

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EMEND 125 mg kapseli, kova

EMEND 80 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 125 mg:n kapseli sisältää 125 mg aprepitanttia. Yksi 80 mg:n kapseli sisältää 80 mg aprepitanttia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 125 mg sakkaroosia (125 mg:n kapselissa).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 80 mg sakkaroosia (80 mg:n kapselissa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

125 mg:n kapseli on läpinäkymätön, alaosa on valkoinen ja yläosa vaaleanpunainen. Kapselin alaosaan on painettu mustalla painovärillä merkinnät "462" ja "125 mg". 80 mg:n kapselit ovat läpinäkymättömiä, ala- ja yläosa on valkoinen. Kapselin alaosaan on painettu mustalla painovärillä merkinnät "461" ja "80 mg".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy syöpäsairauksien hoitoon käytettävän voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajalääkityksen yhteydessä aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä lähtien.

EMEND 125 mg/80 mg annetaan yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

EMEND-kapseleita annetaan kolmen vuorokauden ajan osana hoito-ohjelmaa, johon kuuluvat myös kortikosteroidi ja 5-HT₃-antagonisti. Suositeltu annos on 125 mg suun kautta kerran vuorokaudessa yksi tunti ennen solunsalpaajahoidon aloittamista ensimmäisenä päivänä sekä 80 mg suun kautta kerran vuorokaudessa toisena ja kolmantena päivänä aamuisin.

Seuraavia hoito-ohjelmia suositellaan aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn pahoinvointia aiheuttavan syöpäsairauksien solunsalpaajalääkityksen yhteydessä:

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoito

	1. päivä	2. päivä	3. päivä	4. päivä
EMEND	125 mg suun kautta	80 mg suun kautta	80 mg suun kautta	ei lainkaan
Deksametasoni	12 mg suun kautta	8 mg suun kautta	8 mg suun kautta	8 mg suun kautta
5-HT ₃ -antagonistit	Vakioannos 5-HT ₃ -antagonisteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista	ei lainkaan	ei lainkaan	ei lainkaan

Deksametasoni annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä sekä aamuisin 2. - 4. päivänä. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoito

	1. päivä	2. päivä	3. päivä
EMEND	125 mg suun kautta	80 mg suun kautta	80 mg suun kautta
Deksametasoni	12 mg suun kautta	ei lainkaan	ei lainkaan
5-HT ₃ -antagonistit	Vakioannos 5-HT ₃ -antagonisteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista	ei lainkaan	ei lainkaan

Deksametasoni annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

Pediatriset potilaat

Nuoret (12–17-vuotiaat)

EMEND-kapseleita annetaan 3 vuorokauden ajan osana hoito-ohjelmaa, johon sisältyy 5-HT₃-antagonisti. EMEND-kapseleiden suositusannos on 125 mg suun kautta päivänä 1 ja 80 mg suun kautta päivinä 2 ja 3. EMEND annetaan suun kautta yksi tunti ennen solunsalpaajahoitoa päivinä 1, 2 ja 3. Jos solunsalpaajaa ei anneta päivinä 2 ja 3, EMEND annetaan aamuisin. Katso valitun 5-HT₃-antagonistin valmisteyhteenvedosta tarkoituksenmukaiset annostustiedot. Jos kortikosteroidia, kuten deksametasonia, annetaan samanaikaisesti EMENDin kanssa, annettava kortikosteroidin annos on 50 % tavanomaisesta annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

80 mg:n ja 125 mg:n kapselien turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla. Katso oraalisuspensiota varten tarkoitetun jauheen valmisteyhteenvedosta tarkoituksenmukainen annostus imeväisille, pikkulapsille ja 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille lapsille.

Yleistä

Yhteiskäytön tehosta muiden kortikosteroidien ja 5-HT₃-antagonistien kanssa on vain vähän tietoja. Lisätietoa yhteiskäytöstä kortikosteroidien kanssa, ks. kohta 4.5. Tutustu samanaikaisesti käytettävien 5-HT₃-antagonistien valmisteyhteenvedoihin.

Erytisyryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen sukupuolen perusteella ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoidoa vaativa munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ollenkaan. Aprepitantin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Kovat kapselit niellään kokonaisina.

EMEND voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on käytettävissä vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei lainkaan. EMENDin käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

CYP3A4-yhteisvaikutukset

EMENDin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti suun kautta muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymien välityksellä ja joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, ergotamiinijohdoksia, fentanyyliä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.5). On myös syytä olla erityisen varovainen annettaessa samanaikaisesti irinotekaania, koska yhteiskäyttö voi lisätä sen toksisuutta.

Yhteiskäyttö varfariinin (CYP2C9-substraatin) kanssa

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalized Ratio) on seurattava tarkoin EMEND-hoidon aikana ja 14 vuorokauden ajan jokaisen kolmen vuorokauden EMEND-hoitojakson jälkeen (ks. kohta 4.5).

Yhteiskäyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä EMEND-hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisy menetelmiä on käytettävä EMEND-hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen EMEND-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

EMEND-kapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä valmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aprepitantti (125 mg/80 mg) on CYP3A4:n substraatti, kohtalainen estäjä ja indusoija. Aprepitantti on myös CYP2C9:n indusoija. EMEND-hoidon aikana CYP3A4-entsyymien toiminta on estynyt. EMEND aiheuttaa hoidon lopettamisen jälkeen ohimenevän, lievän CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymien ja

glukuronidaation induktion. Aprepitantilla ei näytä olevan yhteisvaikutuksia kuljetusproteiinin, P-glykoproteiinin, kanssa, mistä on osoituksena se, ettei sillä ole yhteisvaikutuksia digoksiinin kanssa.

Aprepitantin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

CYP3A4:n esto

Kohtalaisena CYP3A4:n estäjänä aprepitantti (125 mg/80 mg) voi suurentaa muiden samanaikaisesti annettujen CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Suun kautta annettujen CYP3A4:n substraattien aikaansaama kokonaisaltistus voi nousta jopa kolminkertaiseksi kolmen päivän EMEND-hoidon aikana. Aprepitantilla on todennäköisesti vähäisempi vaikutus laskimoon annettujen CYP3A4:n substraattien pitoisuuteen plasmassa. EMENDiä ei saa käyttää samanaikaisesti pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa (ks. kohta 4.3). Aprepitantin aiheuttama CYP3A4:n toiminnan estyminen voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa vakaviin tai hengenvaarallisiin reaktioihin. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti EMENDiä ja suun kautta annettavia lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymien välityksellä ja joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, dihydroergotamiinia, ergotamiinia, fentanylia ja kinidiiniä (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit

Deksametasoni: Tavanomaista deksametasonin suun kautta otettavaa annosta tulisi pienentää noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä EMENDin (125 mg/80 mg) kanssa. Kliinisissä solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyä koskevissa tutkimuksissa yhteisvaikutusten mahdollisuus otettiin huomioon deksametasoniannosta valittaessa (ks. kohta 4.2). Hoito-ohjelmassa annettiin EMENDiä 125 mg ja deksametasonia 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä ja EMENDiä 80 mg/vrk ja deksametasonia 8 mg suun kautta 2. - 5. päivänä. Tällöin deksametasonin, CYP3A4:n substraatin, AUC-arvo nousi 2,2-kertaiseksi ensimmäisenä ja viidentenä hoitopäivänä.

