

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EMEND 125 mg kapsułki twarde

EMEND 80 mg kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka 125 mg zawiera 125 mg aprepitantu. Każda kapsułka 80 mg zawiera 80 mg aprepitantu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 125 mg sacharozy (w kapsułce 125 mg).

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 80 mg sacharozy (w kapsułce 80 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Kapsułka 125 mg jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „462” i „125 mg” oraz z różowego wieczka. Kapsułka 80 mg jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „461” i „80 mg” oraz z białego wieczka.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią o wysokim i umiarkowanym ryzyku wymiotów u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

EMEND 125 mg/80 mg stosuje się w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.2).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### Dorośli

EMEND należy przyjmować przez 3 dni w skojarzeniu z kortykosteroidem i antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>. Zalecana dawka wynosi 125 mg, raz na dobę, podana doustnie na godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii w 1. dniu oraz dawka 80 mg, raz na dobę, podana doustnie rano w 2. i 3. dniu.

Zalecane są następujące schematy leczenia u dorosłych w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z ryzykiem wymiotów w chemioterapii przeciwnowotworowej:

*Schemat leczenia w chemioterapii przeciwnowotworowej o wysokim ryzyku wymiotów*

	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.
EMEND	125 mg doustnie	80 mg doustnie	80 mg doustnie	brak
Deksametazon	12 mg doustnie	8 mg doustnie	8 mg doustnie	8 mg doustnie
Antagonista receptora 5-HT <sub>3</sub>	Standardowa dawka antagonisty receptora 5-HT <sub>3</sub> . Patrz materiały informacyjne dotyczące właściwego dawkowania wybranego antagonisty receptora 5-HT <sub>3</sub>	brak	brak	brak

Pierwszego dnia, 30 minut przed chemioterapią oraz rano od 2. do 4. dnia należy podać **deksametazon**. Dawka deksametazonu uwzględnia interakcje pomiędzy substancjami czynnymi.

*Schemat leczenia w chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym ryzyku wymiotów*

	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.
EMEND	125 mg doustnie	80 mg doustnie	80 mg doustnie
Deksametazon	12 mg doustnie	brak	brak
Antagonista receptora 5-HT <sub>3</sub>	Standardowa dawka antagonisty receptora 5-HT <sub>3</sub> . Patrz materiały informacyjne dotyczące właściwego dawkowania wybranego antagonisty receptora 5-HT <sub>3</sub>	brak	brak

Pierwszego dnia, 30 minut przed chemioterapią należy podać **deksametazon**. Dawka deksametazonu uwzględnia interakcje pomiędzy substancjami czynnymi.

*Dzieci i młodzież*

*Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)*

EMEND należy przyjmować przez 3 dni w skojarzeniu z antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>. Zalecana dawka produktu leczniczego EMEND w postaci kapsułek wynosi 125 mg doustnie w 1. dniu oraz 80 mg doustnie w 2. i 3. dniu. EMEND przyjmuje się doustnie 1 godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii w 1., 2. i 3. dniu. Jeśli w 2. i 3. dniu nie jest podawana chemioterapia, produkt leczniczy EMEND podaje się rano. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) danego antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> w celu uzyskania informacji na temat dawkowania. Jeśli w skojarzeniu podawany jest kortykosteroid, taki jak deksametazon, dawka kortykosteroidu powinna stanowić 50% zwykle stosowanej dawki (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w postaci kapsułek 80 mg oraz 125 mg u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne. Należy zapoznać się z ChPL proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w celu uzyskania informacji dotyczących dawkowania u niemowląt, małych dzieci i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat.

*Dane ogólne*

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego EMEND podczas stosowania w skojarzeniu z innymi kortykosteroidami i antagonistami receptora 5-HT<sub>3</sub>. Dodatkowe informacje dotyczące stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami znajdują się w punkcie 4.5. Należy zapoznać się z ChPL stosowanych jednocześnie produktów leczniczych z grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

##### *Płeć*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u poddawanych hemodializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania aprepitantu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Sposób podawania

Kapsułkę twardą należy połykać w całości.

EMEND można przyjmować niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego EMEND u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### Interakcje związane z CYP3A4

EMEND należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne substancje czynne metabolizowane głównie przez CYP3A4 oraz o wąskim indeksie terapeutycznym, takie jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanyl, pochodne alkaloidów sporyszu, fentanyl oraz chinidyna (patrz punkt 4.5). Ponadto należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego EMEND w skojarzeniu z irynotekaniem, ponieważ skojarzenie może prowadzić do nasilenia działania toksycznego.

#### Jednoczesne stosowanie z warfaryną (substrat CYP2C9)

U pacjentów przyjmujących długotrwale warfarynę należy ściśle monitorować wartość znormalizowanego współczynnika protrombinowego (INR, ang. *International Normalised Ratio*) w okresie leczenia produktem leczniczym EMEND i przez 14 dni po każdorazowej 3-dniowej terapii produktem leczniczym EMEND (patrz punkt 4.5).

#### Jednoczesne stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu produktu leczniczego EMEND może dojść do zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W trakcie leczenia produktem leczniczym EMEND oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego EMEND należy stosować alternatywne niehormonalne dodatkowe metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy EMEND w postaci kapsułek zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Aprepitant (125 mg/80 mg) jest substratem, umiarkowanym inhibitorem oraz induktorem CYP3A4. Aprepitant jest także induktorem CYP2C9. Podczas leczenia produktem leczniczym EMEND następuje zahamowanie aktywności CYP3A4. Po zakończeniu leczenia, EMEND powoduje przemijające, łagodne pobudzenie aktywności CYP2C9, CYP3A4 oraz procesu glukuronidacji. Wydaje się, że aprepitant nie wchodzi w interakcje z białkiem transportującym P-glikoproteiną, ponieważ nie stwierdzono interakcji aprepitantu z digoksyną.

### Wpływ aprepitantu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

#### *Inhibicja CYP3A4*

Jako umiarkowany inhibitor CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) może zwiększać w osoczu stężenia jednocześnie stosowanych substancji czynnych metabolizowanych przez CYP3A4. Całkowite stężenie doustnie podawanych substratów CYP3A4 może zwiększyć się nawet około 3-krotnie podczas 3-dniowego leczenia produktem leczniczym EMEND; spodziewany jest mniejszy wpływ aprepitantu na stężenia podawanych dożylnie substratów CYP3A4. Produktu leczniczego EMEND nie wolno stosować jednocześnie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.3). Hamowanie CYP3A4 przez aprepitant może spowodować zwiększenie stężenia wymienionych substancji czynnych w osoczu, co może powodować poważne lub zagrażające życiu reakcje. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu produktu leczniczego EMEND i doustnych substancji czynnych metabolizowanych głównie przez CYP3A4 oraz o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanyl, diergotamina, ergotamina, fentanyl oraz chinidyna (patrz punkt 4.4).

#### *Kortykosteroidy*

Deksametazon: Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego EMEND w schemacie 125 mg/80 mg, zwykle stosowaną, podawaną doustnie dawkę deksametazonu należy zmniejszyć o około 50%. Dawkę deksametazonu, podawaną w badaniach klinicznych dotyczących chemioterapii wywołującej nudności i wymioty (CINV, ang. *chemotherapy induced nausea and vomiting*), wybrano z uwzględnieniem jego interakcji z substancjami czynnymi (patrz punkt 4.2). EMEND podawany zgodnie ze schematem w dawce 125 mg w skojarzeniu z 20 mg deksametazonu doustnie w 1. dniu oraz podawany w dawce 80 mg na dobę, w skojarzeniu z 8 mg deksametazonu doustnie w dniach od 2. do 5., zwiększał AUC deksametazonu, który jest substratem CYP3A4, 2,2-krotnie w 1. i 5. dniu.

Metyloprednizolon: Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego EMEND w schemacie 125 mg/80 mg, zwykle stosowaną, podawaną dożylnie dawkę metyloprednizolonu, należy zmniejszyć o około 25%, a zwykle stosowaną, podawaną doustnie dawkę metyloprednizolonu należy zmniejszyć o około 50%. EMEND podawany zgodnie ze schematem w dawce 125 mg, w skojarzeniu ze 125 mg metyloprednizolonu dożylnie w 1. dniu oraz podawany w dawce 80 mg na dobę, w skojarzeniu z 40 mg metyloprednizolonu doustnie w 2. i 3. dniu, zwiększał AUC metyloprednizolonu, który jest substratem CYP3A4, 1,3-krotnie w 1. dniu i 2,5-krotnie w 3. dniu.

Podczas długotrwałego stosowania metyloprednizolonu AUC tego leku może zmniejszyć się w późniejszym okresie, w ciągu 2 tygodni po przyjęciu pierwszej dawki produktu leczniczego EMEND, ze względu na indukcję CYP3A4 przez EMEND. Można się spodziewać, że działanie to będzie silniejsze podczas stosowania metyloprednizolonu doustnie.

### *Chemioterapeutyki*

W badaniach farmakokinetycznych EMEND podawany w schemacie, w 1. dniu w dawce 125 mg, a w 2. i 3. dniu w dawce 80 mg na dobę, nie wpływał na farmakokinetykę docetakselu podawanego dożylnie w 1. dniu lub winorelbiny podawanej dożylnie w 1. lub 8. dniu. Ponieważ wpływ produktu leczniczego EMEND na farmakokinetykę substratów CYP3A4 podawanych doustnie jest większy niż wpływ produktu leczniczego EMEND na farmakokinetykę substratów CYP3A4 podawanych dożylnie, nie można wykluczyć interakcji z podawanymi doustnie chemioterapeutykami, metabolizowanymi głównie lub częściowo przez CYP3A4 (np. etopozyd, winorelbina). Należy zachować ostrożność i dodatkowo monitorować pacjentów otrzymujących produkty lecznicze metabolizowane głównie lub częściowo przez enzym CYP3A4 (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano występowanie objawów neurotoksyczności, mogących być działaniem niepożądanym ifosfamid, podczas jednoczesnego stosowania aprepitantu i ifosfamid.

### *Immunosupresanty*

Podczas leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (CINV, ang. *chemotherapy induced nausea and vomiting*) w schemacie 3-dniowym może dojść do przejściowego umiarkowanego zwiększenia, po którym następuje łagodny spadek ekspozycji na immunosupresanty metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporynę, takrolimus, ewerolimus i sirolimus). Biorąc pod uwagę krótki czas trwania 3-dniowego schematu i zależne od czasu ograniczone zmiany w ekspozycji, nie zaleca się zmniejszenia dawki immunosupresantów podczas 3 dni ich jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym EMEND.

### *Midazolam*

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego EMEND (125 mg/80 mg) i midazolamu lub innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 (alprazolam, triazolam), należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia benzodiazepiny w osoczu.

EMEND zwiększał AUC midazolamu, wrażliwego substratu CYP3A4, 2,3-krotnie w 1. dniu oraz 3,3-krotnie w 5. dniu po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki doustnej 2 mg midazolamu w 1. i 5. dniu leczenia produktem leczniczym EMEND w dawce 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w dniach od 2. do 5.

W innym badaniu, w którym midazolam podawano dożylnie, EMEND stosowano w dawce 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu. Midazolam podawano dożylnie w dawce 2 mg przed rozpoczęciem 3-dniowego schematu leczenia produktem leczniczym EMEND oraz w 4., 8. i 15. dniu. EMEND zwiększył AUC midazolamu o 25% w 4. dniu oraz zmniejszył AUC midazolamu o 19% w 8. dniu oraz o 4% w 15. dniu. Tych efektów nie uznano za klinicznie ważne.

W trzecim badaniu, w którym midazolam podawano dożylnie i doustnie, EMEND stosowano w dawce 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu, razem z ondansetronem w dawce 32 mg w 1. dniu, deksametazonem w dawce 12 mg w 1. dniu oraz 8 mg w dniach od 2. do 4. Połączenie to (tj. EMEND, ondansetron i deksametazon) zmniejszyło wartość AUC midazolamu podanego doustnie o 16% w 6. dniu, o 9% w 8. dniu, o 7% w 15. dniu oraz o 17% w 22. dniu. Tych efektów nie uznano za klinicznie ważne.

Zakończono dodatkowe badanie dotyczące dożylnego podawania midazolamu i produktu leczniczego EMEND. Podawano dożylnie 2 mg midazolamu 1 godzinę po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego EMEND. AUC midazolamu w osoczu zwiększyło się 1,5-krotnie. Wpływ ten nie został uznany za klinicznie ważny.

### *Pobudzenie aktywności*

Jako łagodny induktor CYP2C9, CYP3A4 i procesu glukuronidacji, aprepitant może zmniejszać stężenia substratów usuwanych tymi drogami w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia. Działanie to może się uwidocznić dopiero po zakończeniu 3-dniowego leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego EMEND. Dla substratów CYP2C9 i CYP3A4 pobudzenie aktywności jest przemijające, a maksymalny efekt osiągnany jest w 3-5 dni po zakończeniu 3-dniowego leczenia

produktem leczniczym EMEND. Efekt ten utrzymuje się przez kilka dni, następnie powoli zmniejsza się, a przed upływem dwóch tygodni od zakończenia leczenia produktem leczniczym EMEND nie jest już znaczący klinicznie. Podczas stosowania aprepitantu w dawce 80 mg przez 7 dni doustnie zauważa się również łagodne pobudzenie glukuronidacji. Nie ma danych dotyczących wpływu na CYP2C8 i CYP2C19. Należy zachować ostrożność podczas stosowania w tym czasie warfaryny, acenokumarolu, tolbutamidu, fenytoiny lub innych substancji czynnych, o których wiadomo, że są metabolizowane przez CYP2C9.

#### *Warfaryna*

U pacjentów długotrwale przyjmujących warfarynę należy ściśle monitorować czas protrombinowy (INR) podczas leczenia produktem leczniczym EMEND i przez 2 tygodnie po każdej 3-dniowej kuracji produktem leczniczym EMEND podczas chemioterapii wywołującej nudności i wymioty (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu leczniczego EMEND w dawce 125 mg w dniu 1. oraz w dawce 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu, zdrowym ochotnikom, przyjmującym długotrwale warfarynę, nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego EMEND na AUC R(+) lub S(-) warfaryny w osoczu w 3. dniu; niemniej jednak, stwierdzono zmniejszenie stężenia minimalnego S(-) warfaryny (substratu CYP2C9) o 34%, czemu towarzyszyło zmniejszenie INR o 14% po 5 dniach od zakończenia leczenia produktem leczniczym EMEND.

#### *Tolbutamid*

EMEND podawany w dawce 125 mg w 1. dniu oraz w dawce 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu, zmniejszał AUC tolbutamidu (substrat CYP2C9) o 23% w 4. dniu, o 28% w 8. dniu oraz o 15% w 15. dniu, gdy tolbutamid podano doustnie w pojedynczej dawce 500 mg przed zastosowaniem 3-dniowego schematu podawania produktu leczniczego EMEND oraz w dniach 4., 8. i 15.

#### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu produktu leczniczego EMEND może dojść do zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W okresie stosowania produktu leczniczego EMEND oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego EMEND należy stosować alternatywne niehormonalne dodatkowe metody antykoncepcji.

W badaniu klinicznym, pojedyncza dawka doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i noretynodron podawana była w okresie od 1. do 21. dnia jednocześnie z produktem leczniczym EMEND, przyjmowanym w 8. dniu w dawce 125 mg, a w dniach 9. i 10. w dawce 80 mg na dobę, z ondansetronem podawanym dożylnie w 8. dniu w dawce 32 mg i deksametazonem podawanym doustnie w 8. dniu w dawce 12 mg oraz w dniach 9., 10. i 11. w dawce 8 mg na dobę. W badaniu tym, w okresie od 9. do 21. dnia stwierdzono obniżenie najniższych wartości stężenia etynyloestradiolu o 64% i obniżenie najniższych wartości stężenia noretynodronu o 60%.

#### *Antagoniści 5-HT<sub>3</sub>*

W badaniach interakcji klinicznych aprepitant nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ondansetronu, granisetronu lub hydrodolasetronu (czynnego metabolitu dolasetronu).

#### Wpływ innych produktów leczniczych na parametry farmakokinetyczne aprepitantu

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego EMEND z substancjami czynnymi będącymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon oraz inhibitory proteazy), ponieważ oczekuje się, że jednoczesne stosowanie tych leków spowoduje kilkukrotne zwiększenie stężenia aprepitantu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego EMEND z substancjami czynnymi silnie indukującymi CYP3A4 (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem), ponieważ jednoczesne podawanie powoduje zmniejszenie stężenia aprepitantu w osoczu, co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego EMEND. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego EMEND i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

### Ketokonazol

Po podaniu aprepitantu w pojedynczej dawce 125 mg w 5. dniu 10-dniowego schematu stosowania 400 mg na dobę ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, AUC aprepitantu zwiększyło się około 5-krotnie, a średni okres półtrwania w fazie końcowej aprepitantu zwiększył się około 3-krotnie.

### Ryfampicyna

Po podaniu aprepitantu w pojedynczej dawce 375 mg w 9. dniu 14-dniowego schematu stosowania 600 mg na dobę ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4, AUC aprepitantu zmniejszyło się o 91%, a średni okres półtrwania w fazie końcowej aprepitantu zmniejszył się o 68%.

### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu produktu leczniczego EMEND może dojść do zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W okresie stosowania produktu leczniczego EMEND oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego EMEND należy stosować alternatywne niehormonalne dodatkowe metody antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania aprepitantu w okresie ciąży. Możliwy toksyczny wpływ na rozrodczość nie został w pełni określony, ponieważ w badaniach na zwierzętach nie można było uzyskać większego narażenia niż narażenie terapeutyczne u ludzi po podaniu dawki 125 mg/80 mg. Badania te nie wskazały na bezpośrednie lub pośrednie działanie szkodliwe na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3). Potencjalny wpływ układu regulującego neurokininy na rozrodczość jest nieznany. Produktu leczniczego EMEND nie należy stosować w ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne.

