetika aprepitanta pokazala se nelinearnom u cijelom kliničkom rasponu doza. U mladim i zdravim odraslim osoba povećanje $AUC_{0-\infty}$ bilo je 26% veće od proporcionalnog dozi u rasponu jednokratnih doza od 80 mg i 125 mg primijenjenih nakon obroka.

Nakon peroralne primjene jedne EMEND 125 mg kapsule 1. dan te EMEND 80 mg kapsula jedanput na dan 2. i 3. dan, AUC_{0-24hr} aprepitanta (srednja vrijednost \pm SD) iznosio je $19,6 \pm 2,5 \mu g \cdot h/ml$ 1. dana, odnosno $21,2 \pm 6,3 \mu g \cdot h/ml$ 3. dan liječenja. C_{max} je iznosila $1,6 \pm 0,36 \mu g/ml$ 1. dan te $1,4 \pm 0,22 \mu g/ml$ 3. dan.

Distribucija

Aprepitant se u visokom postotku veže za proteine, u prosjeku 97%. U ljudi je geometrijska sredina prividnog volumena raspodjele lijeka u stanju dinamičke ravnoteže ($V_{d,ss}$) približno 66 l.

Biotransformacija

Aprepitant podliježe opsežnom metabolizmu. Unutar 72 sata od jednokratne intravenske primjene [^{14}C]-fosaprepitanta (prolijek aprepitanta) u dozi od 100 mg u zdravim mladim odraslim osoba, oko 19%

radioaktivnosti u plazmi otpada na aprepitant, što ukazuje na znatnu prisutnost njegovih metabolita u plazmi. U ljudskoj je plazmi utvrđena prisutnost dvanaest metabolita aprepitanta. Aprepitant se pretežno metabolizira oksidacijom na morfolinskom prstenu i njegovim postraničnim lancima, a nastali metaboliti su pokazali tek slabu aktivnost. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre ukazuju da se aprepitant prvenstveno metabolizira putem izoenzima CYP3A4, uz tek manji mogući doprinos izoenzima CYP1A2 i CYP2C19.

Eliminacija

Aprepitant se putem mokraće izlučuje samo u promijenjenom obliku. Njegovi se metaboliti izlučuju mokraćom te bilijarnom ekskrecijom putem fecesa. Nakon jednokratne intravenske primjene [¹⁴C]-fosaprepitanta, proliječka aprepitanta, u dozi od 100 mg u zdravih ispitanika, 57% radioaktivnosti pronađeno je u mokraći, a 45% u fecesu.

Klirens aprepitanta iz plazme ovisi o dozi te opada s njezinim povećanjem, a raspon mu je od otprilike 60-72 ml/min unutar terapijskoga raspona doza. Terminalno poluvrijeme varira od približno 9 do 13 sati.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe: Nakon jednokratne peroralne primjene doze aprepitanta od 125 mg 1. dan te 80 mg jedanput na dan od 2. do 5. dana, u starijih je osoba (≥ 65 godina) AUC_{0-24hr} aprepitanta bio viši za 21% 1. dana, odnosno 36% viši 5. dana liječenja, u usporedbi s mlađim odraslim osobama. Osim toga je u starijih osoba C_{max} bio 10% viši 1. dan, odnosno 24% viši 5. dan, u usporedbi s mlađim odraslim osobama. Ove se razlike ne smatraju klinički značajnima. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka EMEND u starijih bolesnika.

Spol: Nakon jednokratne peroralne primjene doze aprepitanta od 125 mg C_{max} aprepitanta bio je 16% viši u žena nego u muškaraca. Poluvrijeme aprepitanta je 25% kraće u žena nego u muškaraca, ali im se t_{max} javlja otprilike podjednako. Ove se razlike ne smatraju klinički značajnima. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka EMEND s obzirom na spol.

Oštećenje funkcije jetre: Utjecaj blagog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) na farmakokinetiku aprepitanta nije klinički značajan. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Iz dostupnih podataka nije moguće izvući zaključke o utjecaju umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) na farmakokinetiku aprepitanta. Nema kliničkih niti farmakokinetičkih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Oštećenje funkcije bubrega: Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($CrCl < 30$ ml/min), i bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega (ESRD-om) na hemodijalizi primili su jednokratnu dozu od 240 mg aprepitanta.

U ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega $AUC_{0-\infty}$ ukupnog aprepitanta (slobodnog i vezanog na proteine) snizio se za 21%, a C_{max} za 32% u odnosu na zdrave ispitanike. U ispitanika s ESRD-om na hemodijalizi $AUC_{0-\infty}$ ukupnog aprepitanta snizio se za 42%, a C_{max} za 32%. Umjerenom smanjeno vezanje aprepitanta za proteine u bolesnika s bubrežnom bolešću nije značajno utjecalo na AUC nevezanog, farmakološki aktivnog aprepitanta u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Hemodijaliza provedena 4 sata ili 48 sati nakon primjene aprepitanta nije značajno utjecala na njegovu farmokinetiku; u dijalizatu je pronađeno tek manje od 0,2% doze.

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i u bolesnika s ESRD-om koji su na hemodijalizi nije potrebno prilagođavati dozu lijeka EMEND.

Pedijatrijska populacija: Primjenom kapsula aprepitanta (125/80/80-mg) kao trodnevnog režima liječenja u adolescentnih bolesnika (u dobi od 12 do 17 godina), u većine je bolesnika 1. dana postignut AUC_{0-24hr} iznad $17 \mu g \cdot hr/ml$ s koncentracijama (C_{min}) na kraju 2. i 3. dana iznad $0,4 \mu g/ml$. Medijan vršnih koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosio je približno $1,3 \mu g/ml$ 1. dana i nastupio je nakon približno 4 sata. U sklopu trodnevnog režima liječenja, doziranjem aprepitant praška za oralnu

suspenciju (3/2/2-mg/kg) u bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina, u većine je bolesnika 1. dana postignut AUC_{0-24hr} iznad $17 \mu g \cdot hr/ml$ s koncentracijama (C_{min}) na kraju 2. i 3. dana iznad $0,1 \mu g/ml$. Medijan vršnih koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosio je približno $1,2 \mu g/ml$ 1. dana i nastupio je između 5 i 7 sati.

Populacijska farmakokinetička analiza aprepitanta u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) ukazuje na to da spol i rasa nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetiku aprepitanta.

Odnos između koncentracije i učinka lijeka

Ispitivanja pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET) primjenom obilježivača visoko specifičnog za NK_1 receptore u zdravih mladića, pokazala su da prolaz aprepitanta u mozak i vezanje na NK_1 receptore ovisi o dozi i koncentraciji lijeka u plazmi. Predviđa se da će se pri koncentraciji aprepitanta u plazmi postignutoj trodnevnim režimom primjene EMEND u odraslih vezati na više od 95% NK_1 receptora u mozgu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Treba, međutim, istaknuti da je sistemska izloženost glodavaca bila slična ili čak niža od terapijske izloženosti u ljudi pri dozi od $125 mg/80 mg$. Konkretno, premda pri ovim razinama nisu zamijećeni štetni učinci u ispitivanjima djelovanja na reprodukciju, razine izloženosti kod životinja nisu dovoljne za odgovarajuću procjenu rizika za ljude.

U ispitivanju toksičnosti na mladunčadi štakora, liječenje aprepitantom od 10. do 63. postnatalnog dana dovelo je do ranijeg otvaranja vagine u ženki kod doza od $250 mg/kg$ dvaput na dan i do kasnijeg razdvajanja prepucija u mužjaka kod doza od $10 mg/kg$ dvaput na dan. Nije bilo margine za klinički važnu izloženost. Nije bilo učinaka povezanih s liječenjem na parenje, plodnost ili embriofetalno preživljenje, kao ni patoloških promjena na reproduktivnim organima. U ispitivanju toksičnosti na mladunčadi pasa liječene od 14. do do 42. postnatalnog dana opažena je smanjena težina testisa i veličine Leydigovih stanica u mužjaka kod doze od $6 mg/kg$ na dan i povećana težina uterusa, hipertrofija uterusa i cerviksa te edem vaginalnog tkiva u ženki kod doza od $4 mg/kg$ na dan. Nije bilo margine za klinički važnu izloženost aprepitantu. Za kratkotrajno liječenje sukladno režimu preporučenih doza, smatra se da ovi nalazi najvjerojatnije nemaju kliničku važnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

saharoza
celuloza, mikrokristalična (E 460)
hidroksipropilceluloza (E 463)
natrijev laurilsulfat

Ovojnica kapsule (125 mg)

želatina
titanijev dioksid (E 171)
željezov oksid, crveni (E 172)
željezov oksid, žuti (E 172)

Ovojnica kapsule (80 mg)

želatina
titanijev dioksid (E 171)

Tinta za označavanje

šelak

kalijev hidroksid

željezov oksid, crni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Dostupne su različite veličine pakiranja s različitim jačinama lijeka.

Aluminijski blister s jednom kapsulom od 80 mg.

Aluminijski blister s dvije kapsule od 80 mg.

5 aluminijskih blistera od kojih svaki sadrži jednu kapsulu od 80 mg.

Aluminijski blister s jednom kapsulom od 125 mg.

5 aluminijskih blistera od kojih svaki sadrži jednu kapsulu od 125 mg.

Aluminijski blister s jednom kapsulom od 125 mg i dvije kapsule od 80 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/262/001

EU/1/03/262/002

EU/1/03/262/003

EU/1/03/262/004

EU/1/03/262/005

EU/1/03/262/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenog 2003.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. rujna 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

EMEND 125 mg prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 125 mg aprepitanta. Nakon rekonstitucije, 1 ml oralne suspenzije sadrži 25 mg aprepitanta.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna vrećica sadrži približno 125 mg saharoze i 468,7 mg laktoze (bezvodne).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju.

Ružičasti to svijetloružičasti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevenција mučnine i povraćanja povezanih s jako i umjereno emetogenom kemoterapijom raka u djece, male djece i dojenčadi u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina.

EMEND prašak za oralnu suspenziju daje se kao dio kombinirane terapije (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Samo zdravstveni radnik smije pripremiti oralnu suspenziju i odmjeriti dozu.

Doziranje

Pedijatrijska populacija

Dojenčad, mala djeca i djeca (u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina i tjelesne težine ne manje od 6 kg)

EMEND se primjenjuje 3 dana u sklopu režima liječenja koji uključuje antagonist 5-HT₃. Preporučena doza EMEND praška za oralnu suspenziju temelji se na tjelesnoj težini, kako je prikazano u tablici niže. EMEND se primjenjuje peroralno 1 sat prije kemoterapije 1. 2. i 3. dana. Ako se kemoterapija ne daje 2. i 3. dana, EMEND treba primijeniti ujutro. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za odabrani antagonist 5-HT₃ zbog informacija o odgovarajućem doziranju. Ako se istodobno s lijekom EMEND primjenjuje kortikosteroid, kao što je deksametazon, treba primijeniti dozu kortikosteroida koja je 50% manje od uobičajene doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Preporučena doza EMEND oralne suspenzije u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina

	1. dan	2. dan	3. dan
EMEND oralna suspenzija	3 mg/kg peroralno Maksimalna doza 125 mg	2 mg/kg peroralno Maksimalna doza 80 mg	2 mg/kg peroralno Maksimalna doza 80 mg
25 mg/ml			

Djelotvornost 125 mg praška za oralnu suspenziju u djece u dobi od 12 i više godina nije ustanovljena. Za adolescente u dobi od 12 do 17 godina, EMEND je dostupan u obliku kapsula koje sadrže 80 mg ili 125 mg aprepitanta.