Metyyliprednisoloni: Metyyliprednisolonin tavanomaista laskimoon annettavaa annosta tulisi pienentää noin 25 % ja suun kautta otettavaa annosta noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä EMENDin (125 mg/80 mg) kanssa. EMENDiä annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä 2. - 3. päivänä 80 mg/vrk ja metyyliiprednisolonia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg laskimoon sekä 2. - 3. päivänä 40 mg suun kautta. EMENDin vaikutuksesta metyyliiprednisolonin, CYP3A4:n substraatin, AUC-arvo nousi 1,3-kertaiseksi ensimmäisenä ja 2,5-kertaiseksi kolmantena hoitopäivänä.

Yhtäjaksoisesti annetun metyyliiprednisolonin AUC-arvo voi hoidon myöhäisemmässä vaiheessa pienentyä kahden viikon kuluessa EMEND-annoksesta, johtuen aprepitantin CYP3A4:ä indusoivasta vaikutuksesta. Tämän vaikutuksen oletetaan olevan selvempi annettaessa metyyliiprednisolonia suun kautta.

Solunsalpaajat

Kun EMENDiä annettiin farmakokineettisissä tutkimuksissa 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg/vrk toisena ja kolmantena päivänä, se ei vaikuttanut laskimoon ensimmäisenä päivänä annetun doketaksin eikä laskimoon ensimmäisenä tai kahdeksantena päivänä annetun vinorelbiinin farmakokinetiikkaan. EMENDin vaikutus suun kautta annettujen CYP3A4:n substraattien farmakokinetiikkaan on suurempi kuin laskimoon annettujen CYP3A4:n substraattien farmakokinetiikkaan. Siksi yhteisvaikutusta suun kautta annettujen, pääasiassa tai osittain CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien solunsalpaajien (esim. etoposidi, vinorelbiini) kanssa ei voida sulkea pois. Pääasiassa tai osittain CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita saavien potilaiden hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta ja heidän tilaansa tulisi seurata tavanomaista tarkemmin (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu neurotoksisia tapahtumia, jotka ovat mahdollisia ifosfamidin haittavaikutuksia, kun aprepitanttia ja ifosfamidia on annettu samanaikaisesti.

Immunosuppressiiviset aineet

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn annetun kolmen vuorokauden aprepitanttihoidon aikana altistuminen CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituville immunosuppressiivisille lääkkeille (esim. siklosporiinille, takrolimuusille, everolimuusille ja

sirolimuusille) saattaa ensin suurentua kohtalaisesti ja ohimenevästi ja pienentyä sitten jonkin verran. Kolmen vuorokauden hoidon lyhyen keston vuoksi ja koska altistuksen muutokset ovat vähäisiä ja ajasta riippuvia, immunosuppressiivisen lääkkeen annostuksen pienentämistä ei suositella kolmen vuorokauden EMEND-hoidon aikana

Midatsolaami

Kun midatsolaamia tai muita CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja (alpratsolaamia, triatsolaamia) annetaan yhdessä EMENDin (125 mg/80 mg) kanssa, niiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, minkä mahdolliset vaikutukset on syytä ottaa huomioon.

Kun EMENDiä annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg ja 2. - 5. päivänä 80 mg/vrk ja midatsolaamia annettiin 2 mg kerta-annoksena suun kautta EMEND-hoito-ohjelman ensimmäisenä ja viidentenä päivänä, EMEND nosti herkän CYP3A4:n substraatin, midatsolaamin, AUC-arvon 2,3-kertaiseksi ensimmäisenä ja 3,3-kertaiseksi viidentenä hoitopäivänä.

Toisessa tutkimuksessa midatsolaamia annettiin 2 mg laskimoon ennen kolmipäiväisen EMEND-hoidon alkamista sekä 4., 8. ja 15. hoitopäivänä. EMENDiä annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk. EMEND nosti midatsolaamin AUC-arvoa neljäntenä päivänä 25 %, mutta laski midatsolaamin AUC-arvoa kahdeksantena päivänä 19 % ja 15. päivänä 4 %. Näillä vaikutuksilla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Kolmannessa tutkimuksessa, jossa annettiin midatsolaamia laskimoon ja suun kautta, annettiin EMENDiä 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg toisena ja kolmantena päivänä. Lisäksi annettiin ondansetronia 32 mg ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä ja 8 mg 2. - 4. päivänä. Tämä yhdistelmä (ts. EMEND, ondansetroni ja deksametasoni) laski suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvoa 16 % 6. päivänä, 9 % 8. päivänä, 7 % 15. päivänä ja 17 % 22. päivänä. Näillä vaikutuksilla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Lisäksi yhdessä tutkimuksessa annettiin midatsolaamia laskimoon ja EMENDiä. 2 mg midatsolaamia annettiin laskimoon yksi tunti sen jälkeen, kun EMENDiä oli annettu 125 mg:n kerta-annos suun kautta. Midatsolaamin AUC-arvo plasmassa nousi 1,5-kertaiseksi. Tällä vaikutuksella ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Induktio

Heikkona CYP2C9:n, CYP3A4:n ja glukuronidaation indusioijana aprepitantti voi vähentää näiden reittien kautta eliminoituvien substraattien pitoisuutta plasmassa kahden viikon aikana hoidon alkamisesta. Vaikutus voi näkyä vasta kolme vuorokautta kestävä EMEND-hoidon lopettamisen jälkeen. CYP2C9:n ja CYP3A4:n substraattien induktio on ohimenevä ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 3-5 vuorokautta kolme vuorokautta kestävä EMEND-hoidon lopettamisen jälkeen. Vaikutus kestää muutaman vuorokauden, heikkenee hitaasti sen jälkeen ja on kliinisesti merkityksetön kahden viikon kuluttua EMEND-hoidon lopettamisen jälkeen. Glukuronidaation lievä induktio on myös nähtävissä, kun aprepitanttia on annettu suun kautta 80 mg seitsemän päivän ajan. Vaikutuksesta CYP2C8- ja CYP2C19-entsyymeihin ei ole tietoa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, mikäli varfariinia, asenokumarolia, tolbutamidia, fenytoiinia tai muita lääkkeitä, joiden tiedetään metaboloituvan CYP2C9-entsyymien välityksellä, annetaan tämän jakson aikana.

Varfariini

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden trombolastiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn annettavan EMEND-hoidon aikana ja kahden viikon ajan jokaisen kolmen vuorokauden EMEND-hoitojakson jälkeen (ks. kohta 4.4). Kun terveille koehenkilöille, joiden pitkäaikainen varfariinihoito oli tasapainossa, annettiin EMENDiä ensimmäisenä päivänä 125 mg kerta-annoksena sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk, EMEND ei vaikuttanut kolmantena hoitopäivänä määritettyyn R(+)- eikä S(-)-varfariinin AUC-arvoon plasmassa. S(-)-varfariinin (CYP2C9:n substraatti) ennen seuraavaa annosta mitattu minimipitoisuus (trough) oli kuitenkin pienentynyt 34 % ja INR lyhentynyt 14 % viiden vuorokauden kuluttua EMEND-hoidon päättymisestä.

Tolbutamidi

Kun EMENDiä annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk, tolbutamidin (CYP2C9:n substraatti) AUC-arvo pieneni neljäntenä päivänä 23 %, kahdeksantena päivänä 28 % ja 15. päivänä 15 %, kun sitä annettiin 500 mg:n kerta-annos suun kautta ennen kolmen vuorokauden EMEND-hoidon alkamista sekä 4., 8. ja 15. päivänä.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä EMEND-hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisy menetelmiä on käytettävä EMEND-hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen EMEND-annoksen jälkeen.