### Karmienie piersią

Aprepitant przenika do mleka szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy aprepitant przenika do mleka ludzkiego. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią w okresie stosowania produktu leczniczego EMEND.

### Płodność

Możliwy wpływ aprepitantu na płodność nie został w pełni określony, ponieważ w badaniach na zwierzętach nie można było uzyskać większej ekspozycji niż ekspozycja terapeutyczna u ludzi. W badaniach tych, dotyczących płodności, nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na zdolność kojarzenia się w pary, płodność, rozwój zarodka/płodu oraz liczbę i ruchliwość plemników (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

EMEND może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu produktu leczniczego EMEND mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie (patrz punkt 4.8).

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych aprepitantu określono u około 6500 dorosłych w ponad 50 badaniach klinicznych oraz u 184 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, w 2 głównych badaniach klinicznych.



Do najczęściej występujących działań niepożądanych, zgłaszanych z większą częstością u dorosłych leczonych wg schematu z aprepitantem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących leczenie standardowe, u pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim ryzyku wymiotów (HEC, ang. *highly emetogenic chemotherapy*) należały: czkawka (4,6% w porównaniu z 2,9%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (2,8% w porównaniu z 1,1%), niestrawność (2,6% w porównaniu z 2,0%), zaparcie (2,4% w porównaniu z 2,0%), ból głowy (2,0% w porównaniu z 1,8%) i zmniejszenie łaknienia (2,0% w porównaniu z 0,5%). Najczęstszym działaniem niepożądanym, zgłaszanym z większą częstością u pacjentów leczonych wg schematu z aprepitantem niż u pacjentów otrzymujących leczenie standardowe, u pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów (MEC, ang. *moderately emetogenic chemotherapy*), było zmęczenie (1,4% w porównaniu z 0,9%).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, obserwowanych z większą częstością u dzieci i młodzieży leczonych wg schematu z aprepitantem w porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów otrzymujących przeciwnowotworową chemioterapię o ryzyku wymiotów należały czkawka (3,3% w porównaniu do 0,0%) i zaczerwienienie twarzy (1,1% w porównaniu do 0,0%).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W łącznej analizie danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących stosowania HEC oraz MEC, a także danych uzyskanych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu wykazano następujące działania niepożądane występujące z większą częstością u dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych aprepitantem niż w grupie pacjentów otrzymujących leczenie standardowe. Kategorie częstości występowania podane w tabeli zostały ustalone na podstawie badań z udziałem dorosłych; częstości obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży były podobne lub mniejsze, chyba że wykazano inaczej w tabeli. Niektóre działania niepożądane występujące u dorosłych z mniejszą częstością nie były obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży.

Częstości określane są jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie drożdżakowe, infekcje gronkowcowe	rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne	nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	często
	nadmierne pragnienie	rzadko
Zaburzenia psychiczne	niepokój	niezbyt często
	dezorientacja, euforia	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
	zawroty głowy, senność	niezbyt często
	zaburzenia funkcji poznawczych, letarg, zaburzenia smaku	rzadko
Zaburzenia oka	zapalenie spojówek	rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	szum w uszach	rzadko
Zaburzenia serca	kołatanie serca	niezbyt często
	bradykardia, zaburzenia sercowo-naczyniowe	rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca/zaczerwienienie twarzy	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	czkawka	często
	ból jamy ustnej i gardła, kichanie, kaszel, spływanie wydzieliny po tylnej stronie gardła, podrażnienie gardła	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, niestrawność	często
	kwaśne odbijanie, nudności <sup>†</sup> , wymioty <sup>†</sup> , refluks żołądkowo-przełykowy, ból brzucha, suchość jamy ustnej, wzdęcie	niezbyt często
	perforujący wrzód dwunastnicy, zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, twarde stolce, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, trądzik	niezbyt często
	nadwrażliwość na światło, nadmierna potliwość, łojotok, zmiany skórne, swędząca wysypka, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	rzadko
	świąd, pokrzywka	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	słabość mięśni, skurcze mięśni	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	trudności w oddawaniu moczu	niezbyt często
	częstomocz	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia	często
	osłabienie, złe samopoczucie	niezbyt często
	obrzęki, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, zaburzenia chodu	rzadko
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności ALAT	często
	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	niezbyt często
	obecność krwinek czerwonych w moczu, obniżenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilów, obecność glukozy w moczu, wzmożone wydalanie moczu	rzadko

<sup>†</sup> Nudności i wymioty stanowiły parametry skuteczności w ciągu pierwszych 5 dni po leczeniu chemioterapią i zgłaszane były jako działania niepożądane dopiero po tym okresie.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych podczas wielokrotnego stosowania produktu w badaniach z zastosowaniem HEC oraz MEC, przedłużonego nawet do 6 dodatkowych cykli chemioterapii były na ogół podobne do tych obserwowanych w 1. cyklu.

W dodatkowym badaniu klinicznym z leczoną aktywnie grupą kontrolną u 1169 dorosłych pacjentów otrzymujących aprepitant i HEC profil działań niepożądanych był zasadniczo podobny do obserwowanego w innych badaniach z zastosowaniem HEC i aprepitantu.

#### Badania dotyczące nudności i wymiotów nie wywołanych chemioterapią

U dorosłych pacjentów leczonych aprepitantem w dawce pojedynczej wynoszącej 40 mg podczas nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych (PONV, ang. *postoperative nausea and vomiting*) obserwowano dodatkowe działania niepożądane występujące z większą częstością niż w przypadku ondansetronu: ból w nadbrzuszu, nieprawidłowe dźwięki w jelitach, zaparcie\*, upośledzenie wymowy, duszność, niedoczulica, bezsenność, zwężenie źrenicy, nudności, zaburzenia zmysłów, dyskomfort w żołądku, niedrożność przepuszczającą\*, zmniejszenie ostrości widzenia, świszczący oddech.

\*Zgłaszano u pacjentów przyjmujących większe dawki aprepitantu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu leczniczego EMEND i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz obserwację. Z uwagi na przeciwwymiotne działanie aprepitantu, wywoływanie wymiotów poprzez podanie produktów leczniczych może nie być skuteczne.

Aprepitant nie może być usunięty przez hemodializę.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, kod ATC: A04AD12

Aprepitant jest wybiórczym antagonistą o wysokim powinowactwie, działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK<sub>1</sub>) substancji P.

#### 3-dniowy schemat leczenia aprepitantem u dorosłych

W dwóch badaniach z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, obejmujących ogółem 1094 dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali chemioterapię (w tym cisplatynę w dawce  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup> pc.) porównano działanie aprepitantu w skojarzeniu z ondansetronem i deksametazonem (patrz punkt 4.2) ze standardowym leczeniem (placebo plus ondansetron 32 mg dożylnie w 1. dniu plus deksametazon 20 mg doustnie w 1. dniu i 8 mg doustnie, dwa razy na dobę, w 2. i 4. dniu). Mimo że w badaniach klinicznych stosowano 32 mg ondansetronu dożylnie, dawka ta nie jest już zalecana. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi odpowiedniego dawkowania podanymi w materiałach informacyjnych wybranego antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub>.

Skuteczność leczenia określono na podstawie złożonego parametru - odpowiedź całkowita (określona jako brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”) głównie w 1. cyklu leczenia. Wyniki określono dla każdego badania osobno oraz dla 2 badań łącznie.

Tabela 1 przedstawia podsumowanie głównych wyników badań z łącznej analizy.

Tabela 1

Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim ryzyku wymiotów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, z podziałem na grupy leczenia i fazy – Cykl 1.

WSKAŹNIKI ZBIORCZE	Schemat z aprepitantem (n= 521) <sup>†</sup>	Standardowe leczenie (n= 524) <sup>†</sup>	Różnice*	
	%	%	%	(95% CI)
<b>Całkowita odpowiedź (brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0–24 godziny	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 godzin	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
<b>WSKAŹNIKI INDYWIDUALNE</b>				
<b>Brak wymiotów (niezależnie od stosowania leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0–24 godziny	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 godzin	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
<b>Brak istotnych nudności [maksymalny wynik VAS (wizualna skala analogowa) &lt; 25 mm w skali 0–100 mm]</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 godzin	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

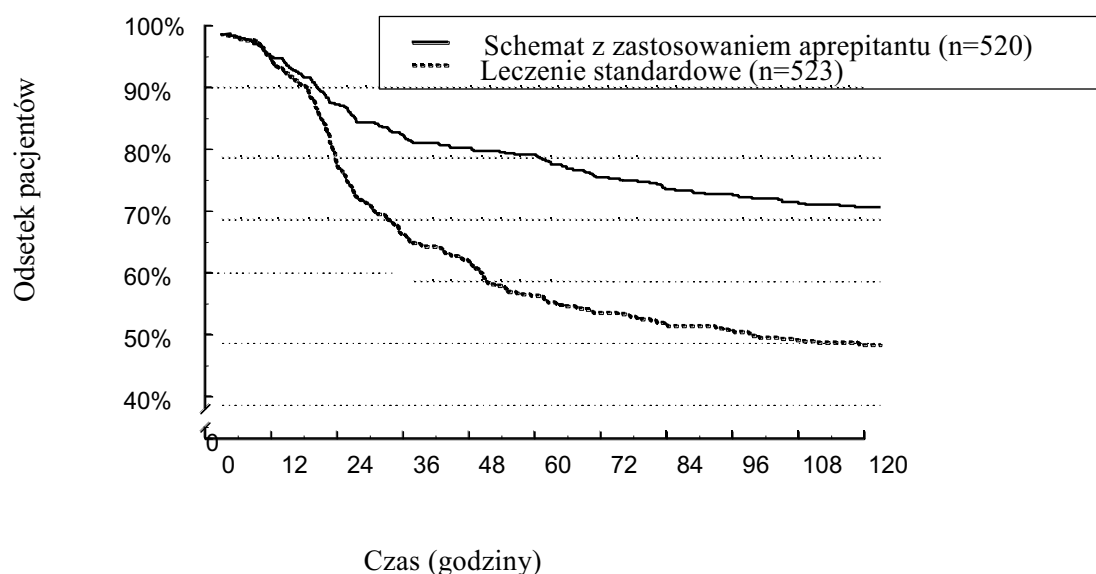
\* Przedziały ufności obliczono bez dostosowania pod względem płci i jednoczesnego stosowania chemioterapii, które uwzględniono w podstawowej analizie ilorazów szans i modelach logistycznych.

<sup>†</sup> W przypadku jednego pacjenta, tylko w schemacie dla aprepitantu dane dotyczyły fazy ostrej i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy opóźnionej; w przypadku jednego pacjenta, tylko w standardowym schemacie, dane dotyczyły opóźnionej fazy i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy ostrej.

Rycina 1 przedstawia przypuszczalny czas do wystąpienia pierwszych wymiotów w analizie złożonej, w postaci krzywej Kaplan-Meiera.

Rycina 1

Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim ryzyku wymiotów, u których nie występowały wymioty w zależności od czasu – Cykl 1.



Statystycznie znamienne różnice skuteczności obserwowano również w każdym z dwóch pojedynczych badań.

W tych samych dwóch badaniach klinicznych 851 dorosłych pacjentów przyjmowało dodatkowe cykle chemioterapii, w ilości do pięciu. We wszystkich cyklach skuteczność działania aprepitantu wyraźnie się utrzymywała.

W badaniu z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, które obejmowało ogółem 866 dorosłych pacjentów (864 kobiety, 2 mężczyzn) przyjmujących chemioterapię zawierającą cyklofosfamid w dawce 750-1500 mg/m<sup>2</sup> pc.; lub cyklofosfamid w dawce 500-1500 mg/m<sup>2</sup> pc. i doksorubicynę ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup> pc.) lub epirubicynę ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup> pc.), aprepitant w połączeniu ze schematem leczenia ondansetron/deksametazon (patrz punkt 4.2) porównano ze standardowym leczeniem (placebo plus ondansetron 8 mg doustnie (dwa razy w 1. dniu i co 12 godzin w 2. i 3. dniu) plus deksametazon 20 mg doustnie w 1. dniu).

Skuteczność leczenia określono na podstawie złożonego parametru - odpowiedź całkowita (określona jako brak epizodów wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”) głównie w 1. cyklu leczenia.

Tabela 2 przedstawia podsumowanie głównych wyników badań.

Tabela 2

Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, z podziałem na grupy leczenia i fazy – Cykl 1.

WSKAŹNIKI ZBIORCZE	Schemat z aprepitante m (n= 433) <sup>†</sup> %	Leczenie standardowe (n= 424) %		Różnice* (95% % CI)
<b>Całkowita odpowiedź (brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0-120 godzin)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 godzin	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 godzin	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
<b>WSKAŹNIKI INDYWIDUALNE</b>				
<b>Brak wymiotów (niezależnie od stosowania leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0-120 godzin)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 godzin	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 godzin	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
<b>Brak istotnych nudności [maksymalny wynik VAS (wizualna skala analogowa) &lt; 25 mm w skali 0–100 mm]</b>				
Ogółem (0 120 godzin)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 godzin	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 godzin	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

\* Przedziały ufności obliczono bez dostosowania do kategorii wiekowej (< 55 lat, ≥ 55 lat) i grupy badanej, które uwzględniono w podstawowej analizie ilorazów szans i modelach logistycznych.

<sup>†</sup> W przypadku jednego pacjenta, tylko w schemacie dla aprepitantu dane dotyczyły fazy ostrej i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy opóźnionej.

W tym samym badaniu klinicznym 744 dorosłych pacjentów przyjmowało dodatkowe cykle chemioterapii, w ilości do trzech. We wszystkich cyklach skuteczność działania aprepitantu wyraźnie się utrzymywała.

W drugim wieloośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją, podwójnie ślepą próbą, prowadzonym na grupach równoległych porównano schemat leczenia aprepitancem z leczeniem standardowym u 848 dorosłych pacjentów (652 kobiet, 196 mężczyzn) poddanych chemioterapii w schemacie zawierającym jakąkolwiek dożylną dawkę jednego z następujących leków: oksaliplatyna, karboplatyna, epirubicyna, idarubicyna, ifosfamid, irynotekan, daunorubicyna, doksorubicyna; cyklofosfamid podawany dożylnie (< 1500 mg/m<sup>2</sup> pc.); lub cytarabina podawana dożylnie (> 1 g/m<sup>2</sup> pc.). Aprepitant stosowano u pacjentów poddanych chemioterapii z powodu różnych typów nowotworów, z czego 52% stanowiły nowotwory piersi, 21% nowotwory przewodu pokarmowego, w tym rak okrężnicy i odbytnicy, 13% nowotwory płuc i 6% nowotwory ginekologiczne. Schemat leczenia aprepitancem w skojarzeniu z ondansetronem/deksametazonem (patrz punkt 4.2) porównano z leczeniem standardowym (placebo plus ondansetron 8 mg doustnie (dwa razy w 1. dniu, i co 12 godzin w 2. i 3. dniu) plus deksametazon 20 mg doustnie w 1. dniu).

Do oceny skuteczności zastosowano następujące pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe: brak wymiotów w całym okresie (od 0 do 120 godzin po chemioterapii), ocena bezpieczeństwa i tolerancji aprepitantu w schemacie leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (CINV, ang. *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) i całkowita odpowiedź (określona jako brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”) w całym okresie (od 0 do 120 godzin po chemioterapii). Ponadto jako badawczy punkt końcowy oceniano odsetek przypadków braku istotnych nudności w całym okresie badania (od 0 do 120 godzin po chemioterapii) oraz w analizie post-hoc dla fazy ostrej i późnej.

Tabela 3 przedstawia podsumowanie głównych wyników badania.

Tabela 3

Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, z podziałem na grupy leczenia i fazy w Badaniu 2. – Cykl 1.

	Schemat z aprepitantem (N= 425) %	Leczenie standardowe (N= 406) %		Różnice*  (95% CI)
<b>Całkowita odpowiedź (brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0–24 godziny	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25–120 godzin	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
<b>Brak wymiotów (niezależnie od stosowania leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0–24 godziny	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25–120 godzin	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
<b>Brak istotnych nudności [maksymalny wynik VAS (wizualna skala analogowa) &lt; 25 mm w skali 0–100 mm]</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0–24 godziny	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25–120 godzin	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

\*Przedziały ufności obliczono bez dostosowania do płci i regionu, które uwzględniono w podstawowej analizie przy użyciu modeli logistycznych.

Korzyść ze stosowania leczenia skojarzonego z zastosowaniem aprepitantu, obserwowana w pełnej populacji badania, związana była przede wszystkim z wynikami obserwowanymi u pacjentów ze słabą kontrolą objawów podczas stosowania standardowego schematu leczenia, na przykład u pacjentów płci żeńskiej, pomimo, że liczbowo wyniki te były lepsze niezależnie od wieku, rodzaju nowotworu czy płci pacjenta. Pełną odpowiedź na leczenie zawierające aprepitant i leczenie standardowe, uzyskano odpowiednio u 209/324 (65%) i 161/320 (50%) kobiet oraz u 83/101 (82%) i 68/87 (78%) mężczyzn.

#### Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z randomizacją, podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie z udziałem 302 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym lub wysokim ryzyku wymiotów, schemat leczenia aprepitantem porównywano do grupy kontrolnej w zapobieganiu CINV. Skuteczność aprepitantu oceniano w pojedynczym cyklu (Cykl 1.). Pacjenci mieli możliwość otrzymywania aprepitantu w kolejnych niezaślępionych cyklach (opcjonalne cykle 2-6); jednakże w tych dodatkowych cyklach nie oceniano skuteczności. Schemat leczenia aprepitantem u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=47) składał się z doustnego stosowania kapsułki produktu leczniczego EMEND 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu, w skojarzeniu z ondansetronem w 1. dniu. Schemat leczenia aprepitantem u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat (n=105) składał się z produktu leczniczego EMEND w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 3,0 mg/kg mc. (do 125 mg) doustnie w 1. dniu oraz 2,0 mg/kg mc. (do 80 mg) doustnie w 2. i 3. Dniu, w skojarzeniu z ondansetronem w 1. dniu. Schemat leczenia w grupie kontrolnej u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=48) i dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat (n=102) składał się z placebo dla aprepitantu w 1., 2. i 3. dniu, w skojarzeniu z ondansetronem w 1. dniu. Odpowiednio EMEND lub placebo i ondansetron były podawane na 1 godzinę i 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. Dożylne podanie deksametazonu było dozwolone jako część leczenia przeciwwymiotnego u dzieci i młodzieży w obu grupach wiekowych, w zależności od decyzji lekarza. Zmniejszenie dawki (50%)

deksametazonu było wymagane u dzieci i młodzieży przyjmujących aprepitant. Zmniejszenie dawki nie było wymagane u dzieci i młodzieży w grupie kontrolnej. Wśród dzieci i młodzieży, 29% pacjentów leczonych aprepitantem oraz 28% pacjentów w grupie kontrolnej podawano deksametazon jako część schematu leczenia w Cyklu 1.

Działanie przeciwwymiotne produktu leczniczego EMEND oceniano w okresie 5 dni (120 godzin) po rozpoczęciu chemioterapii w 1. dniu. Pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita odpowiedź w fazie opóźnionej (25 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii) w Cyklu 1. Tabela 4 przedstawia podsumowanie głównych wyników badania.

Tabela 4  
Liczba (%) pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z całkowitą odpowiedzią i brakiem wymiotów z podziałem na grupy leczenia i fazy – Cykl 1. (Grupa zakwalifikowana do badania)

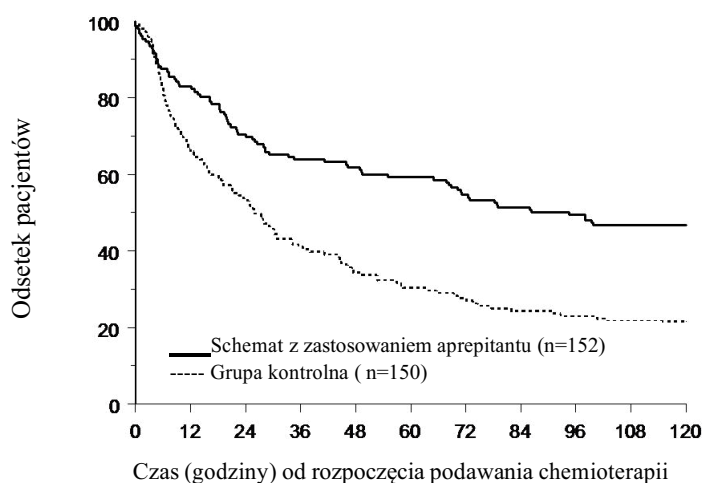
	Schemat z aprepitantem n/m (%)	Grupa kontrolna n/m (%)
<b>PIERWSZORZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY</b>		
Całkowita odpowiedź* – Faza opóźniona	77/152 (50,7) <sup>†</sup>	39/150 (26,0)
<b>INNE OKREŚLONE WCZEŚNIEJ PUNKTY KOŃCOWE</b>		
Całkowita odpowiedź* – Faza ostra	101/152 (66,4) <sup>‡</sup>	78/150 (52,0)
Całkowita odpowiedź* – Faza całkowita	61/152 (40,1) <sup>†</sup>	30/150 (20,0)
Brak wymiotów <sup>§</sup> – Faza całkowita	71/152 (46,7) <sup>†</sup>	32/150 (21,3)
*Całkowita odpowiedź = Brak wymiotów lub odruchów wymiotnych lub mdłości i niestosowanie leków „w razie potrzeby”.		
<sup>†</sup> p < 0,01 w porównaniu z grupą kontrolną.		
<sup>‡</sup> p < 0,05 w porównaniu z grupą kontrolną.		
<sup>§</sup> Brak wymiotów = Brak wymiotów lub odruchów wymiotnych lub mdłości.		
n/m = Liczba pacjentów z pożądaną odpowiedzią/liczba pacjentów uwzględnionych w danym przedziale czasowym.		
Faza ostra: 0 do 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii.		
Faza opóźniona: 25 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii.		
Faza całkowita: 0 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii.		

Przypuszczalny czas do wystąpienia pierwszych wymiotów od rozpoczęcia chemioterapii był dłuższy w przypadku schematu z aprepitantem (przypuszczalny średni czas do wystąpienia pierwszych wymiotów wynosił 94,5 godziny) w porównaniu z grupą kontrolną (przypuszczalny średni czas do wystąpienia pierwszych wymiotów wynosił 26,0 godzin) co zostało przedstawione w postaci krzywej Kaplana-Meiera na Rycinie 2.



Rycina 2

Czas do wystąpienia pierwszych wymiotów od rozpoczęcia podawania chemioterapii - u dzieci i młodzieży w całkowitej fazie Cyklu 1. (Grupa zakwalifikowana do badania)



Analiza skuteczności w podgrupach w Cyklu 1. wykazała, że niezależnie od kategorii wiekowej, płci, stosowania deksametazonu w celu zapobiegania wymiotom oraz ryzyka działania wymiotnego chemioterapii, stosowanie schematu z aprepitantem pozwoliło na lepszą kontrolę w porównaniu z grupą kontrolną w odniesieniu do punktów końcowych całkowitej odpowiedzi.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aprepitant charakteryzuje się farmakokinetyką nieliniową. Zarówno klirens, jak i bezwzględna dostępność biologiczna zmniejszają się wraz ze zwiększeniem dawki.

### Wchłanianie

Średnia bezwzględna biodostępność aprepitantu po podaniu doustnym wynosi 67% w odniesieniu do kapsułek 80 mg oraz 59% w odniesieniu do kapsułek 125 mg. Średnie stężenie maksymalne aprepitantu w osoczu ( $C_{max}$ ) występowało po około 4 godzinach ( $t_{max}$ ). Po podaniu kapsułki doustnie ze standardowym śniadaniem o wartości energetycznej około 800 kcal stwierdzono zwiększenie AUC aprepitantu o maksymalnie 40%. To zwiększenie AUC nie jest uznawane jako klinicznie istotne.

Farmakokinetyka aprepitantu jest nieliniowa w całym zakresie dawek stosowanych klinicznie. U młodych zdrowych osób dorosłych zwiększenie  $AUC_{0-\infty}$  było o 26% większe niż proporcjonalne do dawki w zakresie dawek pojedynczych od 80 mg do 125 mg, przyjmowanych po jedzeniu.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego EMEND w 1. dniu oraz 80 mg raz na dobę w 2. i 3. dniu,  $AUC_{0-24godz.}$  (średnia±odchylenie standardowe) wynosiło odpowiednio  $19,6\pm 2,5 \mu g \cdot godz./ml$  oraz  $21,2\pm 6,3 \mu g \cdot godz./ml$  w 1. i 3. dniu.  $C_{max}$  wynosiło odpowiednio  $1,6\pm 0,36 \mu g/ml$  oraz  $1,4\pm 0,22 \mu g/ml$  w 1. i 3. dniu.

### Dystrybucja

Aprepitant w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, średnio w 97%. Średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{dss}$ ) wynosi u ludzi około 66 litrów.

### Metabolizm

Aprepitant jest w znacznym stopniu metabolizowany. U zdrowych młodych osób aprepitant stanowi około 19% aktywności promieniotwórczej w osoczu w okresie 72 godzin po wstrzyknięciu pojedynczej dawki 100 mg [ $^{14}C$ ]-fosaprepitantu, prekursora leku aprepitantu, co oznacza, że w osoczu występuje dużo metabolitów. W osoczu krwi ludzkiej zidentyfikowano dwanaście metabolitów aprepitantu. Metabolizm aprepitantu w znacznym stopniu następuje poprzez oksydację pierścienia morfolinowego i jego łańcuchów bocznych, a metabolity, które powstają, mają słabe działanie

farmakologiczne. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej stwierdzono, że aprepitant jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP1A2 oraz CYP2C19.

### Eliminacja

Aprepitant nie jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej. Metabolity są wydalane w moczu oraz poprzez wydzielanie z żółcią, do stolca. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 100 mg [<sup>14</sup>C]-fosaprepitantu, prekursora leku aprepitantu osobom zdrowym, 57% aktywności promieniotwórczej stwierdzano w moczu, a 45% w stolcu.

Klirens osoczowy aprepitantu zależy od dawki; przy zwiększeniu dawki zmniejsza się i w zakresie dawek terapeutycznych wynosi od 60 do 72 ml/min. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi od 9 do 13 godzin.

### Farmakokinetyka w różnych grupach pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku:* Po podaniu doustnym dawki pojedynczej 125 mg aprepitantu w 1. dniu oraz 80 mg raz na dobę w dniach od 2. do 5.,  $AUC_{0-24\text{godz.}}$  było o 21% większe w 1. dniu oraz o 36% większe w 5. dniu u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) w porównaniu z młodszymi dorosłymi.  $C_{\text{max}}$  było o 10% większe w 1. dniu oraz o 24% większe w 5. dniu u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi dorosłymi. Uznano, że różnice te nie są znamienne klinicznie. Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego EMEND u pacjentów w podeszłym wieku.

*Płeć:* Po podaniu doustnym aprepitantu w dawce pojedynczej 125 mg,  $C_{\text{max}}$  jest o 16% większe u kobiet niż u mężczyzn. Okres półtrwania aprepitantu u kobiet jest o 25% mniejszy w porównaniu z mężczyznami, a  $t_{\text{max}}$  jest zbliżony u kobiet i u mężczyzn. Uznano, że różnice te nie są znamienne klinicznie. Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego EMEND w zależności od płci pacjenta.

*Zaburzenia czynności wątroby:* Łagodne zaburzenie czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh) nie wpływa na parametry farmakokinetyczne aprepitantu w stopniu istotnym klinicznie. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie dostępnych danych nie można wyciągać wniosków na temat wpływu umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) na parametry farmakokinetyczne aprepitantu. Brak danych klinicznych lub dotyczących farmakokinetyki aprepitantu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

*Zaburzenia czynności nerek:* Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $< 30$  ml/min.) oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*), wymagającym hemodializy, podawano aprepitant w dawce pojedynczej 240 mg.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek,  $AUC_{0-\infty}$  całkowitej puli aprepitantu (w formie niezwiązanej oraz związanej z białkami) zmniejszyło się o 21%, a  $C_{\text{max}}$  zmniejszyło się o 32%, w porównaniu z osobami zdrowymi. U poddawanych hemodializie pacjentów z ESRD,  $AUC_{0-\infty}$  całej puli aprepitantu było zmniejszone o 42%, a  $C_{\text{max}}$  było zmniejszone o 32%. Ze względu na umiarkowane zmniejszenie stopnia wiązania się aprepitantu z białkami u pacjentów z chorobami nerek, AUC aprepitantu niezwiązanego, czynnego farmakodynamicznie nie było znamienne różnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami zdrowymi. Hemodializa przeprowadzona po 4 lub 48 godzinach po przyjęciu dawki leku nie miała znamienego wpływu na parametry farmakokinetyczne aprepitantu. W dializacie stwierdzano poniżej 0,2% dawki leku.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego EMEND u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie.

*Dzieci i młodzież:* W czasie 3-dniowego schematu podawania aprepitantu w postaci kapsułek (125/80/80 mg) młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) wartość  $AUC_{0-24\text{godz.}}$  wynosiła powyżej  $17 \mu\text{g} \cdot \text{godz.}/\text{ml}$  w 1. dniu ze stężeniem ( $C_{\text{min}}$ ) pod koniec 2. i 3. dnia powyżej  $0,4 \mu\text{g}/\text{ml}$  u większości pacjentów. Średnie stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{\text{max}}$ ) wynosiło około  $1,3 \mu\text{g}/\text{ml}$  w 1. dniu

i występowało po około 4 godzinach. W czasie 3-dniowego schematu podawania aprepitantu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (3/2/2 mg/kg mc.) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat wartość  $AUC_{0-24\text{godz.}}$  wynosiła powyżej  $17 \mu\text{g} \cdot \text{godz./ml}$  w 1. dniu ze stężeniem ( $C_{\text{min}}$ ) pod koniec 2. i 3. dnia powyżej  $0,1 \mu\text{g/ml}$  u większości pacjentów. Średnie stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{\text{max}}$ ) wynosiło około  $1,2 \mu\text{g/ml}$  w 1. dniu i występowało po 5 do 7 godzinach.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej aprepitantu u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) wskazuje, że płeć i rasa nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę aprepitantu.

#### Związek pomiędzy stężeniem leku a jego działaniem

Przeprowadzono badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. *positron emission tomography*) z zastosowaniem znacznika swoiście wiążącego się z receptorem  $NK_1$ . W badaniach tych uczestniczyli młodzi zdrowi mężczyźni. Wykazano, że aprepitant przenika do mózgu i łączy się z receptorami  $NK_1$  w sposób zależny od dawki oraz od stężenia leku w osoczu. Stwierdzono, że stężenia aprepitantu w osoczu, które występują po 3 dniach stosowania produktu leczniczego EMEND u dorosłych według obowiązującego schematu, powodują, że ponad 95% receptorów  $NK_1$  w mózgu jest zajętych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Niemniej jednak należy zauważyć, że ekspozycja układowa u gryzoni była podobna, a nawet mniejsza niż ekspozycja u pacjentów stosujących lek w dawkach terapeutycznych 125 mg/80 mg. W szczególności, chociaż przy ekspozycji, jaka występuje u ludzi, nie stwierdzono niekorzystnego wpływu leku w badaniach nad reprodukcją, ale na podstawie obserwacji zwierząt z taką ekspozycją na lek nie można właściwie określić ryzyka stosowania leku u ludzi.

W badaniu toksyczności u młodych, prowadzonym na szczurach od 10. do 63. dnia po urodzeniu, aprepitant w dawce od  $250 \text{ mg/kg mc.}$  dwa razy na dobę u samic powodował przedwczesne otwarcie pochwy, oraz w dawce od  $10 \text{ mg/kg mc.}$  dwa razy na dobę u samców opóźnienie w separacji napletka. Nie stwierdzono granic narażenia o znaczeniu klinicznym. Nie stwierdzono zależnego od leczenia wpływu na kojarzenie się zwierząt w pary, płodność, przeżywalność zarodków/płodów ani zmian patologicznych w narządach rozrodczych. W badaniu toksyczności u młodych, prowadzonym na psach od 14. do 42. dnia po urodzeniu, obserwowano zmniejszenie masy jąder oraz wielkości komórek Leydiga u samców po podawaniu  $6 \text{ mg/kg mc.}$  na dobę, a także zwiększenie masy macicy, przerost macicy i szyjki macicy, oraz obrzęk tkanek pochwy u samic po podawaniu dawek od  $4 \text{ mg/kg mc.}$  na dobę. Nie stwierdzono granic narażenia o znaczeniu klinicznym dla aprepitantu. W leczeniu krótkotrwałym zgodnym z zalecanym schematem dawkowania jest mało prawdopodobne, aby dane te miały znaczenie kliniczne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Sacharoza  
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)  
Hydroksypropyloceluloza (E 463)  
Sodu laurylosiarczan

#### Kapsułka (125 mg)

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Kapsułka (80 mg)

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruków

Szelak

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E 172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

4 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Dostępne są różne wielkości opakowań zawierające różne dawki leku.

Blister z aluminium, zawierający jedną kapsułkę 80 mg.

Blister z aluminium, zawierający dwie kapsułki 80 mg.

5 blistrów z aluminium, każdy zawierający jedną kapsułkę 80 mg.

Blister z aluminium, zawierający jedną kapsułkę 125 mg.

5 blistrów z aluminium, każdy zawierający jedną kapsułkę 125 mg.

Blister z aluminium, zawierający jedną kapsułkę 125 mg i dwie kapsułki 80 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 listopada 2003 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EMEND 125 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszетка zawiera 125 mg aprepitantu. Po rekonstytucji 1 ml zawiesiny doustnej zawiera 25 mg aprepitantu.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda saszетка zawiera około 125 mg sacharozy i 468,7 mg laktozy (w postaci bezwodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Proszek różowy do jasnoróżowego.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią o wysokim i umiarkowanym ryzyku wymiotów u dzieci, małych dzieci i niemowląt w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat.

EMEND proszek do sporządzania zawiesiny doustnej stosuje się w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.2).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sporządzać zawiesinę doustną i odmierzać dawkę powinien wyłącznie personel medyczny.

#### Dawkowanie

##### Dzieci i młodzież

*Niemowlęta, małe dzieci i dzieci (w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat, o masie ciała nie mniejszej niż 6 kg)*

EMEND należy podawać przez 3 dni w skojarzeniu z antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>. Zalecana dawka produktu leczniczego EMEND proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zależy od masy ciała, jak przedstawiono w poniższej tabeli. EMEND podaje się doustnie 1 godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii w 1., 2. i 3. dniu. Jeśli w 2. i 3. dniu nie jest podawana chemioterapia, produkt leczniczy EMEND podaje się rano. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) danego antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> w celu uzyskania informacji na temat dawkowania. Jeśli w skojarzeniu podawany jest kortykosteroid, taki jak deksametazon, dawka kortykosteroidu powinna stanowić 50% zwykle stosowanej dawki (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Zalecana dawka produktu leczniczego EMEND w postaci zawiesiny doustnej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat

	<b>Dzień 1.</b>	<b>Dzień 2.</b>	<b>Dzień 3.</b>
EMEND zawiesina doustna  25 mg/ml	3 mg/kg mc. doustnie Maksymalna dawka 125 mg	2 mg/kg mc. doustnie Maksymalna dawka 80 mg	2 mg/kg mc. doustnie Maksymalna dawka 80 mg

Nie określono skuteczności produktu leczniczego w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 125 mg u dzieci w wieku 12 lat i starszych. U młodzieży w wieku od 12 do 17 lat, produkt leczniczy EMEND jest dostępny w postaci kapsułek zawierających 80 mg lub 125 mg aprepitantu.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego EMEND proszek do sporządzania zawiesiny doustnej u niemowląt w wieku poniżej 6 miesięcy lub o masie ciała mniejszej niż 6 kg. Dane nie są dostępne.