Sigurnost i djelotvornost EMEND praška za oralnu suspenziju u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci ili tjelesne težine manje od 6 kg nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Općenito

Podaci o djelotvornosti ovog lijeka u kombinaciji s drugim kortikosteroidima i antagonistima 5-HT₃ su ograničeni. Za dodatne informacije o istodobnoj primjeni s kortikosteroidima vidjeti dio 4.5. Za druge antagoniste 5-HT₃ koji se daju istodobno s ovim lijekom molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

Posebne populacije

Spol

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na spol bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na hemodijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Podaci o bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni, a nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. U tih bolesnika aprepitant treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Oralna suspenzija može se uzimati s hranom ili bez nje.

Za detaljni opis pripreme i primjene suspenzije vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s pimozidom, terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre

Podaci o bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni, a nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. U tih bolesnika EMEND treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Interakcije na razini CYP3A4

EMEND se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji istodobno peroralno primaju djelatne tvari koje se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A4 i imaju uski terapijski indeks, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati ergot alkaloida, fentanil i kinidin (vidjeti dio 4.5). Nadalje, posebnu pozornost treba obratiti pri istodobnoj primjeni s irinotekanom jer ta kombinacija može uzrokovati pojačano toksično djelovanje irinotekana.

Istodobna primjena s varfarinom (supstrat CYP2C9)

U bolesnika na kroničnom liječenju varfarinom protrombinsko vrijeme (engl. *International Normalised Ratio*, INR) treba strogo nadzirati za vrijeme liječenja lijekom EMEND i tijekom 14 dana nakon svakog trodnevnog režima primjene lijeka EMEND (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s hormonskim kontraceptivima

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene lijeka EMEND. Dok traje liječenje lijekom EMEND i 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka EMEND treba koristiti zamjenske odnosno dodatne nehormonske metode kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari

EMEND prašak za oralnu suspenziju sadrži saharozu i laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ili galaktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aprepitant (125 mg/80 mg) je supstrat, umjereni inhibitor i induktor izoenzima CYP3A4. Aprepitant također inducira CYP2C9. Tijekom liječenja lijekom EMEND, CYP3A4 je inhibiran. Po završetku liječenja, EMEND uzrokuje prolaznu blagu indukciju CYP2C9, CYP3A4 i glukuronidacije. Čini se da aprepitant ne ulazi u interakciju s transporterom P-glikoproteinom, na što ukazuje nedostatak interakcije aprepitanta s digoksinom.

Učinak aprepitanta na farmakokinetiku drugih djelatnih tvari

Inhibicija CYP3A4

Kao umjereni inhibitor izoenzima CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) može povisiti koncentracije u plazmi onih djelatnih tvari koje se metaboliziraju putem CYP3A4, a primjenjuju se istodobno s njime. Ukupna izloženost supstratima CYP3A4 koji se primjenjuju peroralno može se povisiti do približno 3 puta tijekom trodnevnog liječenja lijekom EMEND; očekuje se da će utjecaj aprepitanta na koncentraciju u plazmi intravenski primijenjenih supstrata CYP3A4 biti manji. EMEND se ne smije primjenjivati istodobno s pimozidom, terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (vidjeti dio 4.3). Inhibicija CYP3A4 aprepitantom može povisiti koncentracije tih djelatnih tvari u plazmi, što može prouzročiti ozbiljne ili životno ugrožavajuće reakcije. Savjetuje se oprez kad se EMEND primjenjuje istodobno s djelatnim tvarima koje se primjenjuju peroralno i metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A4 te imaju uski terapijski indeks, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil i kinidin (vidjeti dio 4.4).

Kortikosteroidi

Deksametazon: uobičajenu peroralnu dozu deksametazona treba sniziti za približno 50% primjenjuje li se istodobno s režimom liječenja lijekom EMEND 125 mg/80 mg. U kliničkim je ispitivanjima sprječavanja mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom (engl. *chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV) doza deksametazona određena s obzirom na njegove interakcije s drugim djelatnim tvarima (vidjeti dio 4.2). EMEND u dozi od 125 mg primijenjen istodobno s peroralnim deksametazonom u dozi od 20 mg 1. dan liječenja i EMEND u dozi od 80 mg na dan primijenjen s peroralnim deksametazonom u dozi od 8 mg od 2. do 5. dana liječenja povisili su 2,2 puta AUC deksametazona, supstrata CYP3A4, 1. i 5. dan liječenja.

Metilprednizolon: Pri istodobnoj primjeni s režimom liječenja lijekom EMEND 125 mg/80 mg uobičajenu intravensku dozu metilprednizolona treba smanjiti za približno 25%, a uobičajenu peroralnu dozu za približno 50%. Istodobna primjena metilprednizolona primijenjenog intravenski u dozi od 125 mg 1. dan liječenja i peroralno u dozi od 40 mg 2. i 3. dan liječenja s lijekom EMEND u dozi od 125 mg 1. dan liječenja te u dozi od 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja povisila je AUC metilprednizolona, supstrata CYP3A4, 1. dan liječenja 1,3 puta, odnosno 2,5 puta 3. dan liječenja.

Nastavi li se liječenje metilprednizolonom, AUC metilprednizolona može se smanjiti unutar dva tjedna od početka primjene lijeka EMEND jer aprepitant djeluje i kao induktor CYP3A4. Očekuje se da će ovaj učinak biti izraženiji pri peroralnoj primjeni metilprednizolona.

Kemoterapeutici

U ispitivanjima farmakokinetike, primjena lijeka EMEND u dozi od 125 mg 1. dan te 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja, nije utjecala na farmakokinetiku docetaksela primijenjenog intravenski 1. dan liječenja, odnosno vinorelbina primijenjenog intravenski 1. ili 8. dan liječenja. Budući da EMEND snažnije utječe na farmakokinetiku supstrata CYP3A4 koji se daju peroralno nego onih koji se daju intravenski, ne može se isključiti interakcija s peroralnim kemoterapeuticima koji se primarno ili djelomično metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. etopozidom ili vinorelbinom). Potrebna je posebna pozornost i dodatni nadzor bolesnika koji primaju lijekove koji se primarno ili djelomično metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.4). Nakon stavljanja u promet zabilježeni su slučajevi neurotoksičnosti, moguće nuspojave ifosfamida, nakon istodobne primjene aprepitanta i ifosfamida.

Imunosupresivi

Tijekom trodnevnog režima liječenja mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (engl. *chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV) očekuje se prolazni umjereni porast, a nakon njega blagi pad izloženosti imunosupresivima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. ciklosporina, takrolimusa, everolimusa i sirolimusa). S obzirom na kratko trajanje trodnevnog režima i ograničene vremenski ovisne promjene izloženosti, ne preporučuje se smanjivati dozu imunosupresiva tijekom trodnevne istodobne primjene s lijekom EMEND.

Midazolam

Pri istodobnoj primjeni s lijekom EMEND (125 mg/80 mg) potrebno je razmotriti mogući učinak na povišenje koncentracije midazolama ili drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (alprazolama, triazolama) u plazmi.

Pri istodobnoj primjeni s jednokratnom peroralnom dozom midazolama od 2 mg 1. i 5. dan liječenja, EMEND primijenjen u dozi od 125 mg 1. dan liječenja te u dozi od 80 mg na dan 2. do 5. dan liječenja povećao je AUC midazolama 2,3 puta 1. dan liječenja, odnosno 3,3 puta 5. dan liječenja.

U drugom je ispitivanju intravenske primijene midazolama, EMEND primijenjen u dozi od 125 mg 1. dan te 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja, a midazolam je primijenjen intravenski u dozi od 2 mg, prije primjene trodnevnog režima liječenja lijekom EMEND 4., 8. i 15. dan. EMEND je povećao AUC midazolama za 25% 4. dan, a smanjio ga za 19% 8. dan te za 4% 15. dan liječenja. Ovi se učinci nisu smatrali klinički važnima.

U trećem ispitivanju intravenske i peroralne primjene midazolama, EMEND se davao u dozi od 125 mg 1. dan i 80 mg na dan 2. i 3. dan zajedno s ondanzetromom u dozi od 32 mg 1. dan, deksametazonom u dozi od 12 mg 1. dan i 8 mg 2. do 4. dan.. Ova je kombinacija (tj. EMEND, ondanzetron i deksametazon) smanjila AUC peroralnog midazolama za 16% 6. dan, 9% 8. dan, 7% 15. dan te 17% 22. dan liječenja. Ovi se učinci nisu smatrali klinički važnima.

Dovršeno je i dodatno ispitivanje istodobne primjene intravenski primijenjenog midazolama i lijeka EMEND. Midazolam u dozi od 2 mg primijenjen je intravenski 1 sat nakon peroralne primjene jednokratne doze lijeka EMEND 125 mg. AUC midazolama u plazmi porastao je za 1,5 puta. Ovaj se učinak nije smatrao klinički važnim.

Indukcija

Kao blagi induktor izoenzima CYP2C9, CYP3A4 i glukuronidacije, tijekom dva tjedna nakon početka primjene režima liječenja, aprepitant može smanjiti koncentraciju u plazmi onih supstrata koji se uklanjaju ovim putovima. Ovaj učinak može postati vidljiv tek na kraju trodnevnog režima liječenja lijekom EMEND. Za supstrate CYP2C9 i CYP3A4 indukcija je prolazna, s naj snažnijim učinkom 3-5 dana nakon završetka trodnevnog liječenja lijekom EMEND. Ovaj učinak traje nekoliko dana, a zatim postupno pada te je ispod klinički značajne razine dva tjedna nakon završetka liječenja lijekom EMEND. Blaga indukcija glukuronidacije zamijećena je također pri sedmodnevnoj primjeni peroralnog aprepitanta u dozi od 80 mg. Nema podataka o učinku na CYP2C8 i CYP2C19. Potreban je oprez kad se tijekom tog perioda primjenjuju varfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenitoin ili druge djelatne tvari za koje se zna da se metaboliziraju putem CYP2C9.

Varfarin

U bolesnika na kroničnom liječenju varfarinom protrombinsko vrijeme (INR) treba strogo nadzirati za vrijeme liječenja lijekom EMEND te tijekom 2 tjedna nakon svakog trodnevnog režima liječenja lijekom EMEND za prevenciju mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom (vidjeti dio 4.4). Prilikom primjene jedne doze lijeka EMEND 125 mg 1. dan te 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja zdravim ispitanicima čije je stanje stabilizirano kroničnim liječenjem varfarinom, 3. dan liječenja nije opažen nikakav učinak lijeka EMEND na AUC R(+), odnosno S(-) varfarina u plazmi; međutim, 5 dana nakon završetka liječenja lijekom EMEND zamijećeno je sniženje najniže koncentracije S(-) varfarina (supstrata CYP2C9) od 34%, praćeno sniženjem INR-a od 14%.

Tolbutamid

Kad je tolbutamid primijenjen u jednokratnoj peroralnoj dozi od 500 mg prije trodnevnog režima liječenja lijekom EMEND te 4., 8. i 15. dana liječenja, EMEND u dozi od 125 mg na dan 1. dan i u dozi od 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja smanjio je AUC tolbutamida (supstrata CYP2C9) za 23% 4. dan, za 28% 8. dan te za 15% 15. dan.

Hormonski kontraceptivi

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene lijeka EMEND. Dok traje liječenje lijekom EMEND i 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka EMEND treba koristiti zamjenske odnosno dodatne nehormonske metode kontracepcije.

U kliničkom ispitivanju pojedinačne doze peroralnog kontraceptiva koji je sadržavao etinilestradiol i noretindron primijenjene su 1. do 21. dan liječenja, uz EMEND primijenjen kao režim od 125 mg 8. dan te 80 mg na dan 9. i 10. dan u kombinaciji s ondanzetronom u intravenskoj dozi od 32 mg 8. dan i peroralnim deksametazonom u dozi od 12 mg 8. dan te 8 mg 9., 10. i 11. dan. Od 9. do 21. dana ispitivanja zamijećeno je sniženje najniže koncentracije etinilestradiola od čak 64%, odnosno najniže koncentracije noretindrona od čak 60%.