Kliinisessä tutkimuksessa EMEND-hoidon aikana annettiin etinyyliestradiolia ja noretisteronia sisältävä ehkäisytabletti 1. - 21. hoitopäivänä. EMENDiä annettiin 8. päivänä 125 mg ja 9. - 10. päivänä 80 mg/vrk. Lisäksi annettiin ondansetronia 32 mg laskimoon 8. päivänä sekä deksametasonia suun kautta 8. päivänä 12 mg ja 9. - 11. päivänä 8 mg/vrk. Tutkimuksessa etinyyliestradiolin minimipitoisuudet (trough) pienenivät 9. - 21. päivänä jopa 64 % ja noretisteronin vastaavasti jopa 60 %.

5-HT₃-antagonistit

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa aprepitantilla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ondansetronin, granisetronin eikä hydrodolasetronin (dolasetronin aktiivinen metaboliitti) farmakokinetiikkaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus aprepitantin farmakokinetiikkaan

Jos EMENDiä annetaan yhdessä CYP3A4:n toimintaa estävien lääkeaineiden (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja proteaasineistäjien) kanssa, on noudatettava varovaisuutta, koska yhteiskäyttö saattaa suurentaa aprepitantin pitoisuutta plasmassa moninkertaisesti (ks. kohta 4.4).

EMENDin samanaikaista antoa yhdessä CYP3A4:n toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkeaineiden (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, karbamatsapiinin, fenobarbitaalin) kanssa tulisi välttää, koska nämä pienentävät aprepitantin pitoisuutta plasmassa ja saattavat siten heikentää EMEND-hoidon tehoa. EMENDin ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden yhteiskäyttöä ei suositella.

Ketokonatsoli

Kun ketokonatsolia, voimakasta CYP3A4:n estäjää, annettiin 400 mg/vrk kymmenen päivän ajan ja aprepitanttia annettiin 125 mg kerta-annoksena ketokonatsoli hoidon viidentenä päivänä, aprepitantin AUC-arvo nousi noin viisinkertaiseksi ja aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo noin kolminkertaiseksi.

Rifampisiini

Kun rifampisiinia, voimakasta CYP3A4:n indusoijaa, annettiin 600 mg/vrk 14 päivän ajan ja aprepitanttia annettiin 375 mg kerta-annoksena tämän hoitojakson yhdeksäntenä päivänä, aprepitantin AUC-arvo pieneni 91 % ja aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo pieneni 68 %.

Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä EMEND-hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisy menetelmiä on käytettävä EMEND-hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen EMEND-annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Aprepitantin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Aprepitantin mahdollista toksista vaikutusta lisääntymiseen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei ole onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta, kuin mitä saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeutista annosta 125 mg/80 mg. Näissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä välittömistä eikä välillisistä haitallisista vaikutuksista tiineyteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Neurokiniinisäätelyn muutosten mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen ei tunneta. EMENDiä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Aprepitanti erittyy imettävien rottien maitoon. Koska ei tiedetä, erittykö aprepitanti äidinmaitoon, ei imettämistä suositella EMEND-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Aprepitantin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta kuin saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeutista annosta. Näissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu viitteitä välittömistä eikä välillisistä haitallisista vaikutuksista paritteluun, hedelmällisyyteen, alkion-/sikiönkehitykseen eikä siittiöiden lukumäärään ja liikkuvuuteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

EMENDillä voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn, pyöräilyyn ja koneidenkäyttökykyyn. EMENDin käytön yhteydessä voi esiintyä heitehuimausta ja uupumusta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aprepitantin turvallisuutta on arvioitu noin 6500 aikuisen aineistossa yli 50:ssä tutkimuksessa ja 184 lapsen ja nuoren aineistossa kahdessa kontrolloidussa pediatriassa kliinisessä tutkimuksessa.

Kun aikuiset olivat saaneet voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Highly Emetogenic Chemotherapy* (HEC)), yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, olivat: nikottelu (4,6 % vs. 2,9 %), ALAT-arvon kohoaminen (2,8 % vs. 1,1 %), ruoansulatushäiriöt (2,6 % vs. 2,0 %), ummetus (2,4 % vs. 2,0 %), päänsärky (2,0 % vs. 1,8 %) ja vähentynyt ruokahalu (2,0 % vs. 0,5 %). Kun potilaat olivat saaneet kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Moderately Emetogenic Chemotherapy* (MEC)), yleisin haittavaikutus, joka raportoitiin aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, oli uupumus (1,4 % vs. 0,9 %).

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin enemmän aprepitanttihoitoa saaneilla pediatriassa potilailla kuin verrokkivalmistetta saaneilla potilailla, jotka saivat syöpäsairauksien hoitoon käytettävää, pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, olivat hikka (3,3 % vs. 0,0 %) ja kasvojen punoitus (1,1 % vs. 0,0 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia todettiin HEC- ja MEC-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä useammin aprepitanttihoitoa saaneilla potilailla kuin tavanomaista hoitoa saaneilla aikuisilla tai pediatriassa potilailla tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Taulukossa annetut esiintymistiheydet pohjautuvat aikuisilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin; pediatriassa tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet olivat joko samankaltaiset tai niitä ilmeni vähemmän, mikäli niitä ei ole erikseen mainittu taulukossa. Joitakin aikuisten harvinaisempia haittavaikutuksia ei todettu pediatriassa tutkimuksissa.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	kandidiaasi, stafylokokki-infektiot	harvinainen
Veri ja imukudos	kuumeinen neutropenia, anemia	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaktiset reaktiot	tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	vähentynyt ruokahalu	yleinen
	jatkuva jano	harvinainen
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus	melko harvinainen
	ajan ja paikan tajun hämärtyminen, euforinen mieliala	harvinainen
Hermosto	päänsärky	yleinen
	heitehuimaus, uneliaisuus	melko harvinainen
	kognitiiviset häiriöt, horros, makuuainhäiriöt	harvinainen
Silmät	sidekalvotulehdus	harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	korvien soiminen	harvinainen
Sydän	sydämentykytys	melko harvinainen
	bradykardia, sydän- ja verisuonihäiriöt	harvinainen
Verisuonisto	punoitus/kasvojen punoitus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nikottelu	yleinen
	suunielun kipu, aivastelu, yskä, lima nielussa, kurkun ärsytys	harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ummetus, ruoansulatushäiriöt	yleinen
	röyhtäily, pahoinvointi [†] , oksentelu [†] , gastroesofageaalinen refluksitauti, vatsakivut, suun kuivuminen, ilmavaivat	melko harvinainen
	puhjennut pohjukaissuolihaava, suutulehdus, vatsan pingotus, kova uloste, neutropeeninen koliitti	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma, akne	melko harvinainen
	valoherkkyysoireet, voimakas hikoilu, talivuoto, ihon haavaumat, kutiava ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi	harvinainen
	kutina, nokkosihottuma	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihasheikkous, lihasspasmit	harvinainen
Munuaiset ja virtsatie	dysuria	melko harvinainen
	tiheä virtsaamistarve	harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus	yleinen
	voimattomuus, yleinen huonovointisuus	melko harvinainen
	edeema, epämiellyttävä tunne rintakehässä, kävelyhäiriöt	tuntematon

Tutkimukset	ALAT-arvon nousu	yleinen
	ASAT-arvon nousu, alkalisen fosfataasin nousu veressä	melko harvinainen
	punasoluja virtsassa, vähentynyt veren natriumpitoisuus, painon lasku, neutrofiilimäärän pieneneminen, glukoosia virtsassa, lisääntynyt virtsamäärä	harvinainen

†Pahoinvointi ja oksentelu olivat tehon muuttujia ensimmäisen viiden päivän ajan solunsalpaajahoidon jälkeen ja ne ilmoitettiin haittavaikutuksina vasta sen jälkeen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

HEC- ja MEC-tutkimusten jatkohoitotutkimuksessa, jossa annettiin vielä kuusi jaksoa solunsalpaajahoidoa, haittavaikutukset olivat aikuisilla yleisesti samanlaisia kuin ensimmäisen hoitajakson aikana.