#### Dane ogólne

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego EMEND podczas stosowania w skojarzeniu z innymi kortykosteroidami i antagonistami receptora 5-HT<sub>3</sub>. Dodatkowe informacje dotyczące stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami znajdują się w punkcie 4.5. Należy zapoznać się z ChPL stosowanych jednocześnie produktów leczniczych z grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Płeć*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u poddawanych hemodializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania aprepitantu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### Sposób podawania

Zawiesinę doustną można przyjmować niezależnie od posiłków.

Szczegóły dotyczące przygotowania i podawania zawiesiny, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego EMEND u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### Interakcje związane z CYP3A4

EMEND należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne substancje czynne metabolizowane głównie przez CYP3A4 oraz o wąskim indeksie terapeutycznym, takie jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanyl, pochodne alkaloidów sporyszu, fentanyl oraz chinidyna (patrz punkt 4.5). Ponadto należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego EMEND w skojarzeniu z irynotekanem, ponieważ skojarzenie może prowadzić do nasilenia działania toksycznego.

#### Jednoczesne stosowanie z warfaryną (substrat CYP2C9)

U pacjentów przyjmujących długotrwałe warfarynę należy ściśle monitorować wartość znormalizowanego współczynnika protrombinowego (INR, ang. *International Normalised Ratio*) w okresie leczenia produktem leczniczym EMEND i przez 14 dni po każdorazowej 3-dniowej terapii produktem leczniczym EMEND (patrz punkt 4.5).

#### Jednoczesne stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu produktu leczniczego EMEND może dojść do zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W trakcie leczenia produktem leczniczym EMEND oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego EMEND należy stosować alternatywne niehormonalne dodatkowe metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

#### Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy EMEND w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera sacharozę i laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy lub galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Aprepitant (125 mg/80 mg) jest substratem, umiarkowanym inhibitorem oraz induktorem CYP3A4. Aprepitant jest także induktorem CYP2C9. Podczas leczenia produktem leczniczym EMEND następuje zahamowanie aktywności CYP3A4. Po zakończeniu leczenia, EMEND powoduje przemijające, łagodne pobudzenie aktywności CYP2C9, CYP3A4 oraz procesu glukuronidacji. Wydaje się, że aprepitant nie wchodzi w interakcje z białkiem transportującym P-glikoproteiną, ponieważ nie stwierdzono interakcji aprepitantu z digoksyną.

#### Wpływ aprepitantu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

##### Inhibicja CYP3A4

Jako umiarkowany inhibitor CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) może zwiększać w osoczu stężenia jednocześnie stosowanych substancji czynnych metabolizowanych przez CYP3A4. Całkowite stężenie doustnie podawanych substratów CYP3A4 może zwiększyć się nawet około 3-krotnie podczas 3-dniowego leczenia produktem leczniczym EMEND; spodziewany jest mniejszy wpływ aprepitantu na stężenia podawanych dożylnie substratów CYP3A4. Produktu leczniczego EMEND nie wolno stosować jednocześnie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.3). Hamowanie CYP3A4 przez aprepitant może spowodować zwiększenie stężenia wymienionych substancji czynnych w osoczu, co może powodować poważne lub zagrażające życiu reakcje. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu produktu leczniczego EMEND i doustnych substancji czynnych metabolizowanych głównie przez CYP3A4 oraz o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanyl, diergotamina, ergotamina, fentanyl oraz chinidyna (patrz punkt 4.4).



### *Kortykosteroidy*

Deksametazon: Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego EMEND w schemacie 125 mg/80 mg, zwykle stosowaną, podawaną doustnie dawkę deksametazonu należy zmniejszyć o około 50%. Dawkę deksametazonu, podawaną w badaniach klinicznych dotyczących chemioterapii wywołującej nudności i wymioty (CINV, ang. *chemotherapy induced nausea and vomiting*), wybrano z uwzględnieniem jego interakcji z substancjami czynnymi (patrz punkt 4.2). EMEND podawany zgodnie ze schematem w dawce 125 mg w skojarzeniu z 20 mg deksametazonu doustnie w 1. dniu oraz podawany w dawce 80 mg na dobę, w skojarzeniu z 8 mg deksametazonu doustnie w dniach od 2. do 5., zwiększał AUC deksametazonu, który jest substratem CYP3A4, 2,2-krotnie w 1. i 5. dniu.

Metyloprednizolon: Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego EMEND w schemacie 125 mg/80 mg, zwykle stosowaną, podawaną dożylnie dawkę metyloprednizolonu, należy zmniejszyć o około 25%, a zwykle stosowaną, podawaną doustnie dawkę metyloprednizolonu należy zmniejszyć o około 50%. EMEND podawany zgodnie ze schematem w dawce 125 mg, w skojarzeniu ze 125 mg metyloprednizolonu dożylnie w 1. dniu oraz podawany w dawce 80 mg na dobę, w skojarzeniu z 40 mg metyloprednizolonu doustnie w 2. i 3. dniu, zwiększał AUC metyloprednizolonu, który jest substratem CYP3A4, 1,3-krotnie w 1. dniu i 2,5-krotnie w 3. dniu.

Podczas długotrwałego stosowania metyloprednizolonu AUC tego leku może zmniejszyć się w późniejszym okresie, w ciągu 2 tygodni po przyjęciu pierwszej dawki produktu leczniczego EMEND, ze względu na indukcję CYP3A4 przez EMEND. Można się spodziewać, że działanie to będzie silniejsze podczas stosowania metyloprednizolonu doustnie.

### *Chemioterapeutyki*

W badaniach farmakokinetycznych EMEND podawany w schemacie, w 1. dniu w dawce 125 mg, a w 2. i 3. dniu w dawce 80 mg na dobę, nie wpływał na farmakokinetykę docetakselu podawanego dożylnie w 1. dniu lub winorelbiny podawanej dożylnie w 1. lub 8. dniu. Ponieważ wpływ produktu leczniczego EMEND na farmakokinetykę substratów CYP3A4 podawanych doustnie jest większy niż wpływ produktu leczniczego EMEND na farmakokinetykę substratów CYP3A4 podawanych dożylnie, nie można wykluczyć interakcji z podawanymi doustnie chemioterapeutykami, metabolizowanymi głównie lub częściowo przez CYP3A4 (np. etopozyd, winorelbina). Należy zachować ostrożność i dodatkowo monitorować pacjentów otrzymujących produkty lecznicze metabolizowane głównie lub częściowo przez enzym CYP3A4 (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano występowanie objawów neurotoksyczności, mogących być działaniem niepożądanym ifosfamid, podczas jednoczesnego stosowania aprepitantu i ifosfamid.

### *Immunosupresanty*

Podczas leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (ang. CINV, *chemotherapy induced nausea and vomiting*) w schemacie 3-dniowym może dojść do przejściowego umiarkowanego zwiększenia, po którym następuje łagodny spadek ekspozycji na immunosupresanty metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporynę, takrolimus, ewerolimus i syrolimus). Biorąc pod uwagę krótki czas trwania 3-dniowego schematu i zależne od czasu ograniczone zmiany w ekspozycji, nie zaleca się zmniejszenia dawki immunosupresantów podczas 3 dni ich jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym EMEND.

### *Midazolam*

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego EMEND (125 mg/80 mg) i midazolamu lub innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 (alprazolam, triazolam), należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia benzodiazepiny w osoczu.

EMEND zwiększał AUC midazolamu, wrażliwego substratu CYP3A4, 2,3-krotnie w 1. dniu oraz 3,3-krotnie w 5. dniu po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki doustnej 2 mg midazolamu w 1. i 5. dniu leczenia produktem leczniczym EMEND w dawce 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w dniach od 2. do 5.

W innym badaniu, w którym midazolam podawano dożylnie, EMEND stosowano w dawce 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu. Midazolam podawano dożylnie w dawce 2 mg przed rozpoczęciem 3-dniowego schematu leczenia produktem leczniczym EMEND oraz w 4., 8. i 15. dniu. EMEND zwiększył AUC midazolamu o 25% w 4. dniu oraz zmniejszył AUC midazolamu o 19% w 8. dniu oraz o 4% w 15. dniu. Tych efektów nie uznano za klinicznie ważne.

W trzecim badaniu, w którym midazolam podawano dożylnie i doustnie, EMEND stosowano w dawce 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu, razem z ondansetronem w dawce 32 mg w 1. dniu, deksametazonem w dawce 12 mg w 1. dniu oraz 8 mg w dniach od 2. do 4. Połączenie to (tj. EMEND, ondansetron i deksametazon) zmniejszyło wartość AUC midazolamu podanego doustnie o 16% w 6. dniu, o 9% w 8. dniu, o 7% w 15. dniu oraz o 17% w 22. dniu. Tych efektów nie uznano za klinicznie ważne.

Zakończono dodatkowe badanie dotyczące dożylnego podawania midazolamu i produktu leczniczego EMEND. Podawano dożylnie 2 mg midazolamu 1 godzinę po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego EMEND. AUC midazolamu w osoczu zwiększyło się 1,5-krotnie. Wpływ ten nie został uznany za klinicznie ważny.

#### Pobudzenie aktywności

Jako łagodny induktor CYP2C9, CYP3A4 i procesu glukuronidacji, aprepitant może zmniejszać stężenia substratów usuwanych tymi drogami w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia. Działanie to może się uwidocznić dopiero po zakończeniu 3-dniowego leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego EMEND. Dla substratów CYP2C9 i CYP3A4 pobudzenie aktywności jest przemijające, a maksymalny efekt osiągany jest w 3–5 dni po zakończeniu 3-dniowego leczenia produktem leczniczym EMEND. Efekt ten utrzymuje się przez kilka dni, następnie powoli zmniejsza się, a przed upływem dwóch tygodni od zakończenia leczenia produktem leczniczym EMEND nie jest już znaczący klinicznie. Podczas stosowania aprepitantu w dawce 80 mg przez 7 dni doustnie zauważa się również łagodne pobudzenie glukuronidacji. Nie ma danych dotyczących wpływu na CYP2C8 i CYP2C19. Należy zachować ostrożność podczas stosowania w tym czasie warfaryny, acenokumarolu, tolbutamidu, fenytoiny lub innych substancji czynnych, o których wiadomo, że są metabolizowane przez CYP2C9.

#### Warfaryna

U pacjentów długotrwałe przyjmujących warfarynę należy ściśle monitorować czas protrombinowy (INR) podczas leczenia produktem leczniczym EMEND i przez 2 tygodnie po każdej 3-dniowej kuracji produktem leczniczym EMEND podczas chemioterapii wywołującej nudności i wymioty (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu leczniczego EMEND w dawce 125 mg w 1. dniu oraz w dawce 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu, zdrowym ochotnikom, przyjmującym długotrwałe warfarynę, nie stwierdzono wpływu produktu leczniczego EMEND na AUC R(+) lub S(-) warfaryny w osoczu w 3. dniu; niemniej jednak, stwierdzono zmniejszenie stężenia minimalnego S(-) warfaryny (substratu CYP2C9) o 34%, czemu towarzyszyło zmniejszenie INR o 14% po 5 dniach od zakończenia leczenia produktem leczniczym EMEND.

#### Tolbutamid

EMEND podawany w dawce 125 mg w 1. dniu oraz w dawce 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu, zmniejszył AUC tolbutamidu (substrat CYP2C9) o 23% w 4. dniu, o 28% w 8. dniu oraz o 15% w 15. dniu, gdy tolbutamid podano doustnie w pojedynczej dawce 500 mg przed zastosowaniem 3-dniowego schematu podawania produktu leczniczego EMEND oraz w dniach 4., 8. i 15.

#### Hormonalne środki antykoncepcyjne

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu produktu leczniczego EMEND może dojść do zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W okresie stosowania produktu leczniczego EMEND oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego EMEND należy stosować alternatywne niehormonalne dodatkowe metody antykoncepcji.

W badaniu klinicznym, pojedyncza dawka doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i noretynodron podawana była w okresie od 1. do 21. dnia jednocześnie z produktem

leczniczym EMEND, przyjmowanym w 8. dniu w dawce 125 mg, a w dniach 9. i 10. w dawce 80 mg na dobę, z ondansetronem podawanym dożylnie w 8. dniu w dawce 32 mg i deksametazonem podawanym doustnie w 8. dniu w dawce 12 mg oraz w dniach 9., 10. i 11. w dawce 8 mg na dobę. W badaniu tym, w okresie od 9. do 21. dnia stwierdzono obniżenie najniższych wartości stężenia etynyloestradiolu o 64% i obniżenie najniższych wartości stężenia noretynodronu o 60%.

#### *Antagoniści 5-HT<sub>3</sub>*

W badaniach interakcji klinicznych aprepitant nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ondansetronu, granisetronu lub hydrodolasetronu (czynnego metabolitu dolasetronu).

#### Wpływ innych produktów leczniczych na parametry farmakokinetyczne aprepitantu

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego EMEND z substancjami czynnymi będącymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon oraz inhibitory proteazy), ponieważ oczekuje się, że jednoczesne stosowanie tych leków spowoduje kilkukrotne zwiększenie stężenia aprepitantu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego EMEND z substancjami czynnymi silnie indukującymi CYP3A4 (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem), ponieważ jednoczesne podawanie powoduje zmniejszenie stężenia aprepitantu w osoczu, co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego EMEND. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego EMEND i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

#### *Ketokonazol*

Po podaniu aprepitantu w pojedynczej dawce 125 mg w 5. dniu 10-dniowego schematu stosowania 400 mg na dobę ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, AUC aprepitantu zwiększyło się około 5-krotnie, a średni okres półtrwania w fazie końcowej aprepitantu zwiększył się około 3-krotnie.

#### *Ryfampicyna*

Po podaniu aprepitantu w pojedynczej dawce 375 mg w 9. dniu 14-dniowego schematu stosowania 600 mg na dobę ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4, AUC aprepitantu zmniejszyło się o 91%, a średni okres półtrwania w fazie końcowej aprepitantu zmniejszył się o 68%.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu produktu leczniczego EMEND może dojść do zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W okresie stosowania produktu leczniczego EMEND oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego EMEND należy stosować alternatywne niehormonalne dodatkowe metody antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania aprepitantu w okresie ciąży. Możliwy toksyczny wpływ na rozrodczość nie został w pełni określony, ponieważ w badaniach na zwierzętach nie można było uzyskać większego narażenia niż narażenie terapeutyczne u ludzi po podaniu dawki 125 mg/80 mg. Badania te nie wskazały na bezpośrednie lub pośrednie działanie szkodliwe na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3). Potencjalny wpływ układu regulującego neurokininy na rozrodczość jest nieznan. Produktu leczniczego EMEND nie należy stosować w ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne.

### Karmienie piersią

Aprepitant przenika do mleka szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy aprepitant przenika do mleka ludzkiego. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią w okresie stosowania produktu leczniczego EMEND.

### Płodność

Możliwy wpływ aprepitantu na płodność nie został w pełni określony, ponieważ w badaniach na zwierzętach nie można było uzyskać większej ekspozycji niż ekspozycja terapeutyczna u ludzi. W badaniach tych, dotyczących płodności, nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na zdolność kojarzenia się w pary, płodność, rozwój zarodka/płodu oraz liczbę i ruchliwość plemników (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

EMEND może wywierać niewielki wpływ na zdolność jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu produktu leczniczego EMEND mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie (patrz punkt 4.8).

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych aprepitantu określono u około 6500 dorosłych w ponad 50 badaniach klinicznych oraz u 184 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, w 2 głównych badaniach klinicznych.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych, zgłaszanych z większą częstością u dorosłych leczonych wg schematu z aprepitantem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących leczenie standardowe, u pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim ryzyku wymiotów (HEC, ang. *highly emetogenic chemotherapy*) należały: czkawka (4,6% w porównaniu z 2,9%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (2,8% w porównaniu z 1,1%), niestrawność (2,6% w porównaniu z 2,0%), zaparcie (2,4% w porównaniu z 2,0%), ból głowy (2,0% w porównaniu z 1,8%) i zmniejszenie łaknienia (2,0% w porównaniu z 0,5%). Najczęstszym działaniem niepożądanym, zgłaszanym z większą częstością u pacjentów leczonych wg schematu z aprepitantem niż u pacjentów otrzymujących leczenie standardowe, u pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów (MEC, ang. *moderately emetogenic chemotherapy*), było zmęczenie (1,4% w porównaniu z 0,9%).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, obserwowanych z większą częstością u dzieci i młodzieży leczonych wg schematu z aprepitantem w porównaniu z grupą kontrolną, u pacjentów otrzymujących przeciwnowotworową chemioterapię o ryzyku wymiotów należały czkawka (3,3% w porównaniu do 0,0%) i zaczerwienienie twarzy (1,1% w porównaniu do 0,0%).

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W łącznej analizie danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących stosowania HEC oraz MEC, a także danych uzyskanych w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu wykazano następujące działania niepożądane występujące z większą częstością u leczonych aprepitantem niż w grupie pacjentów otrzymujących leczenie standardowe. Kategorie częstości występowania podane w tabeli zostały ustalone na podstawie badań z udziałem dorosłych; częstości obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży były podobne lub mniejsze, chyba że wykazano inaczej w tabeli. Niektóre działania niepożądane występujące u dorosłych z mniejszą częstością nie były obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży.