Antagonisti 5-HT₃

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, aprepitant nije imao klinički važne učinke na farmakokinetiku ondanzetrona, granizetrona niti hidrodolazetrona (aktivnog metabolita dolazetrona).

Učinak drugih lijekova na farmakokinetiku aprepitanta

Treba pažljivo razmotriti istodobnu primjenu lijeka EMEND i djelatnih tvari koje inhibiraju aktivnost CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, klaritromicina, telitromicina, nefazodona i inhibitora proteaze) jer se očekuje da bi takva kombinacija mogla višestruko povisiti koncentraciju aprepitanta u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka EMEND i djelatnih tvari koje snažno induciraju aktivnost CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) jer takva kombinacija dovodi do sniženja koncentracije aprepitanta u plazmi, što može dovesti do smanjenja djelotvornosti lijeka EMEND. Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka EMEND i biljnih lijekova koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Ketokonazol

Primjena jednokratne doze aprepitanta od 125 mg 5. dan desetodnevnog režima liječenja s 400 mg na dan ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, AUC aprepitanta povećao se približno 5 puta, a srednje terminalno poluvrijeme aprepitanta produljilo se približno 3 puta.

Rifampicin

Jednokratna primjena aprepitanta u dozi od 375 mg 9. dan tijekom četrnaestodnevnog režima liječenja sa 600 mg na dan rifampicina, snažnog induktora CYP3A4, smanjila je AUC aprepitanta za 91% te skratila srednje terminalno poluvrijeme za 68%.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene lijeka EMEND. Dok traje liječenje lijekom EMEND i 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka EMEND treba koristiti zamjenske odnosno dodatne nehormonske metode kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti aprepitantu u trudnoći. Nije potpuno određena moguća reproduktivna toksičnost aprepitanta jer se u ispitivanjima na životinjama primjenom doze od 125 mg/80 mg nisu mogle postići koncentracije koje bi bile više od terapijskih izloženosti u ljudi. Ta ispitivanja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot niti postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Nije poznato mogu li promjene u regulaciji neurokinina utjecati na reprodukciju. EMEND se ne smije uzimati u trudnoći, osim ako to nije nužno.

Dojenje

Aprepitant se izlučuje u mlijeko štakorica. Nije poznato izlučuje li se aprepitant u majčino mlijeko u ljudi, stoga se ne preporučuje dojenje tijekom liječenja lijekom EMEND.

Plodnost

Mogući učinci aprepitanta na plodnost nisu u potpunosti opisani jer se u ispitivanjima na životinjama nisu mogle postići razine izloženosti iznad terapijske izloženosti u ljudi. Ta ispitivanja plodnosti nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na parenje, plodnost, embriofetalni razvoj te broj i pokretljivost spermija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

EMEND malo utječe na sposobnost vožnje bicikla i rada sa strojevima. Nakon primjene lijeka EMEND mogu se javiti omaglica i umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene aprepitanta ispitana je u približno 6500 odraslih u više od 50 ispitivanja i 184 djece i adolescenata u 2 pivotalna pedijatrijska klinička ispitivanja.

Najčešće nuspojave zabilježene s većom incidencijom u odraslih liječenih aprepitantom nego standardnom terapijom među bolesnicima koji su primali jako emetogenu kemoterapiju (engl. *Highly Emetogenic Chemotherapy* HEC) bile su: štucavica (4,6% naspram 2,9%), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) (2,8 % naspram 1,1 %), dispepsija (2,6 % naspram 2,0 %), konstipacija (2,4 % naspram 2,0 %), glavobolja (2,0 % naspram 1,8 %) i smanjeni apetit (2,0 % naspram 0,5 %). Najčešća nuspojava zabilježena s većom incidencijom u odraslih bolesnika na umjereno emetogenoj kemoterapiji (engl. *Moderately Emetogenic Chemotherapy* MEC) koji su uzimali aprepitant nego u bolesnika na standardnoj terapiji bio je umor (1,4 % naspram 0,9 %).

Najčešće nuspojave prijavljene s većom incidencijom u pedijatrijskih bolesnika liječenih aprepitantom nego kontrolnim režimom dok su primali emetogenu kemoterapiju zbog raka bile su štucavica (3,3 % naspram 0,0 %) i crvenilo uz osjećaj vrućine (1,1 % naspram 0,0 %).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave bile su opažene u analizi objedinjenih podataka iz ispitivanja s HEC-om i MEC-om s većom incidencijom uz aprepitant nego uz standardnu terapiju ili u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Kategorije učestalosti prikazane u tablici temelje se na ispitivanjima u odraslih; opažene učestalosti u pedijatrijskim ispitivanjima bile su slične ili manje, osim ako su prikazane u tablici. Neke manje česte nuspojave zamijećene u odraslih nisu zamijećene u pedijatrijskim ispitivanjima.

Učestalost pojavljivanja nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza, stafilokokna infekcija	rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija, anemija	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjeni apetit	često
	polidipsija	rijetko
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često
	dezorijentacija, euforično raspoloženje	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica, somnolencija	manje često
	kognitivni poremećaj, letargija, disgeuzija	rijetko
Poremećaji oka	konjunktivitis	rijetko
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	rijetko
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
	bradikardija, kardiovaskularni poremećaj	rijetko
Krvožilni poremećaji	navale vrućine /crvenilo uz osjećaj vrućine	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	štucanje	često
	orofaringealna bol, kihanje, kašalj, sekrecija iz nosa u ždrijelo, nadraženo grlo	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, dispepsija	često
	podrigivanje, mučnina [†] , povraćanje [†] , gastroezofagealna refluksna bolest, bol u abdomenu, suha usta, flatulencija	manje često
	perforacija duodenalnog ulkusa, stomatitis, abdominalna distenzija, tvrda stolica, neutropenijski kolitis	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, akne	manje često
	reakcije fotosenzitivnosti, hiperhidroza, seboreja, kožne lezije, osip koji svrbi, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	rijetko
	pruritus, urtikarija	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićna slabost, grčevi u mišićima	rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	dizurija	manje često
	polakizurija	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	često
	astenija, malaksalost	manje često
	edem, nelagoda u prsištu, poremećaj hoda	rijetko

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Pretrage	povišene vrijednosti ALT-a	često
	povišene vrijednosti AST-a, povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi	manje često
	pozitivan nalaz eritrocita u urinu, snižene vrijednosti natrija u krvi, smanjenje tjelesne težine, smanjen broj neutrofila, prisutnost glukoze u urinu, učestalo mokrenje	rijetko

†Mučnina i povraćanje uzeti su kao parametri djelotvornosti u prvih 5 dana liječenja nakon kemoterapije, a tek nakon toga su prijavljeni kao nuspojave.

Opis odabranih nuspojava

Profil nuspojava u odraslih u višekratnim ciklusima produžetka HEC i MEC ispitivanja s najviše 6 dodatnih ciklusa kemoterapije uglavnom su bili slični onima opaženima u 1. ciklusu.

U dodatnom kliničkom ispitivanju s aktivnom kontrolom u 1169 bolesnika koji su primali aprepitant i HEC, profil nuspojava uglavnom je bio sličan onom opaženom u ostalim HEC ispitivanjima s aprepitantom.

Ispitivanja koja nisu povezana s CINV-om

Dodatne nuspojave zabilježene su u većoj incidenciji u odraslih bolesnika koji su primili jednokratnu dozu aprepitanta od 40 mg zbog sprječavanja postoperativne mučnine i povraćanja (engl. *postoperative nausea and vomiting*, PONV) nego u bolesnika koji su primali ondanzetron: bol u gornjem dijelu abdomena, neobični zvukovi u crijevima, konstipacija*, dizartrija, dispneja, hipoestezija, nesаница, mioza, mučnina, poremećaj osjeta, nelagoda u trbuhu, subileus*, smanjena oštrina vida, piskanje pri disanju.

*Prijavljeno u bolesnika koji su uzimali više doze aprepitanta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja treba prekinuti primjenu lijeka EMEND i primijeniti opće potporno liječenje te nadzirati bolesnika. Budući da aprepitant djeluje antiemetički, izazivanje povraćanja primjenom lijekova moglo bi biti neučinkovito.

Aprepitant se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i lijekovi za suzbijanje mučnine, ATK oznaka: A04AD12

Aprepitant je selektivan antagonist visokog afiniteta za ljudski receptor neurokinina 1 (NK₁) supstancije P.

Trodnevni režim liječenja aprepitantom u odraslih

U dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja s ukupno 1094 odraslih bolesnika koji primaju kemoterapiju koja je uključivala cisplatin u dozi od ≥ 70 mg/m², uspoređen je režim liječenja aprepitantom u kombinaciji s ondanzetronom/deksametazonom (vidjeti dio 4.2) sa standardnim režimom (placebo s ondanzetronom primijenjenim intravenski u dozi od 32 mg 1. dana te peroralnim

deksametazonom u dozi od 20 mg 1. dan i 8 mg dvaput na dan 2. do 4. dana). Iako se u kliničkim ispitivanjima primjenjivala intravenska doza ondanzetrona od 32 mg, ta se doza više ne preporučuje. Vidjeti informacije o lijeku za odabrani antagonist 5-HT₃ za odgovarajuće informacije o doziranju.

Djelotvornost je ocijenjena na temelju na temelju sljedeće kompozitne mjere potpuni odgovor (definiran kao izostanak povraćanja i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma), prvenstveno u prvom ciklusu liječenja. Analizirani su rezultati svakoga ispitivanja zasebno, a potom i udruženo za oba ispitivanja.

U Tablici 1 sažeti su ključni rezultati dobiveni analizom udruženih podataka.

Tablica 1
Postotak odraslih bolesnika koji su primali jako emetogenu kemoterapiju i koji su odgovorili na liječenje, prema terapijskoj skupini i fazi liječenja — 1. ciklus

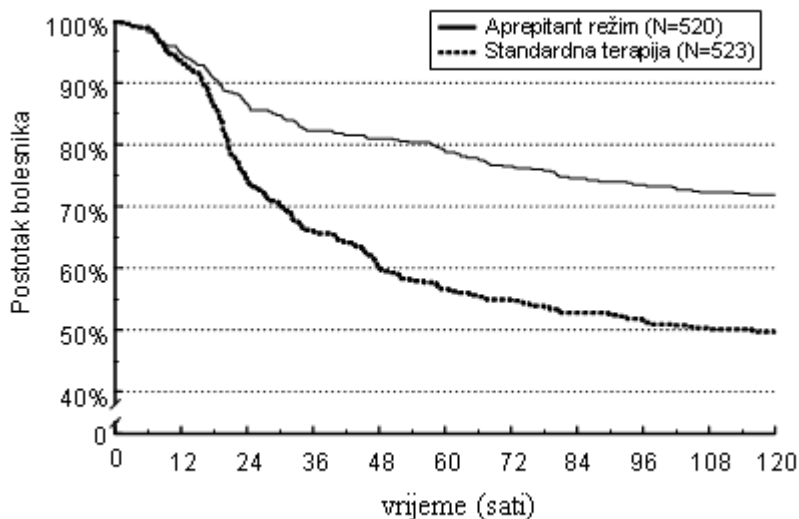
KOMPOZITNA MJERA	Režim s	Standardna	Razlike*	
	aprepitantom (N= 521) [†] %	terapija (N= 524) [†] %	%	(95% CI)
Potpuni odgovor (izostanak povraćanja i bez dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 sata	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 sati	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
POJEDINAČNE MJERE				
Bez povraćanja (izostanak povraćanja bez obzira na primjenu dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 sata	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 sati	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Izostanak značajne mučnine (<25 mm na vizualnoj analognoj ljestvici 0-100 mm)				
Ukupno (0-120 sati)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 sati	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Intervali pouzdanosti izračunati su bez prilagođavanja prema spolu i istodobnoj kemoterapiji, koji su obuhvaćeni primarnom analizom omjera šansi i logističkih modela.