Aktiivikontrolloidussa kliinisessä lisätutkimuksessa, johon osallistui 1169 aprepitanttia ja voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saavaa aikuispotilasta, haittavaikutusprofiili oli yleisesti samanlainen kuin muissa aprepitantilla tehdyissä HEC-tutkimuksissa.

Muut kuin solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua koskevat tutkimukset

Aikuispotilailla, jotka saivat 40 mg:n kerta-annoksen aprepitanttia leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, todettiin lisäksi seuraavia haittavaikutuksia, joita esiintyi yleisemmin kuin ondansetronia saaneilla potilailla: ylävatsakipu, epänormaalit äänet suolistosta, ummetus*, dysartria, hengenahdistus, hypestesia, unettomuus, mioosi, pahoinvointi, tuntohäiriöt, vatsavaivat, subileus*, heikentynyt näöntarkkuus, hengityksen vinkuminen.

*Raportoitu potilailla, jotka käyttivät suurempia annoksia aprepitanttia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa EMEND-hoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa. Potilaan tilaa on tarkkailtava. Aprepitantin antiemeettisen vaikutuksen vuoksi oksennuttaminen lääkkeiden avulla ei ehkä tehoa.

Aprepitantia ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, ATC-koodi: A04AD12.

Aprepitantti on selektiivinen antagonistisi, jolla on voimakas affiniteetti ihmisen substanssi P:n neurokiniini 1 (NK₁)-reseptoreihin.

Kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelma aikuisilla

Kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana yhteensä 1094 aikuispotilasta, joiden solunsalpaajahoito sisälsi sisplatiinia ≥ 70 mg/m². Niissä verrattiin aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä ja 8 mg suun kautta kahdesti päivässä 2. - 4. päivänä). Vaikka ondansetronin 32 mg:n annosta laskimoon käytettiin kliinisissä tutkimuksissa, ei tätä annosta enää suositella käytettäväksi. Katso valitun 5-HT₃-antagonistin tuotetiedoista sopiva annostus.

Tehon arviointi perustui seuraavaan yhdistettyyn kriteeriin: täydellinen hoitovaste (ei oksenteluepisodeja eikä varalääkkeiden käyttöä) pääasiassa ensimmäisen solunsalpaajahoitojakson aikana. Kummankin tutkimuksen tuloksia arvioitiin erikseen ja yhdistettyinä.

Taulukossa 1 on yhteenveto tärkeimmistä tutkimustuloksista, kun tulokset oli arvioitu yhdistettyinä.

Taulukko 1.

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat, Vasteprocentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa – Ensimmäinen solunsalpaajahoitojakso

YHDISTETYT KRITTEERIT	Aprepitanttihoito-ohjelma (n= 521) [†] %	Tavanomainen hoito (n= 524) [†] %	Ero* %	(95 % CI)
Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)				
Yhteensä (0-120 h)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 h	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 h	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
YKSITTÄISET KRITTEERIT				
Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)				
Yhteensä (0-120 h)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 h	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 h	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Ei merkittävää pahoinvointia (enintään < 25 mm VAS-asteikolla 0–100 mm janalla)				
Yhteensä (0-120 h)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 h	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

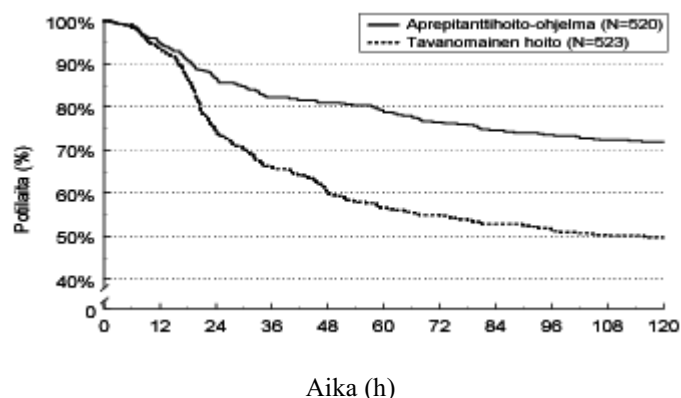
* Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu sukupuolta eikä samanaikaista solunsalpaajahoitoa, jotka olivat mukana kerroinsuhteiden (odds ratio) ja logististen mallien primaarianalyseissä.

[†] Aprepitanttihoito-ohjelmassa yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain akuutin vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyyseistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja viivästyneen vaiheen tulokset; tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain viivästyneen vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyyseistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja akuutin vaiheen tulokset.

Ensimmäisen pahoinvointikohtauksen arvioitu ilmaantumisaikajako yhteisanalysissä on kuvattuna Kaplan-Meierin käyrällä kuvassa 1.

Kuva 1.

Niiden voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneiden aikuispotilaiden prosentuaalinen osuus ajan funktiona, joilla ei ollut pahoinvointia –
Ensimmäinen solunsalpaajahoitajakso



Tilastollisesti merkitsevät tehon erot todettiin kummassakin tutkimuksessa myös erikseen.

Näiden kahden kliinisen tutkimuksen aikuispotilaista 851 osallistui jatkohoitotutkimukseen, jossa heille annettiin vielä viisi solunsalpaajahoitajaksoa. Aprepitanttihoiton teho todennäköisesti säilyi kaikkien jaksojen ajan.

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana yhteensä 866 aikuispotilasta (864 naista, 2 miestä), joiden solunsalpaajahoito sisälsi syklofosfamidia 750-1500 mg/m² tai syklofosfamidia 500-1500 mg/m² ja doksorubisiinia (≤ 60 mg/m²) tai epirubisiinia (≤ 100 mg/m²). Tutkimuksessa verrattiin aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 8 mg suun kautta (kaksi kertaa ensimmäisenä päivänä ja 12 tunnin välein toisena ja kolmantena päivänä) + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä).

Tehon arviointi perustui seuraavaan yhdistettyyn kriteeriin: täydellinen hoitovaste (ei oksenteluepisodeja eikä varalääkkeiden käyttöä) pääasiassa ensimmäisen solunsalpaajahoitajakson aikana.

Taulukossa 2 on yhteenveto tärkeimmistä tutkimustuloksista.

Taulukko 2.

Aikuispotilaiden vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa – Ensimmäinen solunsalpaajahoitojakso
Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

YHDISTETYT KRITEERIT	Aprepitanttihoito- ohjelma (n= 433) [†] %	Tavanomainen hoito (n= 424) %	Ero* %	(95 % CI)
Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)				
Yhteensä (0-120 h)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 h	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 h	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
YKSITTÄISET KRITEERIT				
Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)				
Yhteensä (0-120 h)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 h	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 h	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Ei merkittävää pahoinvointia (enintään < 25 mm VAS-asteikolla 0–100 mm janalla)				
Yhteensä (0-120 h)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 h	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 h	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu ikäryhmää (< 55-vuotiaat, ≥ 55-vuotiaat) eikä tutkijaryhmää, jotka olivat mukana kerroinsuhteiden (odds ratio) ja logististen mallien primaarianalyysissä.

[†] Aprepitanttihoito-ohjelmassa yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain akuutin vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyysistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja viivästyneen vaiheen tulokset.

Samanaikaisen tutkimuksen 744 aikuispotilasta osallistui jatkohoitotutkimukseen, jossa heille annettiin vielä kolme solunsalpaajahoitojaksoa. Aprepitanttihoitoon teho todennäköisesti säilyi kaikkien jaksoiden ajan.

Toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä tehdyssä kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa aprepitanttihoito-ohjelmaa verrattiin tavanomaiseen hoitoon, oli mukana 848 aikuispotilasta (652 naista ja 196 miestä), joiden solunsalpaajahoito-ohjelma sisälsi erisuuruisina laskimoon annettuina annoksina oksaliplatiinia, karboplatiinia, epirubiiniä, idarubiiniä, ifosfamiinia, irinotekaniinia, daunorubiiniä, doksorubiiniä; syklofosfamiinia (< 1500 mg/m² laskimoon) tai sytarabiiniä (> 1 g/m² laskimoon). Aprepitanttihoito-ohjelmaa saavat potilaat saivat solunsalpaajahoitoa eri syöpätyyppeihin, kuten rintasyöpään (52 %), ruoansulatuselimistön syöpiin (21 %), joihin kuului myös kolorektaalisyöpä, keuhkasyöpään (13 %) ja gynekologisiin syöpiin (6 %). Aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) verrattiin tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 8 mg suun kautta (kaksi kertaa ensimmäisenä päivänä ja 12 tunnin välein toisena ja kolmantena päivänä) + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä).

Tehon arviointi perustui seuraavien ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien arviointiin: ei oksentelua koko arviointijakson aikana (0-120 tuntia solunsalpaajahoitoon jälkeen), aprepitanttihoito-ohjelman turvallisuuden ja siedettävyyden arviointi solunsalpaajahoitoon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja täydellinen vaste (ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä) koko arviointijakson aikana (0-120 tuntia solunsalpaajahoitoon jälkeen). Lisäksi "ei merkittävää pahoinvointia" arvioitiin tutkimuksellisenä päätetapahtumana koko arviointijakson aikana (0-120 tuntia solunsalpaajahoitoon jälkeen) ja post-hoc-analyysinä akuutin ja viivästyneen vaiheen aikana.

Taulukossa 3 on tiivistelmä tärkeimmistä tutkimustuloksista.

Taulukko 3.
Aikuispotilaiden vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa tutkimuksessa 2 – Ensimmäinen solunsalpaajahoitojakso
Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

	Aprepitanttihoito -ohjelma (n = 425) %	Tavanomainen hoito (n = 406) %	Ero* %	(95 % CI)
Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)				
Yhteensä (0-120 h)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 h	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 h	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)				
Yhteensä (0-120 h)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 h	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 h	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Ei merkittävää pahoinvointia (enintään < 25 mm VAS-ateikolla 0–100 mm janalla)				
Yhteensä (0-120 h)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 h	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 h	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu sukupuolta eikä aluetta, jotka olivat mukana primaarisessa analyysissä, jossa käytettiin logistisia malleja.

Aprepitanttiyhdistelmähoidon hyöty koko tutkimuspopulaatiossa perustui pääasiassa niiden potilaiden, esimerkiksi naisten, tuloksiin, jotka saivat huonon vasteen tavanomaisella hoito-ohjelmalla.

Aprepitanttiryhmässä tulokset olivat kuitenkin numeerisesti paremmat kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä iästä, kasvaintyyppistä tai sukupuolesta riippumatta. Täydellinen hoitovaste saavutettiin aprepitanttihoito-ohjelmalla 209/324 (65 %) naisella ja 83/101 (82 %) miehellä ja tavanomaisella hoito-ohjelmalla 161/320 (50 %) naisella ja 68/87 (78 %) miehellä.

Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivista vertailuvalmistetta sisältäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 302 lasta ja nuorta (iältään 6 kuukautta – 17 vuotta), jotka saivat kohtalaisesti tai voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, aprepitanttihoitoa verrattiin vertailulääkitykseen solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä. Aprepitanttihoitoa arvioitiin yhden hoitosyklin (hoitosykli 1) aikana. Potilailla oli mahdollisuus saada aprepitanttia avoimessa vaiheessa myöhempien hoitosykliden aikana (valinnaiset hoitosykli 2–6), mutta tehoa ei arvioitu näiden valinnaisten hoitosykliden aikana. 12–17-vuotiaiden nuorten (n = 47) aprepitanttilääkitys sisälsi 125 mg:n annokset suun kautta annettavia EMEND-kapseleita päivänä 1 ja 80 mg/vrk päivinä 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisten lasten (n = 105) aprepitanttilääkitys sisälsi 3,0 mg/kg EMEND-jauhetta oraalisuspensiota varten (enintään 125 mg) suun kautta päivänä 1 ja 2,0 mg/kg (enintään 80 mg) suun kautta päivinä 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. Iältään 12–17-vuotiaiden nuorten (n = 48) ja 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisten lasten (n = 102) vertailulääkitys koostui aprepitanttia vastaavasta lumelääkkeestä päivinä 1, 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. EMEND tai lumelääke yhdessä ondansetronin kanssa annettiin yksi tunti tai 30 minuuttia ennen solunsalpaajalääkityksen aloittamista. Laskimoon annettava deksametasoni oli sallittu molemmissa pediatrien potilaiden ikäryhmissä osana pahoinvointilääkitystä lääkärin harkinnan mukaan. Deksametasonin annoksen pienentämistä (50 %) edellytettiin aprepitanttia saavien pediatrien potilaiden kohdalla. Annoksen pienentämistä ei edellytetty niiden pediatrien potilaiden kohdalla, jotka saivat vertailuhoitoa. 29 % aprepitanttilääkitystä saaneista ja 28 % vertailuhoitoa saaneista pediatrien potilaista käytti deksametasonia osana lääkitystä hoitosyklin 1 aikana.

EMENDin pahoinvointia ehkäisevää vaikutusta arvioitiin 5 päivän (120 tunnin) aikana solunsalpaajahoidon aloittamisesta päivänä 1. Ensisijainen päätemuuttuja oli täydellinen vaste viivästyneessä vaiheessa (25–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeen) hoitosyklin 1 aikana. Yhteenveto keskeisistä tutkimustuloksista on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4.

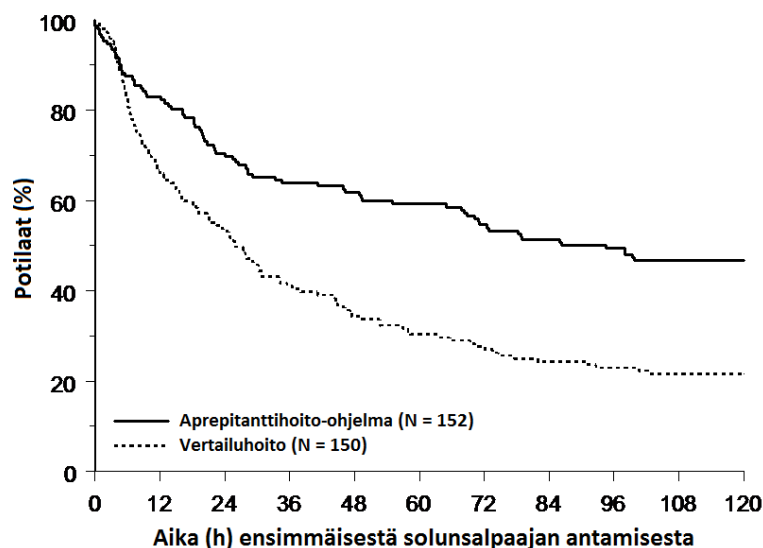
Täydellisen vasteen saaneet pediatriset potilaat (%), joilla ei ilmennyt oksentelua, hoitoryhmittäin ja vaiheen mukaan – hoitosykli 1 (Intent to treat -potilaat)

	Aprepitanttilääkitys n/m (%)	Vertailulääkitys n/m (%)
ENSISIJAINEN PÄÄTEMUUTTUJA		
Täydellinen vaste* – viivästynyt vaihe	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
MUUT ENNALTA MÄÄRITELLYT PÄÄTEMUUTTUJAT		
Täydellinen vaste* – akuutti vaihe	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Täydellinen vaste* – kokonaisvaihe	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Ei oksentelua [§] – kokonaisvaihe	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Täydellinen vaste = Ei oksentelua tai yökkäilyä tai yökkäämistä ilman oksennusta eikä hätälääkkeiden käyttöä.		
[†] p < 0,01 verrattuna vertailulääkitykseen.		
[‡] p < 0,05 verrattuna vertailulääkitykseen.		
[§] Ei oksentelua = Ei oksentelua, yökkäilyä eikä yökkäämistä ilman oksennusta.		
n/m = Niiden potilaiden määrä, joilla oli toivottu vaste / ajankohtaan sisällytettyjen potilaiden määrä.		
Akuutti vaihe: 0–24 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta.		
Viivästynyt vaihe: 25–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta.		
Kokonaisvaihe: 0–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta.		