Częstości określane są jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie drożdżakowe, infekcje gronkowcowe	rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne	nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	często
	nadmierne pragnienie	rzadko
Zaburzenia psychiczne	Niepokój	niezbyt często
	dezorientacja, euforia	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
	zawroty głowy, senność	niezbyt często
	zaburzenia funkcji poznawczych, letarg, zaburzenia smaku	rzadko
Zaburzenia oka	zapalenie spojówek	rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	szum w uszach	rzadko
Zaburzenia serca	kołatanie serca	niezbyt często
	bradykardia, zaburzenia sercowo-naczyniowe	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca/ zaczerwienienie twarzy	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	czkawka	często
	ból jamy ustnej i gardła, kichanie, kaszel, spływanie wydzieliny po tylnej stronie gardła, podrażnienie gardła	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, niestrawność	często
	kwaśne odbijanie, nudności <sup>†</sup> , wymioty <sup>†</sup> , refluks żołądkowo-przełykowy, ból brzucha, suchość jamy ustnej, wzdęcie	niezbyt często
	perforujący wrzód dwunastnicy, zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, twarde stolce, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, trądzik	niezbyt często
	nadwrażliwość na światło, nadmierna potliwość, łojotok, zmiany skórne, swędząca wysypka, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	rzadko
	świąd, pokrzywka	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	słabość mięśni, skurcze mięśni	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	trudności w oddawaniu moczu	niezbyt często
	częstomocz	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany	uczucie zmęczenia	często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
w miejscu podania	osłabienie, złe samopoczucie	niezbyt często
	obrzęki, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, zaburzenia chodu	rzadko
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AlAT	często
	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	niezbyt często
	obecność krwinek czerwonych w moczu, obniżenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilii, obecność glukozy w moczu, wzmożone wydalanie moczu	rzadko

†Nudności i wymioty stanowiły parametry skuteczności w ciągu pierwszych 5 dni po leczeniu chemioterapią i zgłaszane były jako działania niepożądane dopiero po tym okresie.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u dorosłych podczas wielokrotnego stosowania produktu w badaniach z zastosowaniem HEC oraz MEC, przedłużonego nawet do 6 dodatkowych cykli chemioterapii były na ogół podobne do tych obserwowanych w 1. cyklu.

W dodatkowym badaniu klinicznym z leczoną aktywnie grupą kontrolną u 1169 dorosłych pacjentów otrzymujących aprepitant i HEC profil działań niepożądanych był zasadniczo podobny do obserwowanego w innych badaniach z zastosowaniem HEC i aprepitantu.

#### Badania dotyczące nudności i wymiotów nie wywołanych chemioterapią

U dorosłych pacjentów leczonych aprepitantem w dawce pojedynczej wynoszącej 40 mg podczas nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych (PONV, ang. *postoperative nausea and vomiting*) obserwowano dodatkowe działania niepożądane występujące z większą częstością niż w przypadku ondansetronu: ból w nadbrzuszu, nieprawidłowe dźwięki w jelitach, zaparcie\*, upośledzenie wymowy, duszność, niedoczulica, bezsenność, zwężenie źrenicy, nudności, zaburzenia zmysłów, dyskomfort w żołądku, niedrożność przepuszczającą\*, zmniejszenie ostrości widzenia, świszczący oddech.

\*Zgłaszano u pacjentów przyjmujących większe dawki aprepitantu.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

## **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu leczniczego EMEND i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz obserwację. Z uwagi na przeciwwymiotne działanie aprepitantu wywoływanie wymiotów poprzez podanie produktów leczniczych może nie być skuteczne.

Aprepitant nie może być usunięty przez hemodializę.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, kod ATC: A04AD12

Aprepitant jest wybiórczym antagonistą o wysokim powinowactwie, działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK<sub>1</sub>) substancji P.

#### 3-dniowy schemat leczenia aprepitantem u dorosłych

W dwóch badaniach z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, obejmujących ogółem 1094 dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali chemioterapię (w tym cisplatinę w dawce  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup> pc.) porównano działanie aprepitantu w skojarzeniu z ondansetronem i deksametazonem (patrz punkt 4.2) ze standardowym leczeniem (placebo plus ondansetron 32 mg dożylnie w 1. dniu plus deksametazon 20 mg doustnie w 1. dniu i 8 mg doustnie, dwa razy na dobę, w 2. i 4. dniu). Mimo że w badaniach klinicznych stosowano 32 mg ondansetronu dożylnie, dawka ta nie jest już zalecana. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi odpowiedniego dawkowania podanymi w materiałach informacyjnych wybranego antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub>.

Skuteczność leczenia określono na podstawie złożonego parametru - odpowiedź całkowita (określona jako brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”) głównie w 1. cyklu leczenia. Wyniki określono dla każdego badania osobno oraz dla 2 badań łącznie.

Tabela 1 przedstawia podsumowanie głównych wyników badań z łącznej analizy.

Tabela 1

Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim ryzyku wymiotów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, z podziałem na grupy leczenia i fazy – Cykl 1.

WSKAŹNIKI ZBIORCZE	Schemat	Standardowe	Różnice*	
	z aprepitantem (n= 521) <sup>†</sup> %	leczenie (n= 524) <sup>†</sup> %	%	(95% CI)
<b>Całkowita odpowiedź (brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0–24 godziny	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 godzin	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
<b>WSKAŹNIKI INDYWIDUALNE</b>				
<b>Brak wymiotów (niezależnie od stosowania leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0–24 godziny	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 godzin	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
<b>Brak istotnych nudności [maksymalny wynik VAS (wizualna skala analogowa) &lt;25 mm w skali 0–100 mm]</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 godzin	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

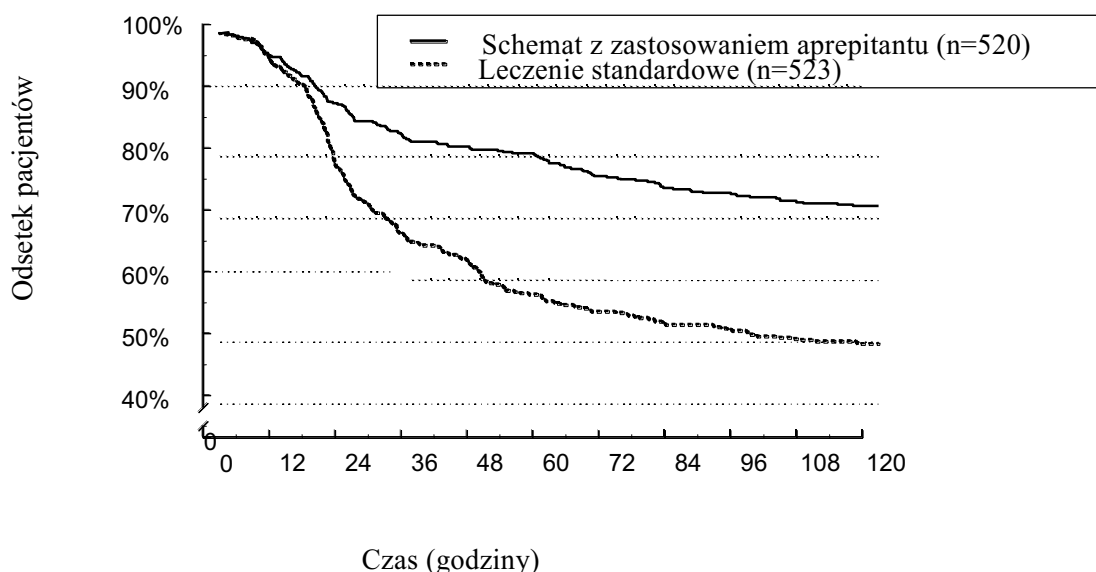
\* Przedziały ufności obliczono bez dostosowania pod względem płci i jednoczesnego stosowania chemioterapii, które uwzględniono w podstawowej analizie ilorazów szans i modelach logistycznych.

<sup>†</sup> W przypadku jednego pacjenta, tylko w schemacie dla aprepitantu dane dotyczyły fazy ostrej i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy opóźnionej; w przypadku jednego pacjenta, tylko w standardowym schemacie, dane dotyczyły opóźnionej fazy i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy ostrej.

Rycina 1 przedstawia przypuszczalny czas do wystąpienia pierwszych wymiotów w analizie złożonej, w postaci krzywej Kaplan-Meiera.

Rycina 1

Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim ryzyku wymiotów, u których nie występowały wymioty w zależności od czasu – Cykl 1.



Statystycznie znamienne różnice skuteczności obserwowano również w każdym z dwóch pojedynczych badań.

W tych samych dwóch badaniach klinicznych 851 dorosłych pacjentów przyjmowało dodatkowe cykle chemioterapii, w ilości do pięciu. We wszystkich cyklach skuteczność działania aprepitantu wyraźnie się utrzymywała.

W badaniu z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, które obejmowało ogółem 866 dorosłych pacjentów (864 kobiety, 2 mężczyzn) przyjmujących chemioterapię zawierającą cyklofosfamid w dawce 750-1500 mg/m<sup>2</sup> pc.; lub cyklofosfamid w dawce 500-1500 mg/m<sup>2</sup> pc. i doksorubicynę ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup> pc.) lub epirubicynę ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup> pc.), aprepitant w połączeniu ze schematem leczenia ondansetron/deksametazon (patrz punkt 4.2) porównano ze standardowym leczeniem (placebo plus ondansetron 8 mg doustnie (dwa razy w 1. dniu i co 12 godzin w 2. i 3. dniu) plus deksametazon 20 mg doustnie w 1. dniu).

Skuteczność leczenia określono na podstawie złożonego parametru - odpowiedź całkowita (określona jako brak epizodów wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”) głównie w 1. cyklu leczenia.



Tabela 2 przedstawia podsumowanie głównych wyników badań.

Tabela 2

Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, z podziałem na grupy leczenia i fazy – Cykl 1.

WSKAŹNIKI ZBIORCZE	Schemat z aprepitantem (n= 433) <sup>†</sup>	Leczenie standardowe (n= 424)	Różnice*	
	%	%	%	(95% % CI)
<b>Całkowita odpowiedź (brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 godzin	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 godzin	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
<b>WSKAŹNIKI INDYWIDUALNE</b>				
<b>Brak wymiotów (niezależnie od stosowania leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0-120 godzin)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 godzin	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 godzin	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
<b>Brak istotnych nudności [maksymalny wynik VAS (wizualna skala analogowa) &lt;25 mm w skali 0–100 mm]</b>				
Ogółem (0-120 godzin)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 godzin	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 godzin	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

\* Przedziały ufności obliczono bez dostosowania do kategorii wiekowej (< 55 lat, ≥ 55 lat) i grupy badanej, które uwzględniono w podstawowej analizie ilorazów szans i modelach logistycznych.

<sup>†</sup> W przypadku jednego pacjenta, tylko w schemacie dla aprepitantu dane dotyczyły fazy ostrej i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy opóźnionej.

W tym samym badaniu klinicznym 744 dorosłych pacjentów przyjmowało dodatkowe cykle chemioterapii, w ilości do trzech. We wszystkich cyklach skuteczność działania aprepitantu wyraźnie się utrzymywała.

W drugim wielośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją, podwójnie ślepą próbą, prowadzonym na grupach równoległych porównano schemat leczenia aprepitantem z leczeniem standardowym u 848 dorosłych pacjentów (652 kobiet, 196 mężczyzn) poddanych chemioterapii w schemacie zawierającym jakąkolwiek dożylną dawkę jednego z następujących leków: oksaliplatyna, karboplatyna, epirubicyna, idarubicyna, ifosfamid, irynotekan, daunorubicyna, doksorubicyna; cyklofosfamid podawany dożylnie (< 1500 mg/m<sup>2</sup> pc.); lub cytarabina podawana dożylnie (> 1 g/m<sup>2</sup> pc.). Aprepitant stosowano u pacjentów poddanych chemioterapii z powodu różnych typów nowotworów, z czego 52% stanowiły nowotwory piersi, 21% nowotwory przewodu pokarmowego, w tym rak okrężnicy i odbytnicy, 13% nowotwory płuc i 6% nowotwory ginekologiczne. Schemat leczenia aprepitantem w skojarzeniu z ondansetronem/deksametazonem (patrz punkt 4.2) porównano z leczeniem standardowym (placebo plus ondansetron 8 mg doustnie (dwa razy w 1. dniu, i co 12 godzin w 2. i 3. dniu) plus deksametazon 20 mg doustnie w 1. dniu).

Do oceny skuteczności zastosowano następujące pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe: brak wymiotów w całym okresie (od 0 do 120 godzin po chemioterapii), ocena bezpieczeństwa i tolerancji aprepitantu w schemacie leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (CINV, ang. *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) i całkowita odpowiedź (określona jako brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”) w całym okresie (od 0 do 120 godzin po chemioterapii). Ponadto jako badawczy punkt końcowy oceniano odsetek przypadków braku istotnych nudności w całym okresie badania (od 0 do 120 godzin po chemioterapii) oraz w analizie post-hoc dla fazy ostrej i późnej.

Tabela 3 przedstawia podsumowanie głównych wyników badania.

Tabela 3

Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, z podziałem na grupy leczenia i fazy w Badaniu 2. – Cykl 1.

	Schemat z aprepitantem (N= 425) %	Leczenie standardowe (N= 406) %	Różnice* % (95% CI)	
<b>Całkowita odpowiedź (brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0–24 godziny	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25–120 godzin	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
<b>Brak wymiotów (niezależnie od stosowania leków „w razie potrzeby”)</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0–24 godziny	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25–120 godzin	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
<b>Brak istotnych nudności [maksymalny wynik VAS (wizualna skala analogowa) &lt; 25 mm w skali 0–100 mm]</b>				
Ogółem (0–120 godzin)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0–24 godziny	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25–120 godzin	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

\* Przedziały ufności obliczono bez dostosowania do płci i regionu, które uwzględniono w podstawowej analizie przy użyciu modeli logistycznych.

Korzyść ze stosowania leczenia skojarzonego z zastosowaniem aprepitantu, obserwowana w pełnej populacji badania, związana była przede wszystkim z wynikami obserwowanymi u pacjentów ze słabą kontrolą objawów podczas stosowania standardowego schematu leczenia, na przykład u pacjentów płci żeńskiej, pomimo, że liczbowo wyniki te były lepsze niezależnie od wieku, rodzaju nowotworu czy płci pacjenta. Pełną odpowiedź na leczenie zawierające aprepitant i leczenie standardowe, uzyskano odpowiednio u 209/324 (65%) i 161/320 (50%) kobiet oraz u 83/101 (82%) i 68/87 (78%) mężczyzn.

#### Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie z udziałem 302 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym lub wysokim ryzyku wymiotów, schemat leczenia aprepitantem porównywano do grupy kontrolnej w zapobieganiu CINV. Skuteczność aprepitantu oceniano w pojedynczym cyklu (Cykl 1.). Pacjenci mieli możliwość otrzymywania aprepitantu w kolejnych niezaślepienych cyklach (opcjonalne cykle 2-6); jednakże w tych dodatkowych cyklach nie oceniano skuteczności. Schemat leczenia aprepitantem u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=47) składał się z doustnego stosowania kapsułki produktu leczniczego EMEND 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w 2. i 3. Dniu, w skojarzeniu z ondansetronem w 1. dniu. Schemat leczenia aprepitantem u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat (n=105) składał się z produktu leczniczego EMEND w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 3,0 mg/kg mc. (do 125 mg) doustnie w 1. dniu oraz 2,0 mg/kg mc. (do 80 mg) doustnie w 2. i 3. dniu, w skojarzeniu z ondansetronem w 1. dniu. Schemat leczenia w grupie kontrolnej u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=48) i dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat (n=102) składał się z placebo dla aprepitantu w 1., 2. i 3. dniu, w skojarzeniu z ondansetronem w 1. dniu. Odpowiednio EMEND lub placebo i ondansetron były podawane na 1 godzinę i 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. Dożylne podanie deksametazonu było dozwolone jako część leczenia przeciwwymiotnego u dzieci i młodzieży w obu grupach wiekowych, w zależności od decyzji lekarza. Zmniejszenie dawki (50%) deksametazonu było wymagane u dzieci i młodzieży przyjmujących aprepitant. Zmniejszenie dawki

nie było wymagane u dzieci i młodzieży w grupie kontrolnej. Wśród dzieci i młodzieży, 29% pacjentów leczonych aprepitantem oraz 28% pacjentów w grupie kontrolnej podawano deksametazon jako część schematu leczenia w Cyklu 1.

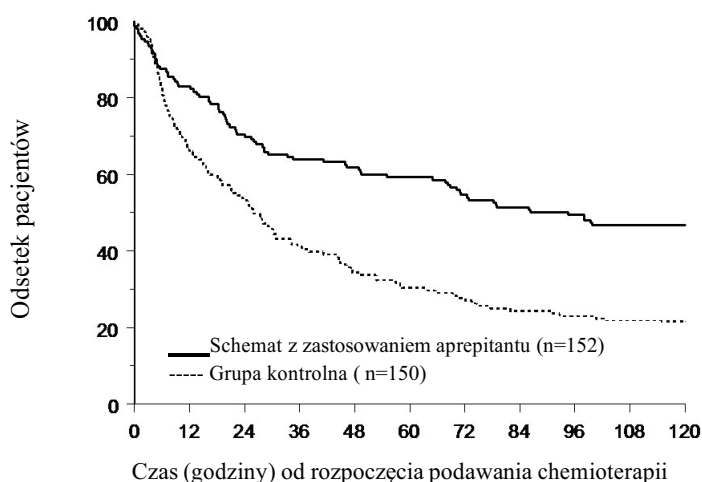
Działanie przeciwwymiotne produktu leczniczego EMEND oceniano w okresie 5 dni (120 godzin) po rozpoczęciu chemioterapii w 1. dniu. Pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita odpowiedź w fazie opóźnionej (25 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii) w Cyklu 1. Tabela 4 przedstawia podsumowanie głównych wyników badania.