[†] Za jednog bolesnika koji je liječen aprepitantom dostupni su bili podaci samo iz akutne faze te je isključen iz ukupne analize i analize kasnije faze liječenja; za jednoga bolesnika koji je primao standardni režim dostupni su bili podaci samo iz kasnije faze te je isključen iz ukupne analize i analize akutne faze liječenja.

Procijenjeno vrijeme do prvog povraćanja u analizi udruženih podataka prikazano je pomoću Kaplan-Meierove krivulje na Slici 1.

Slika 1
Postotak odraslih bolesnika koji su primali jako emetogenu kemoterapiju i koji određeno vrijeme nisu povraćali –1. ciklus



Statistički značajne razlike u djelotvornosti zabilježene su i u svakom od ova dva ispitivanja zasebno.

U ista je 2 klinička ispitivanja 851 odrasli bolesnik nastavio višeciklusnu kemoterapiju do najviše pet dodatnih ciklusa. U svim je ciklusima režim liječenja aprepitantom održao djelotvornost.

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s ukupno 866 odraslih bolesnika (864 žene i 2 muškarca) na kemoterapiji ciklofosfamidom u dozi od 750-1500 mg/m², odnosno kombinacijom ciklofosfamida u dozi od 500-1500 mg/m² s doksorubicinom (≤ 60 mg/m²) ili epirubicinom (≤ 100 mg/m²), uspoređeni su režim liječenja aprepitantom u kombinaciji s ondanzetronom/deksametazonom (vidjeti dio 4.2) i standardni režim liječenja (placebo s peroralnim ondanzetronom u dozi od 8 mg (dvaput na dan 1. dan te svakih 12 sati 2. i 3. dan) i peroralnim deksametazonom u dozi od 20 mg 1. dan).

Djelotvornost je ocijenjena na temelju sljedeće kompozitne mjere: potpuni odgovor (definiiran kao izostanak povraćanja i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma), prvenstveno u prvom ciklusu liječenja.

U Tablici 2 sažeti su ključni rezultati ispitivanja.

Tablica 2

Postotak odraslih bolesnika koji su odgovorili na liječenje, prema terapijskoj skupini i fazi liječenja — 1. ciklus, umjereno emetogena kemoterapija

KOMPOZITNA MJERA	Režim s aprepitantom (N= 433) [†] %	Standardna terapija (N= 424) %	%	Razlike* (95% CI)
Potpuni odgovor (izostanak povraćanja i bez dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 sata	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 sati	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
POJEDINAČNE MJERE				
Bez povraćanja (izostanak povraćanja bez obzira na dodatne lijekove)				
Ukupno (0-120 sati)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 sata	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 sati	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Izostanak značajne mučnine (<25 mm na vizualnoj analognoj ljestvici 0-100 mm)				
Ukupno (0-120 sati)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 sata	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 sati	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Intervali pouzdanosti izračunati su bez prilagođavanja prema dobi (<55 godina, ≥55 godina) i ispitivaču, a koji su obuhvaćeni primarnom analizom omjera šansi i logističkih modela.

[†] Za jednog bolesnika koji je primao režim s aprepitantom dostupni su bili podaci samo iz akutne faze te je isključen iz ukupne analize i analize kasnije faze liječenja.

U istom su kliničkom ispitivanju 744 odrasla bolesnika nastavila višeciklusnu kemoterapiju do najviše tri dodatna ciklusa. U svim je ciklusima režim liječenja aprepitantom održao djelotvornost.

U drugom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama, režim liječenja aprepitantom uspoređen je sa standardnom terapijom u 848 odraslih bolesnika (652 žene, 196 muškaraca) koji su primali kemoterapiju koja je obuhvaćala intravensku primjenu bilo koje doze oksaliplatina, karpoblatina, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotekana, daunorubicina, doksorubicina; intravenski ciklofosfamid (<1500 mg/m²); ili intravenski citarabin (>1 g/m²). Bolesnici koji su primali aprepitant liječili su kemoterapijom različite vrste tumora, uključujući rak dojke (52%), rak organa probavnog sustava uključujući kolorektalni rak (21%), rak pluća (13%) te rak organa ginekološkog sustava (6%). Režim liječenja aprepitantom u kombinaciji s ondanzetronom/deksametazonom (vidjeti dio 4.2) uspoređen je sa standardnom terapijom (placebo s peroralnim ondanzetronom u dozi od 8 mg (dvaput na dan 1. dan te svakih 12 sati 2. i 3. dan) i peroralnim deksametazonom u dozi od 20 mg 1. dan).

Djelotvornost je ocijenjena na temelju sljedećih primarnih i ključnih sekundarnih mjera ishoda: izostanak povraćanja tijekom cijelog razdoblja (0 do 120 sati nakon kemoterapije), procjena sigurnosti i podnošljivosti režima liječenja mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (CINV) aprepitantom te potpuni odgovor (definiran kao izostanak povraćanja i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma) tijekom cijelog razdoblja (0 do 120 sati nakon kemoterapije). Osim toga, izostanak klinički značajne mučnine tijekom cijelog razdoblja (0 do 120 sati nakon kemoterapije) ocijenjen je kao eksploratorna mjera ishoda te u *post-hoc* analizi akutne i kasnije faze.

U Tablici 3 sažeti su ključni rezultati ispitivanja.

Tablica 3
Postotak odraslih bolesnika koji su odgovorili na liječenje, prema terapijskoj skupini i fazi liječenja za Ispitivanje 2 —1. ciklus
umjereno emetogena kemoterapija

	Režim s aprepitantom (N= 425) %	Standardna terapija (N= 406) %	Razlike*	
			%	(95 % CI)
Potpuni odgovor (izostanak povraćanja i bez dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 sata	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 sati	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Bez povraćanja (izostanak povraćanja bez obzira na dodatne lijekove)				
Ukupno (0-120 sati)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 sata	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 sati	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Izostanak značajne mučnine (<25 mm na vizualnoj analognoj ljestvici 0-100 mm)				
Ukupno (0-120 sati)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 sata	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 sati	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Intervali pouzdanosti izračunati su bez prilagođavanja prema spolu i mjestu raka, koji su obuhvaćeni primarnom analizom pomoću logističkih modela.

Korist kombinacijskog liječenja aprepitantom u cijeloj ispitivanoj populaciji većinom proizlazi iz rezultata u bolesnika koji su imali slabu kontrolu simptoma uz standardnu terapiju, kao što su žene, iako su rezultati bili numerički bolji bez obzira na dob, vrstu tumora ili spol. Potpuni odgovor na režim liječenja aprepitantom postiglo je 209/324 (65%) žena i 83/101 (82%) muškaraca, a standardnom terapijom 161/320 (50%) žena i 68/87 (78%) muškaraca.

Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju kontroliranom aktivnim komparatorom koje je uključilo 302 djece i adolescenata (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) koji su primali umjereno ili jako emetogenu kemoterapiju, režim liječenja aprepitantom bio je uspoređen s kontrolnim režimom liječenja za sprječavanje CINV-a. Djelotvornost aprepitanta bila je procijenjena u jednom ciklusu (1. ciklusu). Bolesnici su imali priliku na otvoren način primiti aprepitant u daljnjim ciklusima (od 2. do 6. ciklusa po izboru); međutim, djelotvornost nije bila procijenjena u tim ciklusima u kojima se aprepitant uzimao po izboru. Režim liječenja aprepitantom za adolescente u dobi od 12 do 17 godina (n=47) sastojao se od EMEND kapsula 125 mg peroralno 1. dana i 80 mg na dan 2. i 3. dana u kombinaciji s ondanzetronom 1. dana. Režim liječenja aprepitantom za djecu u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina (n=105) sastojao se od EMEND praška za oralnu suspenziju u dozi od 3,0 mg/kg (do 125 mg) peroralno 1. dana i 2,0 mg/kg (do 80 mg) peroralno 2. i 3. dana u kombinaciji s ondanzetronom 1. dana. Kontrolni režim liječenja u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (n=48) i djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina (n=102) sastojao se od placeba za aprepitant 1., 2. i 3. dana u kombinaciji s ondanzetronom 1. dana. EMEND ili placebo i ondanzetron bili su primijenjeni 1 sat odnosno 30 minuta prije početka kemoterapije. Bila je dopuštena primjena intravenskog deksametazona u sklopu antiemetičkog režima liječenja u pedijatrijskih bolesnika u obje dobne skupine, prema procjeni liječnika. U pedijatrijskih bolesnika koji su primali aprepitant bilo je potrebno sniziti dozu deksametazona (50 %). Sniženje doze nije bilo potrebno u pedijatrijskih bolesnika koji su primali kontrolni režim. Deksametazon je bio primijenjen u sklopu režima liječenja u 1. ciklusu u 29 % pedijatrijskih bolesnika u skupini koja je primala aprepitant i u 28 % pedijatrijskih bolesnika u skupini koja je primala kontrolni režim.

Antiemetičko djelovanje lijeka EMEND bilo je procijenjeno tijekom petodnevnog (120 sati) razdoblja

nakon početka kemoterapije 1. dana. Primarni ishod bio je potpuni odgovor u kasnoj fazi (25 do 120 sati nakon početka kemoterapije) u 1. ciklusu liječenja. Ključni rezultati ispitivanja sažeto su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4

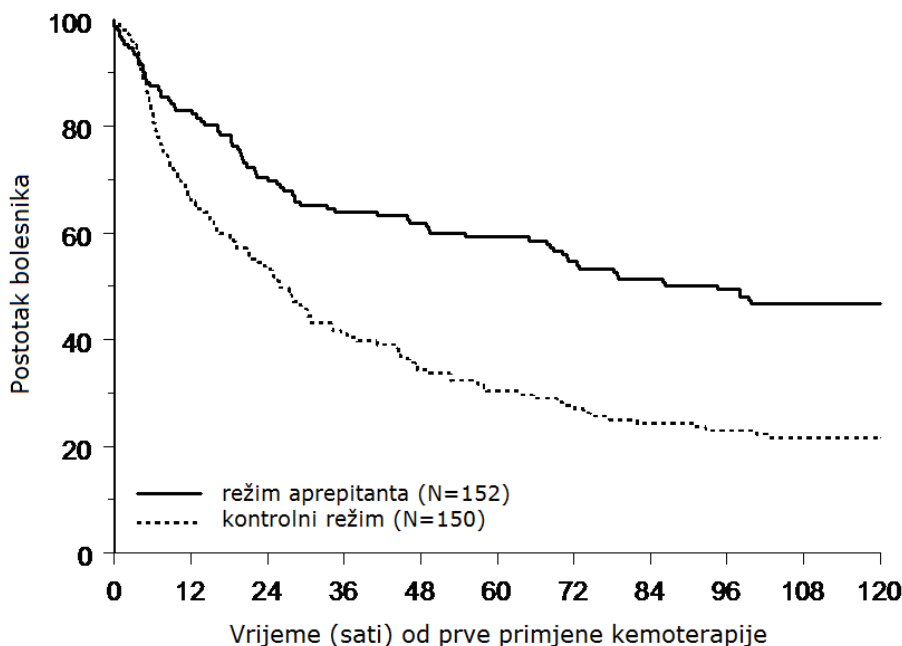
Broj (%) pedijatrijskih bolesnika s potpunim odgovorom koji nisu povraćali prema terapijskoj skupini i fazi – 1. ciklus (populacija planirana za liječenje)

	Režim liječenja aprepitantom n/m (%)	Kontrolni režim liječenja n/m (%)
PRIMARNI ISHOD		
Potpuni odgovor* – kasna faza	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
DRUGI PRETHODNO ODREĐENI ISHODI		
Potpuni odgovor* – akutna faza	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Potpuni odgovor* – cijelo razdoblje	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Bez povraćanja [§] – cijelo razdoblje	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
<p>*Potpuni odgovor = bez povraćanja ili dizanja želuca ili nadražaja na povraćanje i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma. [†]p < 0,01 u usporedbi s kontrolnim režimom. [‡]p < 0,05 u usporedbi s kontrolnim režimom. [§]Bez povraćanja = bez povraćanja ili dizanja želuca ili nadražaja na povraćanje. n/m = broj bolesnika sa željenim odgovorom/broj bolesnika uključenih u toj vremenskoj točki. Akutna faza: od 0 do 24 sata nakon početka kemoterapije. Kasna faza: od 25 do 120 sati nakon početka kemoterapije. Cijelo razdoblje: od 0 do 120 sati nakon početka kemoterapije.</p>		

Procijenjeno vrijeme do prvog povraćanja nakon početka kemoterapijskog liječenja bilo je dulje u skupini koja je primala aprepitant (procijenjeni medijan vremena do prvog povraćanja bio je 94,5 sati) nego skupini koja je primala kontrolni režim liječenja (procijenjeni medijan vremena do prvog povraćanja bio je 26,0 sati), kako prikazuju Kaplan-Meierove krivulje u Slici 2.