Arvioitu aika ensimmäiseen oksentelukohtaukseen solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeen oli pidempi aprepitanttilääkityksellä (arvioitu ensimmäiseen oksentelukohtaukseen kuluneen ajan mediaani oli 94,5 tuntia) verrattuna vertailulääkettä saaneiden ryhmään (arvioitu ensimmäiseen oksentelukohtaukseen kuluneen ajan mediaani oli 26,0 tuntia), kuten Kaplan-Meier-käyrissä kuvassa 2 on esitetty.

Kuva 2.

Pediatristen potilaiden aika ensimmäiseen oksentelukohtaukseen solunsalpaajahoidon antamisen aloittamisesta kokonaisvaiheessa - hoitosykli 1 (Intent to treat -potilaat)



Hoitosyklin 1 potilaiden alaryhmissä havaitun tehon analyysi osoitti, että riippumatta ikäryhmästä, sukupuolesta, deksametasonin käytöstä pahoinvoinnin estohoitona ja siitä, miten voimakkaasti solunsalpaajahoito aiheuttaa pahoinvointia, aprepitantihoidolla saavutettiin parempi hallinta kuin vertailuhoidolla täydelliseen vasteeseen liittyvien päätemuuttujien suhteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Aprepitantin farmakokinetiikka on epälineaarinen. Sekä puhdistuma että absoluuttinen hyötyosuus pienenevät annoksen suurentuessa.

Imeytyminen

Suun kautta otetun aprepitantin absoluuttisen hyötyosuuden keskiarvo on 80 mg:n kapselin jälkeen 67 % ja 125 mg:n kapselin jälkeen 59 %. Aprepitantin huippupitoisuuden keskiarvo plasmassa (C_{\max}) mitattiin noin neljän tunnin kuluttua (t_{\max}). Aprepitantin AUC-arvo suureni jopa 40 %, kun kapseli otettiin suun kautta noin 800 kcal sisältävän standardiaamiaisen yhteydessä. Tätä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Aprepitantin farmakokinetiikka on epälineaarinen koko kliinisellä annosalueella. $AUC_{0-\infty}$ -arvo oli 26 % suurempi kuin annosten suhde, kun terveille nuorille aikuisille annettiin 80 mg:n ja 125 mg:n kerta-annokset aterian yhteydessä.

Kun EMENDiä annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg kerta-annoksena suun kautta sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg kerran päivässä, AUC_{0-24h} (keskiarvo \pm S.D.) oli ensimmäisenä päivänä noin $19,6 \pm 2,5$ mikrog•h/ml ja kolmantena päivänä $21,2 \pm 6,3$ mikrog•h/ml. C_{\max} -arvo oli ensimmäisenä päivänä $1,6 \pm 0,36$ mikrog/ml ja kolmantena päivänä $1,4 \pm 0,22$ mikrog/ml.

Jakautuminen

Aprepitantti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Sitoutumisaste on keskimäärin 97 %. Näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo vakaan tilan aikana ($V_{d_{ss}}$) on ihmisellä noin 66 l.

Biotransformaatio

Aprepitantti metaboloituu tehokkaasti. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin [^{14}C]-merkittyä fosaprepitanttia (aprepitantin aihiolääkettä) 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, aprepitantin osuus oli noin 19 % plasmassa tavatusta radioaktiivisuudesta 72 tunnin kuluessa annoksesta. Tämä osoittaa, että plasmassa oli huomattava määrä metaboliitteja. Ihmisen plasmasta on tunnistettu 12 aprepitantin metaboliittia. Aprepitantti metaboloituu suurelta osin morfoliinirenkkaan ja sen sivuketjujen oksidaation kautta. Nämä metaboliitit ovat vain heikosti aktiivisia. Ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että aprepitantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä ja mahdollisesti vähäisessä määrin CYP1A2:n ja CYP2C19:n välityksellä.

Eliminaatio

Aprepitantti ei erity muuttumattomana virtsaan. Metaboliitit erittyvät virtsaan ja sapen kautta ulosteeseen. Kun terveille koehenkilöille annettiin [^{14}C]-merkittyä fosaprepitanttia (aprepitantin aihiolääkettä) 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, 57 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 45 % ulosteessa.

Aprepitantin plasmapuhdistuma on annoksesta riippuvainen. Se pienenee annoksen suurentuessa ja on terapeuttisella annosalueella noin 60–72 ml/min. Terminaalinen puoliintumisaika on noin 9 - 13 tuntia.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät: Kun aprepitanttia annettiin suun kautta ensimmäisenä päivänä 125 mg kerta-annoksena ja 2. – 5. päivänä 80 mg kerran päivässä, aprepitantin AUC_{0-24h} oli ensimmäisenä päivänä 21 % ja viidentenä päivänä 36 % suurempi iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) kuin nuoremmilla aikuisilla. C_{\max} oli iäkkäillä potilailla ensimmäisenä päivänä 10 % suurempi ja viidentenä päivänä 24 % suurempi kuin nuoremmilla aikuisilla. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. EMENDin annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Sukupuoli: Kun aprepitanttia annetaan suun kautta 125 mg kerta-annoksena, aprepitantin C_{\max} -arvo on 16 % suurempi naisilla kuin miehillä. Aprepitantin puoliintumisaika on naisilla 25 % pienempi kuin miehillä ja t_{\max} on suunnilleen sama. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. EMEND-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella.

Maksan vajaatoiminta: Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ei vaikuta aprepitantin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voida vetää johtopäätöksiä keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) vaikutuksista aprepitantin farmakokinetiikkaan. Käytettävissä ei ole kliinisiä eikä farmakokineettisiä tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidosta.

Munuaisten vajaatoiminta: Aprepitanttia annettiin 240 mg kerta-annoksena potilaille, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ($CrCl < 30$ ml/min) ja potilaille, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa aprepitantin kokonaispitoisuuden (sitoutumattoman ja proteiiniin sitoutuneen) $AUC_{0-\infty}$ oli 21 % pienempi ja C_{\max} oli 32 % pienempi kuin terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysihoitoa saavilla munuaistautia sairastavilla potilailla aprepitantin kokonaispitoisuuden $AUC_{0-\infty}$ oli 42 % pienempi ja C_{\max} oli 32 % pienempi. Koska aprepitantin sitoutuminen proteiiniin heikkenee vain vähän munuaisten vajaatoiminnan aikana, farmakologisesti aktiivisen sitoutumattoman aprepitantin AUC ei poikennut munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla merkittävästi terveiden koehenkilöiden vastaavista arvoista. Hemodialyysihoito, jota annettiin 4 tai 48 tuntia annoksen jälkeen, ei vaikuttanut merkittävästi aprepitantin farmakokinetiikkaan – dialyysissä tavattiin alle 0,2 % annoksesta.