Tabela 4  
Liczba (%) pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z całkowitą odpowiedzią i brakiem wymiotów z podziałem na grupy leczenia i fazy – Cykl 1. (Grupa zakwalifikowana do badania)

	Schemat z aprepitantem n/m (%)	Grupa kontrolna n/m (%)
<b>PIERWSZORZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY</b>		
Całkowita odpowiedź* – Faza opóźniona	77/152 (50,7) <sup>†</sup>	39/150 (26,0)
<b>INNE OKREŚLONE WCZEŚNIEJ PUNKTY KOŃCOWE</b>		
Całkowita odpowiedź* – Faza ostra	101/152 (66,4) <sup>‡</sup>	78/150 (52,0)
Całkowita odpowiedź* – Faza całkowita	61/152 (40,1) <sup>†</sup>	30/150 (20,0)
Brak wymiotów <sup>§</sup> – Faza całkowita	71/152 (46,7) <sup>†</sup>	32/150 (21,3)
*Całkowita odpowiedź = Brak wymiotów lub odruchów wymiotnych lub mdłości i niestosowanie leków „w razie potrzeby”.		
<sup>†</sup> p < 0,01 w porównaniu z grupą kontrolną.		
<sup>‡</sup> p < 0,05 w porównaniu z grupą kontrolną.		
<sup>§</sup> Brak wymiotów = Brak wymiotów lub odruchów wymiotnych lub mdłości.		
n/m = Liczba pacjentów z pożądaną odpowiedzią/liczba pacjentów uwzględnionych w danym przedziale czasowym.		
Faza ostra: 0 do 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii.		
Faza opóźniona: 25 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii.		
Faza całkowita: 0 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii.		

Przypuszczalny czas do wystąpienia pierwszych wymiotów od rozpoczęcia chemioterapii był dłuższy w przypadku schematu z aprepitantem (przypuszczalny średni czas do wystąpienia pierwszych wymiotów wynosił 94,5 godziny) w porównaniu z grupą kontrolną (przypuszczalny średni czas do wystąpienia pierwszych wymiotów wynosił 26,0 godzin) co zostało przedstawione w postaci krzywej Kaplana-Meiera na Rycinie 2.

Rycina 2  
Czas do wystąpienia pierwszych wymiotów od rozpoczęcia podawania chemioterapii - u dzieci i młodzieży w całkowitej fazie Cyklu 1. (Grupa zakwalifikowana do badania)



Analiza skuteczności w podgrupach w Cyklu 1. wykazała, że niezależnie od kategorii wiekowej płci, stosowania deksametazonu w celu zapobiegania wymiotom oraz ryzyka działania wymiotnego chemioterapii, stosowanie schematu z aprepitantem pozwoliło na lepszą kontrolę w porównaniu z grupą kontrolną w odniesieniu do punktów końcowych całkowitej odpowiedzi.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aprepitant charakteryzuje się farmakokinetyką nieliniową. Zarówno klirens, jak i bezwzględna dostępność biologiczna zmniejszają się wraz ze zwiększeniem dawki.

### Wchłanianie

Średnia bezwzględna biodostępność aprepitantu po podaniu doustnym wynosi 67% w odniesieniu do kapsułek 80 mg oraz 59% w odniesieniu do kapsułek 125 mg. Średnie stężenie maksymalne aprepitantu w osoczu ( $C_{max}$ ) występowało po około 4 godzinach ( $t_{max}$ ). Po podaniu kapsułki doustnie ze standardowym śniadaniem o wartości energetycznej około 800 kcal stwierdzono zwiększenie AUC aprepitantu o maksymalnie 40%. To zwiększenie AUC nie jest uznawane jako klinicznie znamienne.

Farmakokinetyka aprepitantu jest nieliniowa w całym zakresie dawek stosowanych klinicznie. U młodych zdrowych osób dorosłych zwiększenie  $AUC_{0-\infty}$  było o 26% większe niż proporcjonalne do dawki w zakresie dawek pojedynczych od 80 mg do 125 mg, przyjmowanych po jedzeniu.

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg produktu leczniczego EMEND w 1. dniu oraz 80 mg raz na dobę w 2. i 3. dniu,  $AUC_{0-24\text{godz.}}$  (średnia±odchylenie standardowe) wynosiło odpowiednio  $19,6\pm 2,5 \mu\text{g} \cdot \text{godz.}/\text{ml}$  oraz  $21,2\pm 6,3 \mu\text{g} \cdot \text{godz.}/\text{ml}$  w 1. i 3. dniu.  $C_{max}$  wynosiło odpowiednio  $1,6\pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$  oraz  $1,4\pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$  w 1. i 3. dniu.

### Dystrybucja

Aprepitant w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, średnio w 97%. Średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji w stanie równowagi ( $V_{dss}$ ) wynosi u ludzi około 66 litrów.

### Metabolizm

Aprepitant jest w znacznym stopniu metabolizowany. U zdrowych młodych osób aprepitant stanowi około 19% aktywności promieniotwórczej w osoczu w okresie 72 godzin, po wstrzyknięciu pojedynczej dawki 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitantu, prekursora leku aprepitantu, co oznacza, że w osoczu występuje dużo metabolitów. W osoczu krwi ludzkiej zidentyfikowano dwanaście metabolitów aprepitantu. Metabolizm aprepitantu w znacznym stopniu następuje poprzez oksydację pierścienia morfolinowego i jego łańcuchów bocznych, a metabolity, które powstają mają słabe działanie farmakologiczne. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej stwierdzono, że aprepitant jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP1A2 oraz CYP2C19.

### Eliminacja

Aprepitant nie jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej. Metabolity są wydalane w moczu oraz poprzez wydzielanie z żółcią, do stolca. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitantu, prekursora leku aprepitantu osobom zdrowym, 57% aktywności promieniotwórczej stwierdzano w moczu, a 45% w stolcu.

Klirens osoczowy aprepitantu zależy od dawki; przy zwiększeniu dawki zmniejsza się i w zakresie dawek terapeutycznych wynosi od 60 do 72 ml/min. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi od 9 do 13 godzin.

### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

**Płeć:** Po podaniu doustnym aprepitantu w dawce pojedynczej 125 mg,  $C_{max}$  jest o 16% większe u kobiet niż u mężczyzn. Okres półtrwania aprepitantu u kobiet jest o 25% mniejszy w porównaniu z mężczyznami, a  $t_{max}$  jest zbliżony u kobiet i u mężczyzn. Uznano, że różnice te nie są znamienne

klinicznie. Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego EMEND w zależności od płci pacjenta.

*Zaburzenia czynności wątroby:* Łagodne zaburzenie czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh) nie wpływa na parametry farmakokinetyczne aprepitantu w stopniu istotnym klinicznie. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie dostępnych danych nie można wyciągać wniosków na temat wpływu umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) na parametry farmakokinetyczne aprepitantu. Brak danych klinicznych lub dotyczących farmakokinetyki aprepitantu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

*Zaburzenia czynności nerek:* Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*), wymagającym hemodializy, podawano aprepitant w dawce pojedynczej 240 mg.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek,  $AUC_{0-\infty}$  całkowitej puli aprepitantu (w formie niezwiązanej oraz związanej z białkami) zmniejszyło się o 21%, a  $C_{max}$  zmniejszyło się o 32%, w porównaniu z osobami zdrowymi. U poddawanych hemodializie pacjentów z ESRD  $AUC_{0-\infty}$  całej puli aprepitantu było zmniejszone o 42%, a  $C_{max}$  było zmniejszone o 32%. Ze względu na umiarkowane zmniejszenie stopnia wiązania się aprepitantu z białkami u pacjentów z chorobami nerek,  $AUC$  aprepitantu niezwiązanego, czynnego farmakodynamicznie nie było znamienne różnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami zdrowymi. Hemodializa przeprowadzona po 4 lub 48 godzinach po przyjęciu dawki leku nie miała znamienego wpływu na parametry farmakokinetyczne aprepitantu. W dializacie stwierdzano poniżej 0,2% dawki leku.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego EMEND u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie.

*Dzieci i młodzież:* W czasie 3-dniowego schematu podawania aprepitantu w postaci kapsułek (125/80/80 mg) młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) wartość  $AUC_{0-24godz.}$  wynosiła powyżej  $17 \mu g \cdot godz./ml$  w 1. dniu ze stężeniem ( $C_{min}$ ) pod koniec 2. i 3. dnia powyżej  $0,4 \mu g/ml$  u większości pacjentów. Średnie stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{max}$ ) wynosiło około  $1,3 \mu g/ml$  w 1. dniu i występowało po około 4 godzinach. W czasie 3-dniowego schematu podawania aprepitantu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (3/2/2 mg/kg mc.) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat wartość  $AUC_{0-24godz.}$  wynosiła powyżej  $17 \mu g \cdot godz./ml$  w 1. dniu ze stężeniem ( $C_{min}$ ) pod koniec 2. i 3. dnia powyżej  $0,1 \mu g/ml$  u większości pacjentów. Średnie stężenie maksymalne w osoczu ( $C_{max}$ ) wynosiło około  $1,2 \mu g/ml$  w 1. dniu i występowało po 5 do 7 godzinach.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej aprepitantu u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) wskazuje, że płeć i rasa nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę aprepitantu.

#### Związek pomiędzy stężeniem leku a jego działaniem

Przeprowadzono badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. *positron emission tomography*) z zastosowaniem znacznika swoiście wiążącego się z receptorem  $NK_1$ . W badaniach tych uczestniczyli młodzi zdrowi mężczyźni. Wykazano, że aprepitant przenika do mózgu i łączy się z receptorami  $NK_1$  w sposób zależny od dawki oraz od stężenia leku w osoczu. Stwierdzono, że stężenia aprepitantu w osoczu, które występują po 3 dniach stosowania produktu leczniczego EMEND u dorosłych według obowiązującego schematu, powodują, że ponad 95% receptorów  $NK_1$  w mózgu jest zajętych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Niemniej jednak należy zauważyć, że ekspozycja układowa u gryzoni była

podobna, a nawet mniejsza niż ekspozycja u pacjentów stosujących lek w dawkach terapeutycznych 125 mg/80 mg. W szczególności, chociaż przy ekspozycji, jaka występuje u ludzi, nie stwierdzono niekorzystnego wpływu leku w badaniach nad reprodukcją, ale na podstawie obserwacji zwierząt z taką ekspozycją na lek nie można właściwie określić ryzyka stosowania leku u ludzi.

W badaniu toksyczności u młodych, prowadzonym na szczurach od 10. do 63. dnia po urodzeniu, aprepitant w dawce od 250 mg/kg mc. dwa razy na dobę u samic powodował przedwczesne otwarcie pochwy, oraz w dawce od 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę u samców opóźnienie w separacji napletka. Nie stwierdzono granic narażenia o znaczeniu klinicznym. Nie stwierdzono zależnego od leczenia wpływu na kojarzenie się zwierząt w pary, płodność, przeżywalność zarodków/płodów ani zmian patologicznych w narządach rozrodczych. W badaniu toksyczności u młodych, prowadzonym na psach od 14. do 42. dnia po urodzeniu, obserwowano zmniejszenie masy jąder oraz wielkości komórek Leydiga u samców po podawaniu 6 mg/kg mc. na dobę, a także zwiększenie masy macicy, przerost macicy i szyjki macicy, oraz obrzęk tkanek pochwy u samic po podawaniu dawek od 4 mg/kg mc. na dobę. Nie stwierdzono granic narażenia o znaczeniu klinicznym dla aprepitantu. W leczeniu krótkotrwałym zgodnym z zalecanym schematem dawkowania jest mało prawdopodobne, aby dane te miały znaczenie kliniczne.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Hydroksypropyloceluloza (E 463)  
Sodu laurylosiarczan  
Sacharoza  
Laktoza (bezwodna)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Sodu stearylofumaran

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Nieotwarta saszетка: 2 lata

Po rekonstytucji: zawiesinę doustną można przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 30°C) do 3 godzin. Może być również przechowywana w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C) do 72 godzin.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Produkt nie wymaga szczególnych warunków temperatury przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Saszetki PET/aluminium/LLDPE.

Pudełko tekturowe jednorazowego użytku.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną saszetkę z proszkiem do sporządzania zawiesiny doustnej, jeden dozownik doustny o pojemności 1 ml i jeden o pojemności 5 ml (polipropylenowy, z silikonowym pierścieniem uszczelniającym), jedną nasadkę i jeden pojemnik do mieszania (polipropylenowy).

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Zawartość każdej saszetki jednorazowego użytku należy zawiesić w 4,6 ml wody, otrzymując stężenie końcowe 25 mg/ml.

- W celu uzyskania dalszych szczegółów dotyczących przygotowania i podawania zawiesiny, patrz ulotka dla pacjenta oraz instrukcja przygotowania zawiesiny doustnej dla personelu medycznego.
- Należy użyć dozownika doustnego o pojemności 5 ml w celu odmierzenia 4,6 ml wody, którą dodaje się do pojemnika do mieszania.
- Przenieść całą zawartość saszetki do 4,6 ml wody i wymieszać.
- Po wymieszaniu, odmierzyć zalecaną objętość (dawkę) zawiesiny za pomocą dozownika doustnego. Należy wybrać dozownik doustny na podstawie wielkości dawki. Należy użyć dozownika o pojemności 1 ml jeśli dawka wynosi 1 ml lub mniej i dozownika o pojemności 5 ml jeśli dawka jest większa niż 1 ml. Podać dawkę doustnie. Jeśli dawka nie zostanie podana natychmiast po odmierzeniu, napełniony dozownik doustny można przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C) do 72 godzin przed użyciem.
- Zawiesinę można przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 30°C) do 3 godzin przed podaniem.
- Usunąć wszelkie pozostałości zawiesiny i odpady.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/262/011

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 listopada 2003 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 września 2008 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – STANDARDOWE PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EMEND 80 mg kapsułki twarde  
aprepitant

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg aprepitantu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sacharozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka dołączona do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 kapsułka twarda  
Opakowanie na 2-dniowe leczenie zawiera: 2 x 80 mg kapsułka twarda  
5 x 1 kapsułka twarda

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/262/001 1 kapsułka twarda  
EU/1/03/262/002 2 x 1 kapsułka twarda  
EU/1/03/262/003 5 x 1 kapsułka twarda

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

EMEND 80 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH  
(ZAWIERAJĄCYCH 2 KAPSUŁKI TWARDE 80 MG)**

**OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE – TRZYCZĘŚCIOWA WKŁADKA – opakowanie na  
2-dniowe leczenie**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EMEND 80 mg kapsułki twarde  
aprepitant

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg aprepitantu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sacharozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka dołączona do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie na 2-dniowe leczenie zawiera:  
2 x 80 mg kapsułka twarda

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy zapoznać się z dodatkową informacją dotyczącą stosowania leku EMEND.

**KIEDY i JAK stosować EMEND**

Lekarz prowadzący przepisał EMEND, lek przeciwwymiotny, aby zapobiec nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią.

**JAK stosować:**

EMEND 80 mg kapsułki twarde należy przyjmować raz na dobę przez 2 kolejne dni.

EMEND można przyjmować niezależnie od posiłków.

Nie należy wyjmować wszystkich kapsułek jednocześnie.

Aby wyjąć kapsułkę, należy ją wypchnąć z tej strony.

**Początek leczenia**

**KIEDY stosować:**

Należy przyjąć jedną kapsułkę EMEND 80 mg każdego dnia rano. Należy rozpocząć następnego dnia po chemioterapii.

Dzień 1.

Dzień 2.

EMEND 80 mg kapsułka

Ważne jest, aby przyjmować EMEND przez 2 kolejne dni jak przepisał lekarz prowadzący, gdyż nudności i wymioty mogą wystąpić w dniach następujących po chemioterapii.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/262/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EMEND 80 mg kapsułki twarde  
aprepitant

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MSD

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE - STANDARDOWE PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EMEND 125 mg kapsułki twarde  
aprepitant

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg aprepitantu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sacharozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka dołączona do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

1 kapsułka twarda  
5 x 1 kapsułka twarda

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/262/004 1 kapsułka twarda  
EU/1/03/262/005 5 x 1 kapsułka twarda

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

EMEND 125 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EMEND 125 mg kapsułki twarde  
aprepitant

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MSD

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE – PUDEŁKO TEKTUROWE Z TRZYCZĘŚCIOWĄ WKŁADKĄ – opakowanie na 3-dniowe leczenie**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EMEND 125 mg kapsułka twarda  
EMEND 80 mg kapsułki twarde  
aprepitant

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda 125 mg zawiera 125 mg aprepitantu.  
Każda kapsułka twarda 80 mg zawiera 80 mg aprepitantu.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sacharozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka dołączona do opakowania.

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie na 3-dniowe leczenie zawiera:  
1 x 125 mg kapsułka twarda i  
2 x 80 mg kapsułka twarda

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/262/006

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

EMEND 125 mg / 80 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH  
(ZAWIERAJĄCYCH 1 KAPSUŁKĘ TWARDĄ 125 MG I 2 KAPSUŁKI TWARDE 80 MG)**

**OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE – TRZYCZĘŚCIOWA WKŁADKA – opakowanie na  
3-dniowe leczenie**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EMEND 125 mg kapsułka twarda  
EMEND 80 mg kapsułka twarda  
aprepitant

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda 125 mg zawiera 125 mg aprepitantu.  
Każda kapsułka twarda 80 mg zawiera 80 mg aprepitantu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sacharozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka dołączona do opakowania.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie na 3-dniowe leczenie zawiera:  
1 x 125 mg kapsułka twarda i  
2 x 80 mg kapsułka twarda

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy zapoznać się z dodatkową informacją dotyczącą stosowania leku EMEND.