Slika 2

Vrijeme do prve epizode povraćanja nakon početka primjene kemoterapije - pedijatrijski bolesnici u cijelom razdoblju – 1. ciklus (populacija planirana za liječenje)



Analiza djelotvornosti u podpopulacijama u 1. ciklusu pokazala je da je, bez obzira na dobnu

kategoriju, spol, primjenu deksametazona zbog antiemetičke profilakse i emetogenost kemoterapije režim liječenja s aprepitantom osigurao je bolju kontrolu nego kontrolni režim u pogledu ishoda potpunog odgovora.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Aprepitant pokazuje nelinearnu farmakokinetiku. S povećanjem doze smanjuju se i klirens i apsolutna bioraspodjeljivost lijeka.

Apsorpcija

Srednja apsolutna oralna bioraspodjeljivost aprepitanta je 67% za kapsule od 80 mg te 59% za kapsule od 125 mg. Srednja vršna koncentracija aprepitanta u plazmi (C_{max}) postignuta je nakon otprilike 4 sata (t_{max}). Nakon peroralne primjene jedne kapsule sa standardnim doručkom od približno 800 Kcal, AUC aprepitanta povećao se do 40%. To povećanje ne smatra se klinički značajno.

Farmakokinetika aprepitanta pokazala se nelinearnom u cijelom kliničkom rasponu doza. U mladim i zdravim odraslim osoba povećanje $AUC_{0-\infty}$ bilo je 26% veće od proporcionalnog dozi u rasponu jednokratnih doza od 80 mg i 125 mg primijenjenih nakon obroka.

Nakon peroralne primjene jedne EMEND 125 mg kapsule 1. dan te EMEND 80 mg kapsula jedanput na dan 2. i 3. dan, AUC_{0-24hr} aprepitanta (srednja vrijednost \pm SD) iznosio je $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 1. dan, odnosno $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 3. dan liječenja. C_{max} je iznosio $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ 1. dan te $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ 3. dan.

Distribucija

Aprepitant se u visokom postotku veže za proteine, u prosjeku 97%. U ljudi je geometrijska sredina prividnog volumena distribucije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) približno 66 l.

Biotransformacija

Aprepitant podliježe opsežnom metabolizmu. Unutar 72 sata od jednokratne intravenske primjene [^{14}C]-fosaprepitanta (prolijek aprepitanta) u dozi od 100 mg u zdravim mladim odraslim osoba, oko 19% radioaktivnosti u plazmi otpada na aprepitant, što ukazuje na znatnu prisutnost njegovih metabolita u plazmi. U ljudskoj je plazmi utvrđena prisutnost dvanaest metabolita aprepitanta. Aprepitant se pretežno metabolizira oksidacijom na morfolinskom prstenu i njegovim postraničnim lancima, a nastali metaboliti su pokazali tek slabu aktivnost. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre ukazuju da se aprepitant prvenstveno metabolizira putem izoenzima CYP3A4, uz tek manji mogući doprinos izoenzima CYP1A2 i CYP2C19.

Eliminacija

Aprepitant se putem mokraće izlučuje samo u promijenjenom obliku. Njegovi se metaboliti izlučuju mokraćom te bilijarnom sekrecijom putem fecesa. Nakon jednokratne intravenske primjene [^{14}C]-fosaprepitanta (prolijek aprepitanta) u dozi od 100 mg u zdravim ispitanika, 57% radioaktivnosti pronađeno je u mokraći, a 45% u fecesu.

Klirens aprepitanta iz plazme ovisi o dozi te opada s njezinim povećanjem, a raspon mu je od otprilike 60 do 72 ml/min unutar terapijskoga raspona doza. Terminalno poluvrijeme varira od 9 do 13 sati.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Spol: Nakon jednokratne peroralne primjene doze aprepitanta od 125 mg, C_{max} aprepitanta bio je 16% viši u žena nego u muškaraca. Poluvrijeme aprepitanta je 25% kraće u žena nego u muškaraca, ali im se t_{max} javlja otprilike u isto vrijeme. Ove se razlike ne smatraju klinički značajnima. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka EMEND s obzirom na spol.

Oštećenje funkcije jetre: Utjecaj blagog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) na farmakokinetiku aprepitanta nije klinički značajan. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Iz dostupnih podataka nije moguće izvući zaključke o utjecaju umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) na farmakokinetiku aprepitanta. Nema

kliničkih niti farmakokinetičkih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Oštećenje funkcije bubrega: Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$), i bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega (ESRD-om) na hemodijalizi primili su jednokratnu dozu od 240 mg aprepitanta.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega $\text{AUC}_{0-\infty}$ ukupnog aprepitanta (slobodnog i vezanog na proteine) snizio se za 21%, a C_{max} za 32% u odnosu na zdrave ispitanike. U ispitanika s ESRD-om na hemodijalizi $\text{AUC}_{0-\infty}$ ukupnog aprepitanta snizio se za 42%, a C_{max} za 32%. Umjereno smanjeno vezanje aprepitanta za proteine u bolesnika s bubrežnom bolešću nije značajno utjecalo na AUC nevezanog, farmakološki aktivnog aprepitanta u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Hemodijaliza provedena 4 sata ili 48 sati nakon primjene aprepitanta nije značajno utjecala na njegovu farmokinetiku; u dijalizatu je pronađeno tek manje od 0,2% doze.

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i u bolesnika s ESRD-om koji su na hemodijalizi nije potrebno prilagođavati dozu lijeka EMEND.

Pedijatrijska populacija: Primjenom kapsula aprepitanta (125/80/80-mg) kao trodnevnog režima liječenja u adolescentnih bolesnika (u dobi od 12 do 17 godina), u većine je bolesnika 1. dana postignut $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ iznad $17 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ s koncentracijama (C_{min}) na kraju 2. i 3. dana iznad $0,4 \mu\text{g/ml}$. Medijan vršnih koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosio je približno $1,3 \mu\text{g/ml}$ 1. dana i nastupio je nakon približno 4 sata. U sklopu trodnevnog režima liječenja, doziranjem aprepitant praška za oralnu suspenziju (3/2/2-mg/kg) u bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina, u većine je bolesnika 1. dana postignut $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ iznad $17 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ s koncentracijama (C_{min}) na kraju 2. i 3. dana iznad $0,1 \mu\text{g/ml}$. Medijan vršnih koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosio je približno $1,2 \mu\text{g/ml}$ 1. dana i nastupio je između 5 i 7 sati.

Populacijska farmakokinetička analiza aprepitanta u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) ukazuje na to da spol i rasa nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetiku aprepitanta.

Odnos između koncentracije i učinka lijeka

Ispitivanja pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET) primjenom obilježivača visoko specifičnog za NK_1 receptore u zdravih mladića, pokazala su da prolaz aprepitanta u mozak i vezanje na NK_1 receptore ovisi o dozi i koncentraciji lijeka u plazmi. Predviđa se da će se pri koncentraciji aprepitanta u plazmi postignutoj trodnevnim režimom primjene lijeka EMEND u odraslih on vezati na više od 95% NK_1 receptora u mozgu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Međutim, treba istaknuti da je sistemska izloženost u glodavaca bila slična ili čak niža od terapijske izloženosti u ljudi pri dozi od 125 mg/80 mg. Iako u ovim ispitivanjima nisu zamijećeni štetni učinci na reprodukciju kod razine izloženosti kakva postoji u ljudi, izloženosti u životinja nisu dovoljne za odgovarajuću procjenu rizika u čovjeka.

U ispitivanju toksičnosti na mladunčadi štakora, liječenje aprepitantom od 10. do 63. postnatalnog dana dovelo je do ranijeg otvaranja vagine u ženki kod doza od 250 mg/kg dvaput na dan i do kasnijeg razdvajanja prepucija u mužjaka kod doza od od 10 mg/kg dvaput na dan. Nije bilo margine za klinički važnu izloženost. Nije bilo učinaka povezanih s liječenjem na parenje, plodnost ili embriofetalno preživljenje, kao ni patoloških promjena na reproduktivnim organima. U ispitivanju toksičnosti na mladunčadi pasa liječene od 14. do do 42. postnatalnog dana opažena je smanjena težina testisa i veličine Leydigovih stanica u mužjaka kod doze od 6 mg/kg na dan i povećana težina uterusa, hipertrofija uterusa i cerviksa te edem vaginalnog tkiva u ženki kod doza od 4 mg/kg na dan. Nije bilo margine za klinički važnu izloženost aprepitantu. Za kratkotrajno liječenje sukladno režimu

preporučeni doza, smatra se da ovi nalazi najvjerojatnije nemaju kliničku važnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hidroksipropilceluloza (E 463)
natrijev laurilsulfat
saharoza
laktoza (bezvodna)
željezov oksid, crveni (E 172)
natrijev stearilfumarat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena vrećica: 2 godine

Nakon rekonstitucije: oralna suspenzija može se čuvati na sobnoj temperaturi (ne iznad 30°C) do 3 sata. Također se može čuvati u hladnjaku (između 2°C i 8°C) do 72 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PET/aluminij/LLDPE vrećice.

Kutija za jednokratnu primjenu

Jedna kutija sadrži jednu vrećicu s praškom za oralnu suspenziju, jedan oralni dozator od 1 ml i jedan od 5 ml (polipropilenski, sa silikonskim o-prstenom), jedan poklopac i jednu čašu za miješanje (polipropilensku).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sadržaj jedne vrećice za jednokratnu primjenu suspendira se u 4,6 ml vode, što daje konačnu koncentraciju od 25 mg po ml.