EMENDin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus.

Pediatriset potilaat: Osana 3 vuorokauden hoitoa aprepitanttikapseleiden annostuksella (125/80/80 mg) nuorille potilaille (12–17-vuotiaille) saavutettiin AUC_{0-24h} -arvo, joka oli yli $17 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ päivänä 1, ja pitoisuudet (C_{\min}) päivien 2 ja 3 päättyessä olivat yli $0,4 \mu\text{g}/\text{ml}$ suurimmalla osalla potilaista. Huippupitoisuuden mediaani plasmassa (C_{\max}) oli suunnilleen $1,3 \mu\text{g}/\text{ml}$ päivänä 1 ja se saavutettiin suunnilleen 4 tunnissa. Osana 3 vuorokauden hoitoa oraalisuspensiota varten tarkoitetun aprepitanttijauheen annostuksella (3/2/2 mg/kg) iältään 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille potilaille saavutettiin AUC_{0-24h} -arvo, joka oli yli $17 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ päivänä 1, ja pitoisuudet (C_{\min}) päivien 2 ja 3 päättyessä olivat yli $0,1 \mu\text{g}/\text{ml}$ suurimmalla osalla potilaista. Huippupitoisuuden mediaani plasmassa (C_{\max}) oli suunnilleen $1,2 \mu\text{g}/\text{ml}$ päivänä 1 ja se saavutettiin suunnilleen 5–7 tunnissa.

Aprepitantin populaatiofarmakokineettinen analyysi pediatristen (6 kuukauden – 17 vuoden ikäisten) potilaiden suhteen viittaa siihen, että sukupuolella ja rodulla ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta aprepitantin farmakokinetiikkaan.

Pitoisuuden suhde tehoon

Terveille nuorille miehille tehdyissä positroniemissiotomografiatutkimuksissa (PET) on osoitettu erittäin spesifisen NK_1 -reseptorin merkkiaineen avulla, että aprepitantti kulkeutuu aivoihin ja kiinnittyy NK_1 -reseptoreihin tavalla, joka on suhteessa annokseen ja lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa. Aikuisilla kolmen vuorokauden EMEND-hoidon aikana saavutettavien plasman aprepitanttipitoisuuksien arvioidaan sitovan aivojen NK_1 -reseptorit yli 95-prosenttisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Tiedot perustuvat kerta-annosten ja toistuvaisannosten toksisuutta sekä genotoksisuutta, karsinogeenisuutta, lisääntymistoksisuutta ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin. On kuitenkin syytä ottaa huomioon, että jyrsijöissä systeeminen altistus oli sama tai jopa pienempi kuin

terapeuttisten annosten aikaansaama altistus ihmisessä annoksen ollessa 125 mg/80 mg. Vaikka lisääntymistutkimuksissa ei todettu haittavaikutuksia eläimissä ihmisen altistumistasoihin verrattavilla altistuksilla, eivät nämä tulokset ole riittävät vaaran arvioimiseen ihmisellä.

Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa aprepitantin anto syntymän jälkeen päivästä 10 päivään 63 saakka aiheutti varhaisempaa emättimen avautumista naarailta annoksesta 250 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen ja viivästynyttä esinahan separaatiota uroksilla annoksesta 10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen. Kliinisesti merkitykselliselle altistukselle ei ollut asetettu marginaaleja. Hoitoon liittyviä vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen tai alkioiden/sikiöiden selviytymiseen ei ollut eikä lisääntymiselimissä todettu patologisia muutoksia. Nuorilla koirilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa annettiin valmistetta syntymän jälkeen päivästä 14 päivään 42 saakka, havaittiin uroksilla kivesten painon ja Leydigin solujen pienenemistä annoksella 6 mg/kg/vrk ja naarailta kohdun painon suurenemista, kohdun ja kohdunkaulan hypertrofiaa ja emätinkudosten turvotusta annoksesta 4 mg/kg/vrk lähtien. Kliinisesti merkitykselliselle aprepitanttialtistukselle ei ollut asetettu marginaaleja. Suositellun annostusohjelman mukaisen lyhytkestoisen hoidon yhteydessä katsotaan, että nämä löydökset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Sakkaroosi

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)

Natriumlauryylisulfaatti

Kapselikuori (125 mg)

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Kapselikuori (80 mg)

Liivate

Titaanidioksidi (E 171)

Painomuste

Shellakka

Kaliumhydroksidi

Musta rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Eri pakkauskokoja ja eri vahvuuksia on saatavana.

Alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää yhden 80 mg:n kapselin.

Alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää kaksi 80 mg:n kapselia.

5 alumiiniläpipainopakkausta, joista kukin sisältää yhden 80 mg:n kapselin.

Alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää yhden 125 mg:n kapselin.

5 alumiiniläpipainopakkausta, joista kukin sisältää yhden 125 mg:n kapselin.

Alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää yhden 125 mg:n kapselin ja kaksi 80 mg:n kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 11. marraskuuta 2003

Viimeisin uudistamispäivämäärä: 22. syyskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EMEND 125 mg jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 125 mg aprepitanttia. 1 ml käyttökuuntoon saatettua oraalisuspensiota sisältää 25 mg aprepitanttia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi annospussi sisältää suunnilleen 125 mg sakkaroosia ja 468,7 mg (vedetöntä) laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten.

Pinkki tai vaaleanpunainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy syöpäsairauksien hoitoon käytettävän voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajalääkityksen yhteydessä 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisillä lapsilla, pikkulapsilla ja imeväisillä.

EMEND jauhe oraalisuspensiota varten annetaan yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Ainoastaan terveydenhuollon ammattilaiset saavat valmistaa oraalisuspension ja mitata annoksen.

Annostus

Pediatriset potilaat

Imeväiset, pikkulapset ja lapset (6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäiset ja vähintään 6 kg:n painoiset)
EMENDia annetaan kolmen vuorokauden ajan osana hoito-ohjelmaa, johon sisältyy 5-HT₃-antagonisti. Oraalisuspensiota varten tarkoitettua EMEND-jauheen suositeltu annos perustuu painoon, kuten alla olevassa taulukossa on kuvattu. EMEND annetaan suun kautta yksi tunti ennen solunsalpaajahoidon aloittamista päivinä 1, 2 ja 3. Jos solunsalpaajaa ei anneta päivinä 2 ja 3, EMEND annetaan aamuisin. Katso valitun 5-HT₃-antagonistin valmisteyhteenvedosta tarkoituksenmukaiset annostustiedot. Jos kortikosteroidia, kuten deksametasonia, annetaan samanaikaisesti EMENDin kanssa, annettava kortikosteroidin annos on 50 % tavanomaisesta annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

EMEND-jauheen oraalisuspensiota varten suositeltu annos 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla

	Päivä 1	Päivä 2	Päivä 3
EMEND oraalisuspensio	3 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 125 mg	2 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 80 mg	2 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 80 mg
25 mg/ml			

Oraalisuspensiota varten tarkoitetun 125 mg:n jauheen tehoa vähintään 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole osoitettu. 12–17-vuotiaille nuorille EMENDiä on saatavilla kapseleina, jotka sisältävät 80 mg tai 125 mg aprepitanttia.

Oraalisuspensiota varten tarkoitetun EMEND jauheen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 6 kuukauden ikäisillä lapsilla. Tietoja ei ole saatavilla.