**KIEDY i JAK stosować EMEND**

Lekarz prowadzący przepisał EMEND, lek przeciwwymiotny, aby zapobiec nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią.

**JAK stosować:**

EMEND należy przyjmować raz na dobę przez 3 kolejne dni.  
EMEND można przyjmować niezależnie od posiłków.

Nie należy wyjmować wszystkich kapsułek jednocześnie.

Aby wyjąć kapsułkę, należy ją wypchnąć z tej strony.

**Początek leczenia**

**KIEDY stosować:**

Należy przyjąć jedną kapsułkę EMEND 125 mg doustnie na 1 godzinę PRZED rozpoczęciem chemioterapii.

Dzień 1.

EMEND 125 mg kapsułka

KIEDY stosować:

Należy przyjąć jedną kapsułkę EMEND 80 mg każdego dnia rano przez dwa kolejne dni.

Dzień 2.

Dzień 3.

EMEND 80 mg kapsułka

Ważne jest, aby przyjmować EMEND przez 3 kolejne dni jak przepisał lekarz prowadzący, gdyż nudności i wymioty mogą wystąpić w dniach następujących po chemioterapii.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/262/006



**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **KARTON ZEWNĘTRZNY EMEND 125 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EMEND 125 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej  
aprepitant  
Dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda saszетка zawiera 125 mg aprepitantu. Po rekonstytucji 1 ml zawiesiny doustnej zawiera 25 mg aprepitantu

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera sacharozę i laktozę. Dodatkowe informacje – patrz ulotka dołączona do opakowania.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.  
Jedna saszетка, dwa dozowniki doustne, jedna nasadka i jeden pojemnik do mieszania.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/03/262/011

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

EMEND 125 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**Saszetka produktu EMEND 125 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EMEND 125 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej  
aprepitant  
Podanie doustne

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK**

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**EMEND 125 mg kapsułki twarde**

**EMEND 80 mg kapsułki twarde**

aprepitant

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta. Rodzice dzieci przyjmujących EMEND powinni uważnie zapoznać się z treścią ulotki.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie dorosłej lub dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### Spis treści ulotki

1. Co to jest EMEND i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem lub podaniem leku EMEND
3. Jak przyjmować EMEND
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać EMEND
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest EMEND i w jaki celu się go stosuje

EMEND zawiera substancję czynną - aprepitant i należy do grupy leków zwanych antagonistami receptora neurokininowego 1 (NK<sub>1</sub>). Mózg posiada specyficzny obszar, odpowiadający za nudności oraz wymioty. EMEND blokuje sygnały pochodzące z tego obszaru, powodując zmniejszenie częstości występowania nudności oraz wymiotów. U osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat EMEND w postaci kapsułek stosowany jest **jednocześnie z innymi lekami** w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom wywołanym przez chemioterapię (leczenie przeciwnowotworowe) wywołującą silne i umiarkowane nudności i wymioty (leki takie jak cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna lub epirubicyna).

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem lub podaniem leku EMEND

##### Kiedy nie przyjmować leku EMEND

- jeśli pacjent ma uczulenie na aprepitant lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jednocześnie z lekami zawierającymi pimozyd (stosowany w leczeniu chorób psychicznych), terfenadynę i astemizol (leki stosowane w leczeniu kataru siennego i innych chorób alergicznych), cyzapryd (lek stosowany w leczeniu zaburzeń trawienia). Należy poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowaniu przez pacjenta wyżej wymienionych leków, ponieważ przed rozpoczęciem przyjmowania leku EMEND należy zmodyfikować leczenie.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku EMEND lub podawania tego leku dziecku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby należy poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem stosowania leku EMEND. Wątroba jest ważnym narządem w procesie rozkładu tego leku. Lekarz prowadzący może w związku z tym podjąć monitorowanie czynności wątroby.

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy podawać leku EMEND kapsułki 80 mg i 125 mg dzieciom w wieku poniżej 12 lat, ponieważ kapsułek 80 mg i 125 mg nie badano w tej grupie pacjentów.

### **EMEND a inne leki**

EMEND może wpływać na działanie innych leków zarówno w okresie jego przyjmowania, jak i po zakończeniu leczenia. Niektórych leków nie należy przyjmować jednocześnie z lekiem EMEND (takich jak pimozyd, terfenadyna, astemizol oraz cyzapryd), a przy stosowaniu innych wymagane jest dostosowanie dawki (patrz także punkt „Kiedy nie przyjmować leku EMEND”).

Działanie leku EMEND lub innych leków może być zakłócone w przypadku przyjmowania leku EMEND jednocześnie z innymi, niżej wymienionymi lekami. Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w przypadku przyjmowania któregokolwiek z następujących leków:

- środki antykoncepcyjne, w tym doustne środki antykoncepcyjne, plastry antykoncepcyjne, implanty i niektóre wkładki wewnątrzmaciczne (ang. IUDs, *Intrauterine devices*), które uwalniają hormony, mogą nie działać właściwie przy jednoczesnym podawaniu z lekiem EMEND. W trakcie leczenia oraz przez 2 miesiące po leczeniu lekiem EMEND należy stosować inne lub dodatkowe niehormonalne metody antykoncepcji,
- cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus (leki immunosupresyjne),
- alfentanył, fentanył (stosowane w leczeniu bólu),
- chinidyna (stosowana w leczeniu nieregularnej czynności serca),
- irynotekan, etopozyd, winorelbina, ifosfamid (leki stosowane w leczeniu raka),
- leki zawierające pochodne alkaloidów sporyszu, takie jak ergotamina i diergotamina (stosowane w leczeniu migreny),
- warfaryna, acenokumarol (leki przeciwkrzepliwe; konieczne może być wykonywanie badań krwi),
- ryfampicyna, klarytromycyna, telitromycyna (antybiotyki stosowane w leczeniu infekcji),
- fenytoina (stosowana w leczeniu napadów drgawkowych),
- karbamazepina (stosowana w leczeniu depresji oraz padaczki),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (leki uspokajające lub nasenne),
- preparaty zawierające ziele dziurawca (preparaty ziołowe stosowane w leczeniu depresji),
- inhibitory proteazy (stosowane w leczeniu zakażeń HIV),
- ketokonazol z wyjątkiem szamponów (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga – gdy organizm wytwarza nadmiar kortyzolu),
- itrakonazol, worykonazol, pozakonazol (leki przeciwgrzybicze),
- nefazodon (stosowany w leczeniu depresji),
- kortykosteroidy (takie jak deksametazon i metyloprednizolon),
- leki przeciwlękowe (takie jak alprazolam),
- tolbutamid (stosowany w leczeniu cukrzycy).

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Tego leku nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku.

Informacje dotyczące środków antykoncepcyjnych podane są w punkcie „EMEND a inne leki”.

Nie wiadomo, czy EMEND przenika do mleka ludzkiego, dlatego podczas leczenia tym lekiem nie zaleca się karmienia piersią. Ważne jest, aby poinformować lekarza prowadzącego o karmieniu piersią lub o zamiarze karmienia piersią przed zażyciem tego leku.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy wziąć pod uwagę, że u niektórych pacjentów po zastosowaniu leku EMEND mogą wystąpić zawroty głowy i senność. Należy unikać prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze lub obsługiwanie maszyn lub narzędzi, jeśli pojawią się zawroty głowy i senność po zastosowaniu tego leku (patrz punkt „Możliwe działania niepożądane”).

### **EMEND zawiera sacharozę.**

Kapsułki EMEND zawierają sacharozę. Jeżeli lekarz prowadzący rozpoznał u pacjenta nietolerancję na niektóre cukry, należy skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

### **EMEND zawiera sód**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować EMEND**

Ten lek należy zawsze przyjmować lub podawać dziecku zgodnie z zaleceniami lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. EMEND zawsze należy stosować z innymi lekami, żeby zapobiec wystąpieniu nudności i wymiotów. Po zakończeniu stosowania leku EMEND lekarz zaleci przyjmowanie innych leków, w tym kortykosteroidu (takiego jak deksametazon) i antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> (takiego jak ondansetron), zapobiegających występowaniu nudności i wymiotów. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Zalecana doustna dawka leku EMEND to:

1. Doba

- jedna kapsułka 125 mg na 1 godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii

**oraz**

2. i 3. Doba

- jedna kapsułka 80 mg każdego dnia
- Jeśli chemioterapia nie jest podawana, lek EMEND należy przyjąć rano.
- Jeśli chemioterapia jest podawana, lek EMEND należy przyjąć 1 godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii.

EMEND można przyjmować niezależnie od posiłków.

Kapsułkę należy połykać w całości, popijając niewielką ilością wody.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku EMEND**

Nie należy przyjmować większej liczby kapsułek niż zalecił lekarz. W przypadku przyjęcia zbyt dużej liczby kapsułek należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

### **Pominięcie przyjęcia leku EMEND**

W razie pominięcia dawki leku EMEND należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.



#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy przerwać stosowanie leku EMEND i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych, które mogą mieć ciężki przebieg i wymagać natychmiastowej pomocy medycznej:**

- pokrzywka, wysypka, świąd, utrudnione oddychanie lub przełykanie (częstość nieznana, nie może być określona na podstawie dostępnych danych); są to objawy reakcji alergicznej.

Zgłaszano inne działania niepożądane, wymienione poniżej.

**Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):**

- zaparcie, niestrawność;
- ból głowy;
- zmęczenie;
- utrata apetytu;
- czkawka;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

**Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100):**

- zawroty głowy, senność;
- trądzik, wysypka;
- niepokój;
- odbijanie, nudności, wymioty, zgaga, ból żołądka, suchość w ustach, oddawanie wiatrów;
- wzmożone bolesne oddawanie moczu lub pieczenie podczas oddawania moczu;
- osłabienie, ogólne złe samopoczucie;
- uderzenia gorąca/zaczerwienienie twarzy lub skóry;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca;
- gorączka ze zwiększonym ryzykiem zakażenia, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych.

**Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1000):**

- trudności z zebraniem myśli, brak energii, zaburzenia smaku;
- skórna wrażliwość na słońce, nadmierna potliwość, łojotok, owrzodzenie skóry, swędząca wysypka, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (rzadko występująca, ciężka reakcja skórna);
- euforia (uczucie przesadnego szczęścia), dezorientacja;
- zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze;
- ciężkie zaparcia, choroba wrzodowa żołądka, stan zapalny jelita cienkiego i grubego, owrzodzenia jamy ustnej, wzdęcia;
- częste oddawanie moczu, oddawanie większej ilości moczu niż zwykle, obecność glukozy lub krwi w moczu;
- dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, obrzęki, zmiany chodu;
- kaszel, obecność wydzieliny w tylnej części gardła, podrażnienie gardła, kichanie, ból gardła;
- obecność wydzieliny w oczach i swędzenie oczu;
- uczucie dzwonięcia w uszach;
- skurcze mięśni, osłabienie mięśni;
- nadmierne pragnienie;
- zwolnione bicie serca, choroby serca i naczyń krwionośnych;
- zmniejszona liczba krwinek białych, obniżone stężenie sodu we krwi, utrata masy ciała.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#).

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania tego leku.

## **5. Jak przechowywać EMEND**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie wyjmować kapsułki z blistra wcześniej, niż bezpośrednio przed jej przyjęciem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek EMEND**

- Substancją czynną jest aprepitant. Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg aprepitantu. Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg aprepitantu.
- Pozostałe składniki to sacharoza, celuloza mikrokrystaliczna (E 460), hydroksypropyloceluloza (E 463), sodu laurylosiarczan, żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), szelak, potasu wodorotlenek i żelaza tlenek czarny (E 172); kapsułka twarda 125 mg zawiera ponadto żelaza tlenek czerwony (E 172) oraz żelaza tlenek żółty (E 172).

### **Jak wygląda lek EMEND i co zawiera opakowanie**

Kapsułka twarda 125 mg jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „462” i „125 mg” oraz z różowego wieczka.

Kapsułka twarda 80 mg jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z biegnącymi od środka czarnymi nadrukami „461” i „80 mg” oraz z białego wieczka.

EMEND 125 mg i 80 mg kapsułki twarde jest dostępny w następujących opakowaniach:

- blister aluminiowy zawierający jedną kapsułkę 80 mg;
- opakowanie przeznaczone na 2-dniowe leczenie, zawierające dwie kapsułki 80 mg;
- 5 blisterów aluminiowych, każdy zawierający jedną kapsułkę 80 mg;
- blister aluminiowy zawierający jedną kapsułkę 125 mg;
- 5 blisterów aluminiowych, każdy zawierający jedną kapsułkę 125 mg;
- opakowanie przeznaczone na 3-dniowe leczenie, zawierające jedną kapsułkę 125 mg i dwie kapsułki 80 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### EMEND 125 mg proszek do sporządzania zawiesiny doustnej aprepitant

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta. Ta ulotka została przygotowana dla rodzica lub opiekuna dziecka, któremu będzie podawany ten lek – należy uważnie zapoznać się z tą informacją.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określoneму dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy skonsultować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. W tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest EMEND i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku EMEND
3. Jak podawać EMEND
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać EMEND
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest EMEND i w jakim celu się go stosuje

EMEND zawiera substancję czynną - aprepitant i należy do grupy leków zwanych antagonistami receptora neurokininowego 1 (NK<sub>1</sub>).

Mózg posiada specyficzny obszar, odpowiadający za nudności oraz wymioty. EMEND blokuje sygnały pochodzące z tego obszaru, powodując zmniejszenie częstości występowania nudności oraz wymiotów.

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej jest stosowany u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat **jednocześnie z innymi lekami** w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom wywołanym przez chemioterapię (leczenie przeciwnowotworowe) wywołującą silne i umiarkowane nudności i wymioty (leki takie jak cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna lub epirubicyna).

#### 2. Informacje ważne przed podaniem leku EMEND

##### Kiedy nie podawać leku EMEND

- jeśli dziecko ma uczulenie na aprepitant lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli dziecko jednocześnie przyjmuje lek zawierający pimozyd (stosowany w leczeniu chorób psychicznych);
- jeśli dziecko jednocześnie przyjmuje terfenadynę lub astemizol (leki stosowane w leczeniu kataru siennego i innych chorób alergicznych);
- jeśli dziecko jednocześnie przyjmuje cyzapryd (lek stosowany w leczeniu zaburzeń trawienia).

Nie należy podawać leku, jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy dziecka oraz należy poinformować lekarza prowadzącego o przyjmowaniu przez dziecko wyżej wymienionych leków, ponieważ przed zastosowaniem leku EMEND należy zmodyfikować leczenie. W razie wątpliwości należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed rozpoczęciem podawania tego leku.

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem podawania dziecku tego leku należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

## Choroby wątroby

Jeśli u dziecka występują zaburzenia czynności wątroby należy poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem podawania leku EMEND. Wątroba jest ważnym narządem w procesie rozkładu tego leku. Lekarz prowadzący może w związku z tym podjąć monitorowanie czynności wątroby dziecka w czasie leczenia.

## Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku EMEND proszek do sporządzania zawiesiny doustnej dzieciom w wieku poniżej 6 miesięcy oraz o masie ciała poniżej 6 kg, a także młodzieży w wieku od 12 do 18 lat, ponieważ proszku do sporządzania zawiesiny doustnej nie badano w tych grupach pacjentów.

## EMEND a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach których podawanie dziecku jest planowane. Jest to istotne, ponieważ EMEND może wpływać na działanie innych leków zarówno w okresie jego przyjmowania, jak i po zakończeniu leczenia. Również niektóre inne leki mogą wpływać na to jak działa ten lek.

Nie należy podawać leku EMEND oraz poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli dziecko przyjmuje którekolwiek z poniższych leków (patrz także „Kiedy nie podawać leku EMEND”). Leczenie tymi lekami będzie wymagało modyfikacji przed rozpoczęciem stosowania leku EMEND:

- pimozyd - stosowany w leczeniu chorób psychicznych,
- terfenadyna i astemizol - stosowane w leczeniu kataru siennego i innych chorób alergicznych,
- cyzapryd - stosowany w leczeniu zaburzeń trawienia.

Nie należy podawać tego leku i powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy dziecka.

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli dziecko przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- leki działające na układ odpornościowy – takie jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus,
- alfentanyl, fentanyl - stosowane w leczeniu bólu,
- chinidyna - stosowana w leczeniu nieregularnej czynności serca,
- leki stosowane w leczeniu raka – takie jak irynotekan, etopozyd, winorelbina, ifosfamid,
- leki zawierające pochodne alkaloidów sporyszu - takie jak ergotamina i diergotamina - stosowane w leczeniu migreny,
- leki zmniejszające krzepliwość – takie jak warfaryna, acenokumarol. U dziecka konieczne może być wykonywanie badań krwi w czasie leczenia lekiem EMEND,
- antybiotyki stosowane w leczeniu infekcji – takie jak ryfampicyna, klarytromycyna, telitromycyna,
- fenytoina - stosowana w leczeniu napadów drgawkowych,
- karbamazepina - stosowana w leczeniu depresji oraz padaczki,
- midazolam, triazolam, fenobarbital - leki uspokajające lub ułatwiające zasypianie,
- preparaty zawierające ziele dziurawca - preparaty ziołowe stosowane w leczeniu depresji,
- inhibitory proteazy - stosowane w leczeniu zakażeń HIV,
- ketokonazol z wyjątkiem szamponów (stosowany w leczeniu zespołu Cushinga – gdy organizm wytwarza nadmiar kortyzolu),
- leki przeciwgrzybicze takie jak itrakonazol, worykonazol, pozakonazol,
- nefazodon - stosowany w leczeniu depresji,
- kortykosteroidy - takie jak deksametazon i metyloprednizolon,
- leki przeciwlękowe takie jak alprazolam,
- tolbutamid - stosowany w leczeniu cukrzycy,
- środki antykoncepcyjne, w tym doustne środki antykoncepcyjne, plastry antykoncepcyjne, implanty i niektóre wkładki wewnątrzmaciczne (ang. IUDs, *Intrauterine devices*), które uwalniają hormony, mogą nie działać właściwie przy jednoczesnym stosowaniu z tym lekiem

W trakcie leczenia oraz przez 2 miesiące po leczeniu tym lekiem należy stosować inne lub dodatkowe niehormonalne metody antykoncepcji.  
Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy dziecka (lub w razie wątpliwości) należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką przed podaniem leku.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Tego leku nie należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W celu uzyskania informacji dotyczących ciąży, karmienia piersią i antykoncepcji, należy poradzić się lekarza.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Należy wziąć pod uwagę, że u niektórych pacjentów po zastosowaniu leku EMEND mogą wystąpić zawroty głowy i senność. Jeśli dziecko poczuje zawroty głowy lub senność, nie powinno jeździć na rowerze lub obsługiwać narzędzi ani maszyn.