- Za detaljniji opis pripreme i primjene suspenzije, vidjeti uputu o lijeku i upute za pripremu oralne suspenzije za zdravstvene radnike
- Pomoću oralnog dozatora od 5 ml izmjerite 4,6 ml vode, koja se dodaje u čašu za miješanje.
- Istresite cijeli sadržaj vrećice u 4,6 ml vode i promiješajte.
- Nakon miješanja, izmjerite preporučeni volumen (dozu) suspenzije pomoću oralnog dozatora. Odaberite odgovarajući oralni dozator prema dozi. Upotrijebite oralni dozator od 1 ml ako je doza 1 ml ili manja, a ukoliko je doza veća od 1 ml upotrijebite oralni dozator od 5 ml. Primijenite dozu peroralno. Ako se doza ne primijeni odmah nakon mjerenja, napunjeni oralni dozator može se čuvati u hladnjaku (između 2°C i 8°C) do 72 sata prije primjene.
- Prije primjene, oralna suspenzija se može čuvati na sobnoj temperaturi (ne iznad 30°C) do 3 sata.
- Bacite svu preostalu suspenziju i otpadni materijal.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/262/011

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenog 2003.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. rujna 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE – STANDARDNO PAKIRANJE (KUTIJA)

1. NAZIV LIJEKA

EMEND 80 mg tvrde kapsule
aprepitant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg aprepitanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 tvrda kapsula
Pakiranje za dvodnevno liječenje koje sadrži: 2 x 80 mg tvrde kapsule
5 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

EMEND 80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
(PAKIRANJE S 2 TVRDE KAPSULE PO 80 mg)**

UNUTARNJE PAKIRANJE – pakiranje za dvodnevno liječenje

1. NAZIV LIJEKA

EMEND 80 mg tvrde kapsule
aprepitant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 80 mg aprepitanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Pakiranje za dvodnevno liječenje sadrži:
2 x 80 mg tvrdu kapsulu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije o tome kako uzimati EMEND, pročitajte priloženu uputu o lijeku.

KADA i KAKO uzimati EMEND

Liječnik Vam je propisao EMEND, antiemetik, za sprječavanje mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom.

KAKO:

EMEND 80 mg tvrde kapsule uzimaju se samo jedanput na dan 2 dana zaredom.
EMEND kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Nemojte izvaditi sve kapsule odjednom.

Da biste izvadili kapsulu, pritisnite je s ove strane.

Početak liječenja

KADA:

Uzmite jednu EMEND 80 mg kapsulu svakog jutra. Počnite dan nakon kemoterapije.

1. dan

2. dan

EMEND 80 mg kapsula

Budući da mučnina i povraćanje mogu nastupiti u danima nakon kemoterapije, važno je da uzmete EMEND 2 dana zaredom, kako Vam je propisao Vaš liječnik.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/262/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NA BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

EMEND 80 mg tvrde kapsule
aprepitant

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE – STANDARDNO PAKIRANJE (KUTIJA)

1. NAZIV LIJEKA

EMEND 125 mg tvrde kapsule
aprepitant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 125 mg aprepitanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 tvrda kapsula
5 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

EMEND 125 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

TEKST NA BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

EMEND 125 mg tvrde kapsule
aprepitant

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE – TROSTRUKO PAKIRANJE (KUTIJA) – pakiranje za trodnevno liječenje

1. NAZIV LIJEKA

EMEND 125 mg tvrde kapsule
EMEND 80 mg tvrde kapsule
aprepitant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula od 125 mg sadrži 125 mg aprepitanta.
Jedna tvrda kapsula od 80 mg sadrži 80 mg aprepitanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Pakiranje za trodnevno liječenje sadrži:
1 x 125 mg tvrdu kapsulu i
2 x 80 mg tvrdu kapsulu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/262/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

EMEND 125 mg/80 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU
(PAKIRANJE S 1 TVRDOM KAPSULOM OD 125 mg I 2 TVRDE KAPSULE OD 80 mg)**

UNUTARNJE PAKIRANJE – pakiranje za trodnevno liječenje

1. NAZIV LIJEKA

EMEND 125 mg tvrde kapsule
EMEND 80 mg tvrde kapsule
aprepitant

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula od 125 mg sadrži 125 mg aprepitanta.
Jedna tvrda kapsula od 80 mg sadrži 80 mg aprepitanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Pakiranje za trodnevno liječenje sadrži:
1 x 125 mg tvrdu kapsulu i
2 x 80 mg tvrdu kapsulu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za dodatne informacije o tome kako uzimati EMEND, pročitajte priloženu uputu o lijeku.

KADA i KAKO uzimati EMEND

Liječnik Vam je propisao EMEND, antiemetik, za sprječavanje mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom.

KAKO:

EMEND se uzima samo jednom dnevno 3 dana zaredom.
EMEND kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Nemojte izvaditi sve kapsule odjednom.

Da biste izvadili kapsulu, pritisnite je s ove strane.

Početak liječenja

KADA:

Uzmite jednu EMEND 125 mg kapsulu kroz usta 1 sat PRIJE početka kemoterapije.

1. dan

EMEND 125 mg kapsula

KADA:

Uzmite jednu EMEND 80 mg kapsulu svakog jutra sljedeća dva dana.

2. dan

3. dan

EMEND 80 mg kapsula

Budući da mučnina i povraćanje mogu nastupiti u danima nakon kemoterapije, važno je da uzmete EMEND 3 dana zaredom, kako Vam je propisao liječnik.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/262/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA EMEND 125 mg prašak za oralnu suspenziju****1. NAZIV LIJEKA**

EMEND 125 mg prašak za oralnu suspenziju
aprepitant
Za djecu u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 125 mg aprepitanta. Nakon pripreme za primjenu, 1 ml oralne suspenzije sadrži 25 mg aprepitanta.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži saharozu i laktozu. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za oralnu suspenziju.

Jedna vrećica, dva oralna dozatora, jedan poklopac i jedna čaša za miješanje.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/03/262/011

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

EMEND 125 mg prašak za oralnu suspenziju

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Vrećica za EMEND 125 mg prašak za oralnu suspenziju

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

EMEND 125 mg prašak za oralnu suspenziju
aprepitant
Za primjenu kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EMEND 125 mg tvrde kapsule

EMEND 80 mg tvrde kapsule

aprepitant

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke. Ako ste roditelj djeteta koje uzima EMEND, molimo da pažljivo pročitate ove informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod sebe ili djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je EMEND i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ili davati EMEND
3. Kako uzimati EMEND
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EMEND
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EMEND i za što se koristi

EMEND sadrži djelatnu tvar aprepitant i pripada skupini lijekova nazvanih "antagonisti neurokinin 1 (NK₁) receptora". Mozak ima određeno područje koje kontrolira mučninu i povraćanje. EMEND djeluje tako da blokira signale koji odlaze u taj dio mozga, te tako smanjuje mučninu i povraćanje. EMEND kapsule se koriste u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih **kombinaciji s drugim lijekovima** za sprječavanje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (lijekovima za liječenje raka) koja je jaki ili umjereni okidač mučnine i povraćanja (kao što su cisplatin, ciklofosamid, doksorubicin ili epirubicin).

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ili davati EMEND

Nemojte uzimati EMEND

- ako ste Vi ili dijete alergični na aprepitant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- istodobno s lijekovima koji sadrže pimozyd (za liječenje psihičkih bolesti), terfenadin i astemizol (za liječenje peludnih i drugih alergija), cisaprid (za liječenje probavnih problema). Recite liječniku ako Vi ili dijete uzimate ove lijekove jer će morati prilagoditi terapiju prije nego Vi ili dijete počnete uzimati EMEND.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete EMEND ili date ovaj lijek djetetu.

Prije liječenja lijekom EMEND recite liječniku ako Vi ili dijete imate bolest jetre zato što je jetra važna za razgradnju lijeka u tijelu. Liječnik će zbog toga možda morati nadgledati stanje Vaše ili djetetove jetre.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati EMEND 80 mg i 125 mg kapsule djeci mlađoj od 12 godina, zato što kapsule od 80 mg i 125 mg nisu ispitane u ovoj populaciji.

Drugi lijekovi i EMEND

EMEND može utjecati na djelovanje drugih lijekova i u vrijeme i nakon liječenja. Neki se lijekovi ne smiju uzimati s lijekom EMEND (npr. pimizid, terfenadin, astemizol i cisaprid), ili je potrebno prilagoditi njihovu dozu (vidjeti i dio "Nemojte uzimati EMEND").

Učinak lijeka EMEND ili drugih lijekova može se promijeniti ako Vi ili dijete uzimate EMEND zajedno s drugim lijekovima, uključujući sljedeće lijekove. Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- sredstva za kontrolu začeća, uključujući kontracepcijske tablete, hormonske flastere za kožu, implantate i neke intrauterine uloške koji oslobađaju hormone, mogu slabije djelovati kad se uzimaju zajedno s lijekom EMEND. Treba koristiti zamjenske ili dodatne nehormonske metode kontracepcije za vrijeme i do 2 mjeseca nakon primjene lijeka EMEND,
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus (imunosupresivi),
- alfentanil, fentanil (za liječenje boli),
- kinidin (za liječenje nepravilnih otkucaja srca),
- irinotekan, etopozid, vinorelbin, ifosfamid (lijekovi za liječenje raka),
- lijekove koji sadrže derivate ergot alkaloida poput ergotamina i diergotamina (za liječenje migrene),
- varfarin, acenokumarol (razrijeđivači krvi; možda će biti potrebne krvne pretrage),
- rifampicin, klaritromicin, telitromicin (antibiotici za liječenje infekcija),
- fenitoin (lijek za liječenje epileptičkih napadaja),
- karbamazepin (za liječenje depresije i epilepsije),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (lijekovi za smirenje ili spavanje),
- gospinu travu (biljni lijek za liječenje depresije),
- inhibitore proteaze (za liječenje HIV infekcije),
- ketokonazol, izuzev šampona (primjenjuje se za liječenje Cushingovog sindroma – kad se u tijelu stvara previše kortizola),
- itrakonazol, vorikonazol, posakonazol (za liječenje gljivičnih infekcija),
- nefazodon (za liječenje depresije),
- kortikosteroide (poput deksametazona i metilprednizolona),
- lijekove protiv tjeskobe (poput alprazolama),
- tolbutamid (lijek za liječenje šećerne bolesti).

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako Vi ili dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako je to neophodno. Ako ste Vi ili dijete trudni ili dojite, ako biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Za informacije o kontracepciji vidjeti "Drugi lijekovi i EMEND".

Nije poznato izlučuje li se EMEND u majčino mlijeko; stoga se ne preporučuje dojiti tijekom liječenja ovim lijekom. Važno je da prije uzimanja ovog lijeka obavijestite liječnika ako Vi ili dijete dojite ili namjeravate dojiti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Treba imati na umu da EMEND u nekih ljudi izaziva omaglicu i pospanost. Ako Vi ili dijete osjetite omaglicu ili pospanost nakon uzimanja ovog lijeka, izbjegavajte upravljanje vozilima, vožnju bicikla ili rad sa strojevima ili alatima (vidjeti "Moguće nuspojave").

EMEND sadrži saharozu

EMEND kapsule sadrže saharozu. Ako Vam je liječnik rekao da Vi ili dijete ne podnosite neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije uzimanja ovog lijeka.

EMEND sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati EMEND

Uvijek uzmite ovaj lijek ili dajte ovaj lijek djetetu točno onako kako su Vam rekli liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni. Uvijek uzmite EMEND zajedno s drugim lijekovima kako biste spriječili mučninu i povraćanje. Nakon liječenja lijekom EMEND, liječnik može preporučiti Vama ili djetetu da nastavite uzimati druge lijekove uključujući kortikosteroide (kao što je deksametazon) i „antagoniste 5-HT₃“ (kao što je ondanzetron) za sprječavanje mučnine i povraćanja. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Preporučena peroralna doza lijeka EMEND je:

1. dan:

- jedna kapsula od 125 mg 1 sat prije početka kemoterapije

i

2. i 3. dan:

- jedna kapsula od 80 mg svakog dana
- Ako se ne daje kemoterapija, uzmite EMEND ujutro.
- Ako se daje kemoterapija, uzmite EMEND 1 sat prije početka kemoterapije.

EMEND se može uzimati sa ili bez hrane.

Kapsulu treba progutati cijelu uz nešto tekućine.

Ako uzmete više lijeka EMEND nego što ste trebali

Nemojte uzeti više kapsula nego što je preporučio liječnik. Ako ste Vi ili dijete uzeli previše kapsula, odmah se javite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti EMEND

Ako ste Vi ili dijete propustili uzeti dozu lijeka, obratite se za savjet svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati EMEND i odmah posjetite liječnika ako kod sebe ili djeteta primjetite bilo koju od sljedećih nuspojava, koje bi mogle biti ozbiljne, i za koje ćete Vi li dijete možda trebati hitnu medicinsku pomoć:

- Koprivnjača, osip, svrbež, otežano disanje ili gutanje (učestalost nije poznata, ne može se procijeniti iz dostupnih podataka); ovo su znakovi alergijske reakcije.

Ostale prijavljene nuspojave navedene su niže.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) su:

- zatvor, probavne tegobe,

- glavobolja,
- umor,
- gubitak teka,
- štućanje,
- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) su:

- omaglica, pospanost
- akne, svrbež,
- tjeskoba,
- podrigivanje, mučnina, povraćanje, žgaravica, bol u trbuhu, suha usta, vjetrovi,
- učestalo bolno mokrenje ili mokrenje uz osjećaj pečenja,
- slabost, opće loše osjećanje,
- navale vrućine/crvenilo lica ili kože,
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca,
- vrućica s povećanim rizikom od infekcije, smanjenje broja crvenih krvnih stanica.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba) su:

- poteškoće pri razmišljanju, nedostatak energije, promijenjeni osjet okusa,
- osjetljivost kože na sunce, prekomjerno znojenje, masna koža, ranice na koži, osip koji svrbi, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza (rijetka teška kožna reakcija),
- euforija (osjećaj ekstremne sreće), dezorijentiranost,
- bakterijska infekcija, gljivična infekcija,
- teški zatvor, vrijed na želucu, upala tankog i debelog crijeva, ranice u ustima, nadutost
- učestalo mokrenje, mokrenje više nego uobičajeno, prisutnost glukoze ili krvi u mokraći,
- nelagoda u prsima, oticanje, promjene u načinu hoda,
- kašalj, slijevanje sluzi u grlo, iritacija grla, kihanje, upala grla,
- svrbež i iscjedak iz oka,
- zujanje u ušima,
- grčevi u mišićima, slabost mišića,
- pretjerana žeđ,
- usporeni otkucaji srca, bolest srca i krvnih žila,
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica, snižene vrijednosti natrija u krvi, gubitak tjelesne težine.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod sebe ili djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati EMEND

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nemojte vaditi kapsulu iz blistera dok niste spremni progutati je.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EMEND sadrži

- Djelatna tvar je aprepitant. Jedna kapsula od 125 mg sadrži 125 mg aprepitanta. Jedna kapsula od 80 mg sadrži 80 mg aprepitanta.
- Drugi sastojci su saharoza, mikrokristalična celuloza (E 460), hidroksipropilceluloza (E 463), natrijev laurilsulfat, želatina, titanijev dioksid (E 171), šelak, kalijev hidroksid, crni željezov oksid (E 172), kapsula od 125 mg također sadrži crveni željezov oksid (E 172) i žuti željezov oksid (E 172).

Kako EMEND izgleda i sadržaj pakiranja

EMEND 125 mg tvrda kapsula je neprozirna, s bijelim tijelom i ružičastom kapicom te poprečno otisnutim crnim oznakama "462" i "125 mg" na tijelu kapsule.

EMEND 80 mg tvrda kapsula je neprozirna, s bijelim tijelom i bijelom kapicom te poprečno otisnutim crnim oznakama "461" i "80 mg" na tijelu kapsule.

EMEND 125 mg i 80 mg tvrde kapsule dostupne su u sljedećim veličinama pakiranja:

- aluminijski blister s jednom kapsulom od 80 mg
- pakiranje za dvodnevno liječenje koje sadrži dvije kapsule od 80 mg
- 5 aluminijskih blistera sa po jednom kapsulom od 80 mg
- aluminijski blister s jednom kapsulom od 125 mg
- 5 aluminijskih blistera sa po jednom kapsulom od 125 mg
- pakiranje za trodnevno liječenje koje sadrži jednu kapsulu od 125 mg i dvije kapsule od 80 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EMEND 125 mg prašak za oralnu suspenziju aprepitant

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke. Ova je uputa napisana za roditelja ili njegovatelja koji će davati ovaj lijek djetetu - molimo da pažljivo pročitate ove informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki.
- Ako u djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je EMEND i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete davati EMEND
3. Kako davati EMEND
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EMEND
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EMEND i za što se koristi

EMEND sadrži djelatnu tvar „aprepitant“, koja pripada skupini lijekova nazvanih "antagonisti neurokinin 1 (NK₁) receptora".

Mozak ima određeno područje koje kontrolira mučninu i povraćanje. EMEND djeluje tako da blokira signale koji odlaze u taj dio mozga, te tako smanjuje mučninu i povraćanje.

Prašak za oralnu suspenziju primjenjuje se u djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina **u kombinaciji s drugim lijekovima** za sprječavanje mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (liječenjem raka) koja je jaki ili umjereni okidač mučnine i povraćanja (na primjer, cisplatin, ciklofosfamid, doksorubicin ili epirubicin).

2. Što morate znati prije nego počnete davati EMEND

Nemojte davati EMEND

- ako je dijete alergično na aprepitant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako djeteta prima lijekove koji sadrže „pimozid“ (za liječenje psihičkih bolesti)
- ako djeteta prima „terfenadin“ ili „astemizol“ (za liječenje peludnih i drugih alergija)
- ako djeteta prima „cisaprid“ (za liječenje probavnih tegoba).

Ako se nešto od navedenog odnosi na dijete, nemojte mu davati ovaj lijek i ako dijete uzima neki od gore navedenih lijekova, obavijestite o tome djetetovog liječnika zato što će djetetu trebati promijeniti liječenje prije nego počne primati ovaj lijek. Ako niste sigurni, prije davanja ovog lijeka obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego djetetu date ovaj lijek.

Tegobe s jetrom

Prije početka liječenja lijekom EMEND recite liječniku ukoliko dijete ima tegobe s jetrom, zato što je jetra važna za razgradnju lijeka u tijelu. Liječnik će zbog toga možda morati tijekom liječenja provjeravati u kakvom je stanju djetetova jetra.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati EMEND prašak za oralnu suspenziju djeci mlađoj od 6 mjeseci ili čija je tjelesna težina manja od 6 kg niti u adolescenata u dobi između 12 i 18 godina zato što prašak za oralnu suspenziju nije ispitan u toj populaciji.

Drugi lijekovi i EMEND

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako dijete prima, nedavno je primalo ili bi moglo primati bilo koje druge lijekove, zato što EMEND može utjecati na djelovanje drugih lijekova tijekom i nakon liječenja lijekom EMEND. Također, neki drugi lijekovi mogu utjecati na djelovanje ovog lijeka.

Nemojte davati EMEND i recite liječniku ili ljekarniku ako dijete prima bilo koji od sljedećih lijekova (pogledajte također dio „Nemojte davati EMEND“), zato što će djetetu trebati promijeniti liječenje prije nego počne primati EMEND:

- pimozid - za liječenje psihičkih bolesti,
- terfenadin i astemizol – za liječenje peludne groznice i drugih alergija,
- cisaprid – za liječenje probavnih problema.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na dijete, nemojte mu dati ovaj lijek i obavijestite liječnika ili ljekarnika.

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako dijete prima bilo koji od sljedećih lijekova:

- lijekove koji utječu na imunološki sustav – kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus,
- alfentanil, fentanil - za liječenje boli,
- kinidin - za liječenje nepravilnih otkucaja srca,
- lijekove za liječenje raka – kao što su irinotekan, etopozid, vinorelbin, ifosfamid,
- lijekove koji sadrže derivate ergot alkaloida – kao što su ergotamin i diergotamin - za liječenje migrene,
- lijekove za razrjeđivanje krvi – kao što su varfarin, acenokumarol. Možda će Vašem djetetu biti potrebne krvne pretrage tijekom liječenja lijekom EMEND,
- antibiotike za liječenje infekcija – kao što su rifampicin, klaritromicin, telitromicin,
- fenitoin - za liječenje epileptičkih napadaja,
- karbamazepin - za liječenje depresije i epilepsije,
- midazolam, triazolam, fenobarbital - za smirenje ili spavanje,
- gospinu travu - biljni lijek za liječenje depresije,
- inhibitore proteaze - za liječenje HIV infekcije,
- ketokonazol, izuzev šampona (primjenjuje se za liječenje Cushingovog sindroma – kad se u tijelu stvara previše kortizola),
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija kao što su itrakonazol, vorikonazol, posakonazol,
- nefazodon - za liječenje depresije,
- kortikosteroide – kao što su deksametazon i metilprednizolon,
- lijekove protiv tjeskobe kao što je alprazolam,
- tolbutamid - za liječenje šećerne bolesti,
- sredstva za kontrolu začeca, uključujući kontracepcijske tablete, hormonske flastere za kožu, implantate i neke intrauterine uloške koji oslobađaju hormone. Ta sredstva mogu slabije djelovati kad se uzimaju zajedno s ovim lijekom. Treba koristiti zamjenske ili dodatne nehormonske metode kontracepcije za vrijeme i do 2 mjeseca nakon završetka liječenja.

Ako nešto od navedenog vrijedi za dijete (ili niste sigurni), obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru prije davanja ovog lijeka.

Trudnoća i dojenje

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati u trudnoći i tijekom dojenja, osim ako je to neophodno.

Za informacije u vezi s trudnoćom, dojenjem i kontracepcijom, obratite se liječniku za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Treba imati na umu da neke osobe mogu osjetiti omaglicu i pospanost nakon uzimanja lijeka EMEND. Ako dijete osjeća omaglicu ili pospanost, ne smije voziti bicikl niti rukovati nikakvim alatima ili strojevima.

EMEND sadrži saharozu i laktozu

Prašak za oralnu suspenziju sadrži saharozu i laktozu. Ako Vam je liječnik rekao da dijete ne podnosi neke šećere, savjetujte se s liječnikom prije nego što djetetu date ovaj lijek.

EMEND sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako davati EMEND

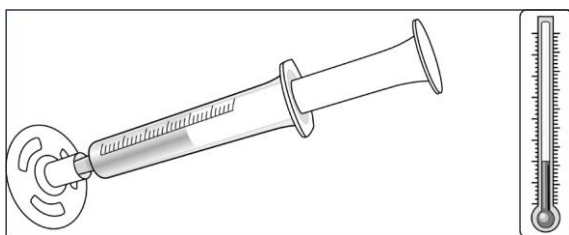
Zdravstveni radnici: Pogledajte upute za pripremu oralne suspenzije za zdravstvene radnike na kraju ove upute o lijeku. Tamo ćete saznati kako pripremiti dozu EMEND oralne suspenzije.

Roditelji i skrbnici: Uvijek djetetu dajte ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s djetetovim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

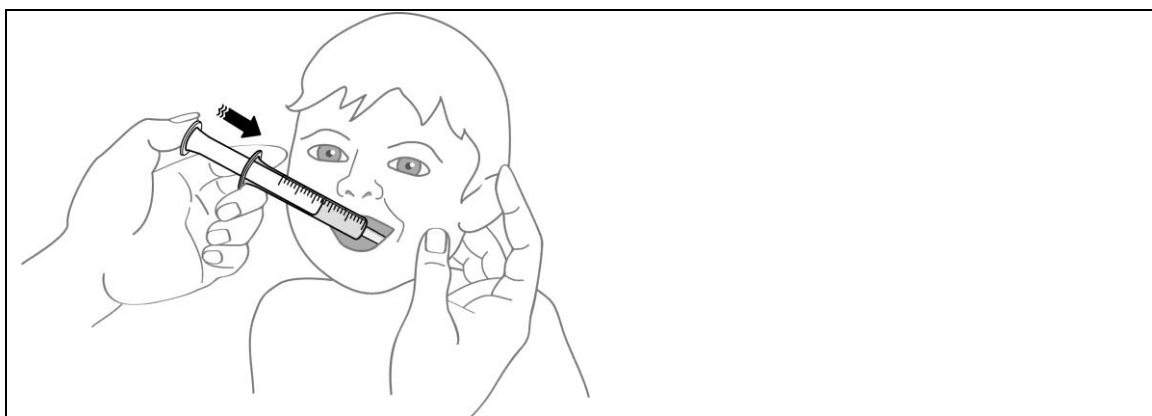
Jako je važno davati ovaj lijek točno prema sljedećim uputama.