### **EMEND zawiera sacharozę i laktozę**

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera sacharozę i laktozę. Jeżeli lekarz prowadzący rozpoznał u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem podawania tego leku dziecku.

### **EMEND zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na saszetkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

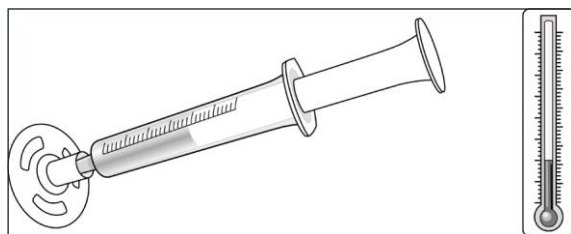
## **3. Jak podawać EMEND**

**Personel medyczny:** Patrz instrukcja przygotowania zawiesiny doustnej dla personelu medycznego znajdująca się na końcu tej ulotki, gdzie znajdują się informacje o sposobie przygotowania dawki leku EMEND w postaci zawiesiny doustnej.

**Rodzice i opiekunowie:** Ten lek należy zawsze podawać dziecku dokładnie tak jak zaleci to lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

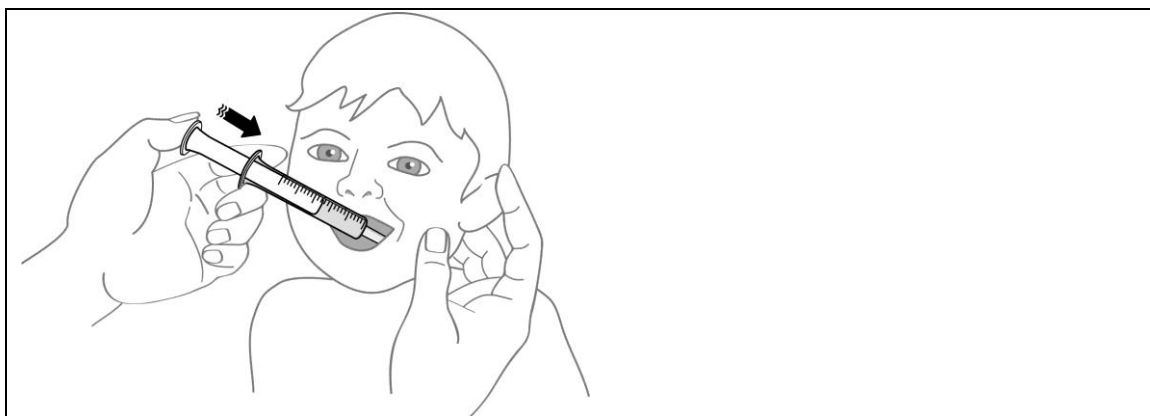
**Bardzo ważne, aby podawać ten lek dokładnie tak jak przedstawiono poniżej.**

W celu podania każdej dawki leku, rodzic lub opiekun otrzyma napełniony dozownik doustny, w którym znajduje się dawka leku przepisana dziecku.  
Dozownik do czasu podania leku dziecku należy przechowywać w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C).



Lek ten należy podać w ciągu 2 dni od otrzymania go od personelu medycznego.

Lek może być przechowywany w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 30°C) do 3 godzin przed podaniem.



Barwa zawiesiny w dozowniku doustnym może być w różnych odcieniach różowego (jasnoróżowy do ciemnoróżowego). Jest to normalne i lek nadaje się do użycia.

- Zdjąć nasadkę z dozownika doustnego.
- Umieścić końcówkę dozownika doustnego w ustach dziecka, wzdłuż wewnętrznej strony policzka, po prawej lub lewej stronie.
- Powoli naciskać tłok do samego końca, aby podać cały lek z dozownika doustnego.

Jeśli dziecko nie może przyjąć całej dawki, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Po zakończeniu, nie należy wyrzucać żadnych leków do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

#### **Ile leku podawać**

- Lekarz wyznaczy odpowiednią dawkę proszku do sporządzania zawiesiny doustnej na podstawie masy ciała dziecka.
- Nie należy zmieniać dawki leku lub przerywać leczenia bez wcześniejszego porozumienia z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

#### **Kiedy podawać lek**

##### 1. Doba

- Ten lek należy podać na 1 godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii.

##### 2. i 3. Doba

- Jeśli dziecku nie będą podawane chemioterapeutyki - lek ten należy podawać rano.
- Jeśli dziecku będą podawane chemioterapeutyki - lek ten należy podać 1 godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii.

EMEND można podawać niezależnie od posiłków.

EMEND zawsze należy stosować z innymi lekami, w celu zapobiegania wystąpieniu nudności i wymiotów. Po zakończeniu stosowania leku EMEND, lekarz może zalecić dziecku dalsze przyjmowanie innych leków zapobiegających wystąpieniu nudności i wymiotów, w tym:

- kortykosteroidu - takiego jak deksametazon i
- antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> - takiego jak ondansetron.

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **Podanie większej niż zalecana dawki leku EMEND**

Nie należy podawać dziecku więcej leku niż zalecił lekarz. W razie podania dziecku zbyt dużej ilości leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

#### **Pominięcie podania leku EMEND**

W razie pominięcia dawki leku EMEND u dziecka należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.



#### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

##### **Ciężkie działania niepożądane**

Należy przerwać podawanie tego leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli opiekun, lub dziecko zaobserwują którekolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych – dziecko może wymagać natychmiastowej pomocy medycznej:

- reakcja alergiczna – objawy mogą obejmować pokrzywkę, wysypkę, świąd, utrudnione oddychanie lub przełykanie (częstość nieznana).

Należy przerwać podawanie tego leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeżeli zostanie zauważone którekolwiek z powyższych ciężkich działań niepożądanych.

##### **Inne działania niepożądane**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli opiekun lub dziecko zaobserwują którekolwiek z wymienionych poniżej działań niepożądanych.

##### **Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10):**

- zaparcie lub niestrawność,
- ból głowy,
- zmęczenie,
- utrata apetytu,
- czkawka,
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi (obserwowane w badaniach krwi).

##### **Niezbyt często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100):**

- zawroty głowy lub senność,
- trądzik, wysypka,
- niepokój,
- odbijanie, nudności, wymioty, zgaga, ból żołądka, suchość w ustach, oddawanie wiatrów,
- bolesne oddawanie moczu lub pieczenie podczas oddawania moczu,
- osłabienie, ogólne złe samopoczucie,
- uderzenia gorąca/zaczerwienienie twarzy lub skóry,
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca,
- gorączka ze zwiększonym ryzykiem zakażenia, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (obserwowane w badaniach krwi).

##### **Rzadko występujące działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1000):**

- trudności z zebraniem myśli, brak energii, zaburzenia smaku,
- skórna wrażliwość na słońce, nadmierna potliwość, łojotok, owrzodzenie skóry, swędząca wysypka, zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (rzadko występująca, ciężka reakcja skórna),
- euforia (uczucie przesadnego szczęścia), dezorientacja,
- zakażenia bakteryjne, zakażenia grzybicze,
- ciężkie zaparcia, choroba wrzodowa żołądka, stan zapalny jelita cienkiego i grubego, owrzodzenia jamy ustnej, wzdęcia,
- częste oddawanie moczu lub oddawanie większej ilości moczu niż zwykle, obecność glukozy lub krwi w moczu,
- dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, obrzęki, zmiany chodu,
- kaszel, obecność wydzieliny w tylnej części gardła, podrażnienie gardła, kichanie, ból gardła,
- obecność wydzieliny w oczach i swędzenie oczu,
- uczucie dzwonienia w uszach,
- skurcze mięśni, osłabienie mięśni,
- nadmierne pragnienie,

- zwolnione bicie serca, choroby serca i naczyń krwionośnych,
- zmniejszona liczba krwinek białych, obniżone stężenie sodu we krwi, utrata masy ciała.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania tego leku.

## **5. Jak przechowywać EMEND**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **Przed rekonstrukcją:**

**Lek EMEND jest zazwyczaj przechowywany przez personel medyczny. W razie potrzeby, warunki przechowywania są następujące:**

Nie podawać tego leku dziecku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i saszetce po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga szczególnej temperatury przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

### **Po rekonstrukcji:**

Zawiesinę doustną można przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 30°C) do 3 godzin przed podaniem. Może być również przechowywana w lodówce (w temperaturze 2°C - 8°C) do 72 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek EMEND**

- Substancją czynną jest aprepitant. Każda saszetka zawiera 125 mg aprepitantu. Po rekonstrukcji 1 ml zawiesiny doustnej zawiera 25 mg aprepitantu.
- Pozostałe składniki to hydroksypropyloceluloza (E 463), sodu laurylosiarczan, sacharoza i laktoza (patrz punkt 2 „EMEND zawiera sacharozę i laktozę”), żelaza tlenek czerwony (E 172) oraz sodu stearylofumarany.

### **Jak wygląda lek EMEND i co zawiera opakowanie**

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej to różowy do jasnoróżowego proszek w saszetce jednokrotnego użytku.

Pudełko tekturowe jednokrotnego użytku

Jedno pudełko tekturowe zawiera jedną saszetkę, jeden dozownik doustny o pojemności 1 ml i jeden o pojemności 5 ml (polipropylenowy z silikonowym pierścieniem uszczelniającym), jedną nasadkę i jeden pojemnik do mieszania (polipropylenowy).

## Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

**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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

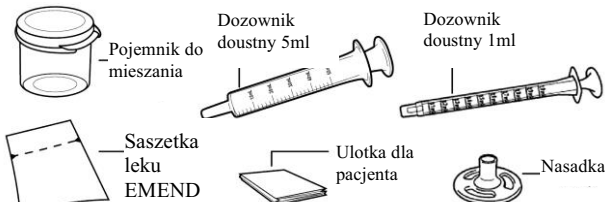
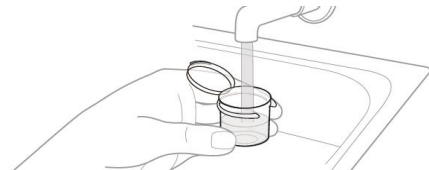
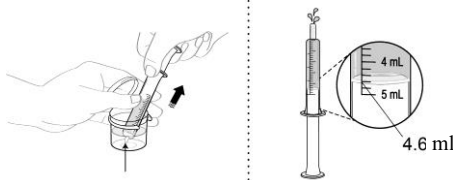


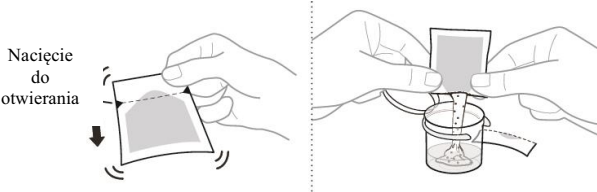
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

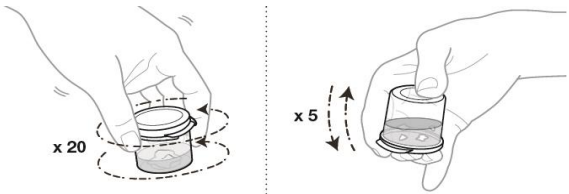
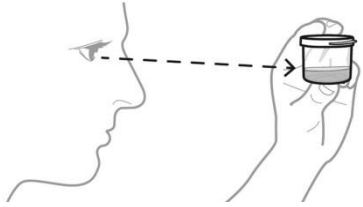
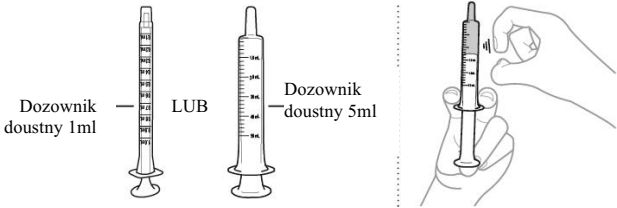
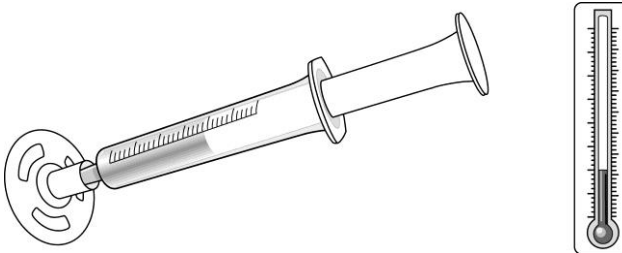
**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Poniższe informacje skierowane są wyłącznie do personelu medycznego:**

Instrukcja przygotowania zawiesiny doustnej, dla personelu medycznego

<p>Każde opakowanie leku EMEND zawiera saszetkę z proszkiem do przygotowania zawiesiny doustnej, dozownik doustny o pojemności 1 ml i 5 ml, jedną nasadkę i jeden pojemnik do mieszania.</p>	 <p>Pojemnik do mieszania, Dozownik doustny 5ml, Dozownik doustny 1ml, Saszetka leku EMEND, Ulotka dla pacjenta, Nasadka</p>
<p>1. Napełnić pojemnik do mieszania wodą pitną o temperaturze pokojowej.</p>	
<p>2. Pobrać 4,6 ml wody z pojemnika do mieszania do dozownika doustnego o pojemności 5 ml. <b>Należy upewnić się, że w dozowniku doustnym nie znajduje się powietrze (w przypadku obecności powietrza należy je usunąć).</b></p>	
<p>3. Wylać resztę wody pozostałej w pojemniku do mieszania</p>	
<p>4. Umieścić 4,6 ml wody z dozownika doustnego z powrotem w pojemniku do mieszania.</p>	
<p>5. Każda saszetka leku EMEND do sporządzenia zawiesiny doustnej zawiera 125 mg aprepitantu, który należy zawiesić w 4,6 ml wody, w wyniku czego końcowe stężenie to 25 mg/ml.</p> <p>Trzymać saszetkę leku EMEND proszek do sporządzenia zawiesiny doustnej pionowo i strząsnąć proszek na dno przed otwarciem saszetki.</p> <p>6. Wsypać całą zawartość saszetki do 4,6 ml wody w pojemniku do mieszania i zatrzęsnąć wieczko pojemnika.</p>	 <p>Nacięcie do otwierania</p>

<p>7. Mieszać zawiesinę EMEND delikatnie ruchem okrężnym 20 razy, następnie delikatnie odwracać do góry dnem 5 razy.</p> <p>Aby zapobiec pienieniu nie należy potrząsać pojemnikiem do mieszania. Mieszanina będzie miała kolor brudnoróżowy do jasnoróżowego.</p>			
<p>8. Sprawdzić, czy mieszanka EMEND nie zawiera grudek lub czy nie jest spieniona:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jeśli widoczne są jakiegokolwiek grudki, krok 7 należy powtarzać do czasu, aż grudki znikną.</li> <li>- jeśli widoczna jest piana, należy odczekać do czasu zniknięcia piany przed rozpoczęciem kroku 9.</li> </ul>			
<p>9. Napełnić dozownik doustny przepisaną dawką z pojemnika do mieszania zgodnie z poniższą tabelą.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wybrać dozownik doustny na podstawie dawki: <ul style="list-style-type: none"> <li>- należy użyć dozownika o pojemności 1 ml jeśli dawka wynosi 1 ml lub mniej;</li> <li>- należy użyć dozownika o pojemności 5 ml jeśli dawka jest większa niż 1 ml.</li> </ul> </li> <li>- Zazwyczaj w pojemniku pozostają resztki leku.</li> </ul> <p><b>Należy upewnić się, że w dozowniku doustnym nie znajduje się powietrze (w przypadku obecności powietrza, należy je usunąć).</b></p> <p><b>Należy upewnić się, że dozownik doustny zawiera przepisaną dawkę.</b></p>			
<p>EMEND zawiesina doustna</p> <p>25 mg/ml</p>	<p>Dzień 1.</p> <p>3 mg/kg mc. doustnie</p> <p>Maksymalna dawka 125 mg</p>	<p>Dzień 2.</p> <p>2 mg/kg mc. doustnie</p> <p>Maksymalna dawka 80 mg</p>	<p>Dzień 3.</p> <p>2 mg/kg mc. doustnie</p> <p>Maksymalna dawka 80 mg</p>
<p>10. Umieścić nasadkę na dozowniku doustnym aż do zatrzaśnięcia.</p> <p>11. Jeśli dawka nie zostanie podana natychmiast po odmierzeniu, napełniony dozownik/dozowniki doustne przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C-8°C w czasie do 72 godzin przez użyciem. Wydając dawkę/dawki opiekunowi, należy poinstruować go, aby przechowywał dozownik / dozowniki doustne w lodówce do czasu podania dawki.</p> <p>12. Zawiesinę doustną można przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 30°C) do 3 godzin przed podaniem.</p>			

<p>Usunąć pozostałą zawiesinę i odpady. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.</p>	
---	--