Za svaku dozu lijeka EMEND dobiti ćete napunjeni oralni dozator koji sadrži propisanu dozu za dijete.

Do davanja lijeka djetetu, oralni dozator čuvajte u hladnjaku (između 2°C i 8°C).



Primijenite ovaj lijek u roku od 2 dana nakon što od zdravstvenog radnika dobijete ovaj lijek. Prije primjene lijek možete čuvati na sobnoj temperaturi (ne iznad 30°C) do 3 sata.



Boja lijeka u oralnom dozatoru može varirati u nekoliko nijansi ružičaste (svijetloružičasta do tamnoružičasta). Ovo je normalno i lijek se smije koristiti.

- Uklonite poklopac s oralnog dozatora.
- Postavite vršak oralnog dozatora u usta djeteta uz unutarnju stranu desnog ili lijevog obraza.

- Polako pritisnite klip do kraja kako biste dali sav lijek koji je sadržan u oralnom dozatoru.

Ako dijete nije moglo uzeti cijelu dozu, obratite se djetetovom liječniku.

Kada završite, nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Koliko dati

- Liječnik će izračunati pravu dozu praška za oralnu suspenziju na temelju tjelesne težine djeteta.
- Nemojte promijeniti dozu ili prekinuti liječenje a da prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom.

Kada dati

1. dan:

- Lijek dajte jedan sat prije početka kemoterapije.

2. i 3. dan:

- Ako dijete ne prima kemoterapiju – dajte mu lijek ujutro.
- Ako dijete prima kemoterapiju – dajte mu lijek jedan sat prije početka kemoterapije.

EMEND se može davati s hranom ili bez nje.

Uvijek dajte ovaj lijek zajedno s drugim lijekovima kako biste spriječili mučninu i povraćanje. Nakon liječenja lijekom EMEND, liječnik može preporučiti djetetu da nastavi uzimati druge lijekove za sprječavanje mučnine i povraćanja, koji mogu uključivati:

- kortikosteroid – kao što je deksametazon i
- „5-HT₃ antagonist“ – kao što je ondansetron.

Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ako date više lijeka EMEND nego što ste trebali

Nemojte dati djetetu više lijeka nego što je preporučio liječnik. Ako date djetetu više lijeka nego što ste trebali, odmah se javite liječniku.

Ako ste zaboravili dati EMEND

Ako dijete propusti dozu ovog lijeka, obratite se liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Prestanite davati ovaj lijek i odmah posjetite liječnika ako Vi ili dijete primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava – dijete bi moglo trebati hitnu medicinsku pomoć:

- alergijska reakcija – znakovi mogu uključivati koprivnjaču, osip, svrbež, otežano disanje ili gutanje (nije poznato koliko se često ovo događa).

Ako primijetite bilo koju od gore navedenih ozbiljnih nuspojava, prestanite davati ovaj lijek i odmah posjetite liječnika.

Ostale nuspojave

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako Vi ili dijete primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- zatvor ili probavne tegobe,

- glavobolja,
- osjećaj umora,
- gubitak teka,
- štucaje,
- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi (vidljivo na krvnim pretragama).

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- osjećaj omaglice ili pospanosti,
- akne, osip,
- osjećaj tjeskobe,
- podrigivanje, mučnina, povraćanje, žgaravica, bol u trbuhu, suha usta, vjetrovi,
- bol ili žarenje kod mokrenja,
- osjećaj slabosti, opće loše osjećanje,
- navale vrućine/crvenilo lica ili kože,
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca,
- vrućica s povećanim rizikom od infekcije, nizak broj crvenih krvnih stanica (pokaže se na krvnim pretragama).

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- poteškoće pri razmišljanju, nedostatak energije, promijenjeni osjet okusa,
- osjetljivost kože na sunce, prekomjerno znojenje, masna koža, ranice na koži, osip koji svrbi, Stevens-Johnsonov sindrom ili toksična epidermalna nekroliza (rijetke teške kožne reakcije),
- euforija (osjećaj ekstremne sreće), osjećaj smetenosti,
- bakterijska infekcija, gljivična infekcija,
- teški zatvor, vrijed na želucu, upala tankog i debelog crijeva, ranice u ustima, nadutost,
- učestalo mokrenje, mokrenje više nego uobičajeno, prisutnost glukoze ili krvi u mokraći,
- nelagoda u prsima, oticanje, promjene u načinu hoda,
- kašalj, slijevanje sluzi u grlo, nadraženost grla, kihanje, upala grla,
- svrbež i iscjedak iz oka,
- zujanje u ušima,
- grčevi u mišićima, slabost mišića,
- osjećaj jake žeđi,
- usporeni otkucaji srca, bolest srca i krvnih žila,
- nizak broj bijelih krvnih stanica, snižene vrijednosti natrija u krvi, gubitak tjelesne težine.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod djeteta, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati EMEND

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Prije pripreme za primjenu:

EMEND će u pravilu čuvati zdravstveni radnici. Informacije o čuvanju, u slučaju da vam zatrebaju, su sljedeće:

Ovaj lijek se ne smije dati djetetu nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nakon pripreme za primjenu:

Oralna suspenzija se prije primjene može čuvati na sobnoj temperaturi (ne iznad 30°C) do 3 sata. Također se može čuvati u hladnjaku (između 2°C i 8°C) do 72 sata.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EMEND sadrži

- Djelatna tvar je aprepitant. Jedna vrećica sadrži 125 mg aprepitanta. Nakon pripreme za primjenu, 1 ml oralne suspenzije sadrži 25 mg aprepitanta.
- Drugi sastojci su hidropsipropilceluloza (E463), natrijev laurilsulfat, saharoza i laktoza (pogledajte dio 2 „EMEND sadrži saharozu i laktozu“), crveni željezov oksid (E172) i natrijev stearilfumarat.

Kako EMEND izgleda i sadržaj pakiranja

Pražak za oralnu suspenziju je ružičasti do svijetloružičasti prašak u vrećici za jednokratnu primjenu.

Kutija za jednokratnu primjenu

Pakiranje od jedne kutije sadrži jednu vrećicu, jedan oralni dozator od 1 ml i jedan od 5 ml (polipropilen sa silikonskim o-prstenom), jedan poklopac i jednu čašu za miješanje (polipropilen).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

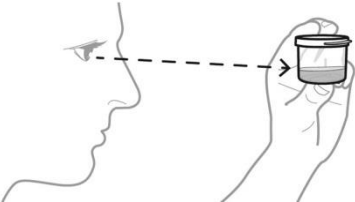
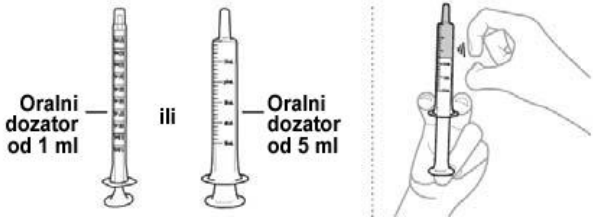
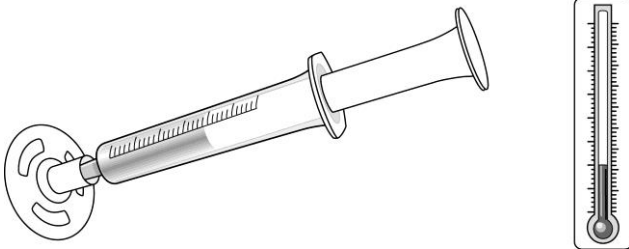
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za zdravstvene radnike za pripremu oralne suspenzije

<p>Jedno pakiranje lijeka EMEND sadrži vrećicu s praškom za oralnu suspenziju, oralni dozator od 1 ml i 5 ml, jedan poklopac i jednu čašu za miješanje.</p>	<p>Čaša za miješanje Oralni dozator od 5 ml Oralni dozator od 1 ml Vrećica lijeka EMEND Uputa o lijeku Poklopac</p>
<p>1. Napunite čašu za miješanje vodom za piće sobne temperature.</p>	
<p>2. Napunite oralni dozator od 5 ml s 4,6 ml vode iz čaše za miješanje. Pazite da u oralnom dozatoru nema zraka (ako je prisutan, uklonite ga).</p>	
<p>3. Izlijte svu preostalu vodu iz čaše za miješanje.</p>	
<p>4. Vratite 4,6 ml vode iz oralnog dozatora natrag u čašu za miješanje.</p>	
<p>5. Jedna vrećica lijeka EMEND za oralnu suspenziju sadrži 125 mg aprepitanta koji je potrebno suspendirati u 4,6 ml vode što daje konačnu koncentraciju od 25 mg/ml. Prije nego što otvorite vrećicu lijeka EMEND prašak za oralnu suspenziju, držite je uspravno i protresite kako bi sav sadržaj vrećice pao na dno.</p> <p>6. Istresite sav sadržaj vrećice u čašu za miješanje koja sadrži 4,6 ml vode i zatvorite čašu poklopcem.</p>	
<p>7. Promiješajte EMEND suspenziju polaganim kružnim pokretima 20 puta, potom pažljivo preokrenite čašu za miješanje 5 puta. Kako biste spriječili stvaranje pjene nemojte mućkati sadržaj čaše za miješanje. Mješavina treba biti mutno ružičasta do svijetloružičasta.</p>	

<p>8. Provjerite izgled EMEND mješavine zbog grudica i pjene:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ako primijetite grudice, ponovite korak br.7 sve dok ih više ne bude. - Ako primijetite pjenu, pričekajte da pjena nestane prije nego što krenete na korak br.9. 			
<p>9. Napunite oralni dozator propisanom dozom iz čaše za miješanje u skladu s tablicom niže.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Odaberite odgovarajući oralni dozator prema dozi: <ul style="list-style-type: none"> - Upotrijebite oralni dozaor od 1 ml ukoliko je doza 1 ml ili manja. - Upotrijebite oralni dozator od 5 ml ukoliko je doza veća od 1 ml. - Uobičajeno je da u čaši za miješanje ostane malo lijeka. <p>Pazite da u oralnom dozatoru nema zraka (ako je prisutan, uklonite ga).</p> <p>Provjerite sadrži li oralni dozator propisanu dozu.</p>			
	1. dan	2. dan	3. dan
<p>EMEND oralna suspenzija 25 mg/ml</p>	<p>3 mg/kg peroralno Maksimalna doza 125 mg</p>	<p>2 mg/kg peroralno Maksimalna doza 80 mg</p>	<p>2 mg/kg peroralno Maksimalna doza 80 mg</p>
<p>10. Zatvorite oralni dozator poklopcem tako da škljocne na mjesto.</p> <p>11. Ukoliko doza neće biti primijenjena odmah nakon mjerenja, čuvajte napunjeni(e) oralni(e) dozator(e) u hladnjaku između 2°C i 8°C do 72 sata prije primjene. Prilikom izdavanja doze(a) skrbniku, uputite ih da čuvaju oralni(e) dozator(e) u hladnjaku do primjene doze.</p> <p>12. Prije primjene oralna suspenzija može se čuvati na sobnoj temperaturi (ne iznad 30°C) do 3 sata.</p>			
<p>Bacite svu preostalu suspenziju i otpadni materijal. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti sukladno lokalnim propisima.</p>			