Yleistä

Yhteiskäytön tehosta muiden kortikosteroidien ja 5-HT₃-antagonistien kanssa on vain vähän tietoja. Lisätietoa yhteiskäytöstä kortikosteroidien kanssa, ks. kohta 4.5. Tutustu samanaikaisesti käytettävien 5-HT₃-antagonistivalmisteiden valmisteyhteenvedoihin.

Erityisryhmät

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen sukupuolen perusteella ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoidoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ollenkaan. Aprepitantin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Oraalisuspensio voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Katso kohdasta 6.6 tietoja suspension käyttökuntoon saattamisesta ja antamisesta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on käytettävissä vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei lainkaan. EMENDin käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

CYP3A4-yhteisvaikutukset

EMENDin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti suun kautta muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymillä välityksellä ja joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia,

ergotamiinijohdoksia, fentanyyliä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.5). On myös syytä olla erityisen varovainen annettaessa samanaikaisesti irinotekaaania koska yhteiskäyttö voi lisätä sen toksisuutta.

Yhteiskäyttö varfariinin (CYP2C9-substraatin) kanssa

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio) on seurattava tarkoin EMEND-hoidon aikana ja 14 vuorokauden ajan jokaisen kolmen vuorokauden EMEND-hoitojakson jälkeen (ks. kohta 4.5).

Yhteiskäyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä EMEND-hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä EMEND-hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen EMEND-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

EMEND-jauhe oraalisuspensiota varten sisältää sakkaroosia ja laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi- tai galaktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, täydellinen laktaasinpuutos tai sakkaroosi-isomaltaasin puutos, ei tule käyttää tätä valmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aprepitantti (125 mg/80 mg) on CYP3A4:n substraatti, kohtalainen estäjä ja indusoiija. Aprepitantti on myös CYP2C9:n indusoiija. EMEND-hoidon aikana CYP3A4-entsyymien toiminta on estynyt. EMEND aiheuttaa hoidon lopettamisen jälkeen ohimenevän, lievän CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymien ja glukuronidaation induktion. Aprepitantilla ei näytä olevan yhteisvaikutuksia kuljetusproteiinin, P-glykoproteiinin, kanssa, mistä on osoituksena se, ettei sillä ole yhteisvaikutuksia digoksiinin kanssa.

Aprepitantin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

CYP3A4:n esto

Kohtalaisena CYP3A4:n estäjänä aprepitantti (125 mg/80 mg) voi suurentaa muiden samanaikaisesti annettujen CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Suun kautta annettujen CYP3A4:n substraattien aikaansaama kokonaisaltistus voi nousta jopa noin kolminkertaiseksi kolmen päivän EMEND-hoidon aikana. Aprepitantilla on todennäköisesti vähäisempi vaikutus laskimoon annettujen CYP3A4:n substraattien pitoisuuteen plasmassa. EMENDiä ei saa käyttää samanaikaisesti pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa (ks. kohta 4.3). Aprepitantin aiheuttama CYP3A4:n toiminnan estyminen voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa vakaviin tai hengenvaarallisiin reaktioihin. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti EMENDiä ja suun kautta annettavia lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymien välityksellä ja joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, dihydroergotamiinia, ergotamiinia, fentanyyliä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit

Deksametasoni: Tavanomaista deksametasonin suun kautta otettavaa annosta tulisi pienentää noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä EMENDin (125 mg/80 mg) kanssa. Kliinisissä solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyä koskevissa tutkimuksissa yhteisvaikutusten mahdollisuus otettiin huomioon deksametasoniannosta valittaessa (ks. kohta 4.2). Hoito-ohjelmassa annettiin EMENDiä 125 mg ja deksametasonia 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä ja EMENDiä 80 mg/vrk ja deksametasonia 8 mg suun kautta 2. - 5. päivänä. Tällöin deksametasonin, CYP3A4:n substraatin, AUC-arvo nousi 2,2-kertaiseksi ensimmäisenä ja viidentenä hoitopäivänä.

Metyyliprednisoloni: Metyyliprednisolonin tavanomaista laskimoon annettavaa annosta tulisi pienentää noin 25 % ja suun kautta otettavaa annosta noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä EMENDin

(125 mg/80 mg) kanssa. EMENDiä annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä 2. - 3. päivänä 80 mg/vrk ja metyyli prednisolonia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg laskimoon sekä 2. - 3. päivänä 40 mg suun kautta. EMENDin vaikutuksesta metyyli prednisolonin, CYP3A4:n substraatin, AUC-arvo nousi 1,3-kertaiseksi ensimmäisenä ja 2,5-kertaiseksi kolmantena hoitopäivänä.

Yhtäjaksoisesti annetun metyyli prednisolonin AUC-arvo voi hoidon myöhäisemmässä vaiheessa pienentyä kahden viikon kuluessa EMEND-annoksesta, johtuen aprepitantin CYP3A4:ä indusoivasta vaikutuksesta. Tämän vaikutuksen oletetaan olevan selvempi annettaessa metyyli prednisolonia suun kautta.

Solunsalpaajat

Kun EMENDiä annettiin farmakokineettisissä tutkimuksissa 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg/vrk toisena ja kolmantena päivänä, se ei vaikuttanut laskimoon ensimmäisenä päivänä annetun dosetakselin eikä laskimoon ensimmäisenä tai kahdeksantena päivänä annetun vinorelbiinin farmakokineetiikkaan. EMENDin vaikutus suun kautta annettujen CYP3A4:n substraattien farmakokineetiikkaan on suurempi kuin laskimoon annettujen CYP3A4:n substraattien farmakokineetiikkaan. Siksi yhteisvaikutusta suun kautta annettujen, pääasiassa tai osittain CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvien solunsalpaajien (esim. etoposidi, vinorelbiini) kanssa ei voida sulkea pois. Pääasiassa tai osittain CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita saavien potilaiden hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta ja heidän tilaansa tulisi seurata tavanomaista tarkemmin (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu neurotoksisia tapahtumia, jotka ovat mahdollisia ifosfamidin haittavaikutuksia, kun aprepitanttia ja ifosfamidia on annettu samanaikaisesti.

Immunosuppressiiviset aineet

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn annetun kolmen vuorokauden aprepitanttihoidon aikana altistuminen CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituville immunosuppressiivisille lääkkeille (esim. siklosporiinille, takrolimuusille, everolimuusille ja sirolimuusille) saattaa ensin suurentua kohtalaisesti ja ohimenevästi ja pienentyä sitten jonkin verran. Kolmen vuorokauden hoidon lyhyen keston vuoksi ja koska altistuksen muutokset ovat vähäisiä ja ajasta riippuvia, immunosuppressiivisen lääkkeen annostuksen pienentämistä ei suositella kolmen vuorokauden EMEND-hoidon aikana.

Midatsolaami

Kun midatsolaamia tai muita CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja (alpratsolaamia, triatsolaamia) annetaan yhdessä EMENDin (125 mg/80 mg) kanssa, niiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, minkä mahdolliset vaikutukset on syytä ottaa huomioon.

Kun EMENDiä annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg ja 2. - 5. päivänä 80 mg/vrk ja midatsolaamia annettiin 2 mg kerta-annoksena suun kautta EMEND-hoito-ohjelman ensimmäisenä ja viidentenä päivänä, EMEND nosti herkän CYP3A4:n substraatin, midatsolaamin, AUC-arvon 2,3-kertaiseksi ensimmäisenä ja 3,3-kertaiseksi viidentenä hoitopäivänä.

Toisessa tutkimuksessa midatsolaamia annettiin 2 mg laskimoon ennen kolmipäiväisen EMEND-hoidon alkamista sekä 4., 8. ja 15. hoitopäivänä. EMENDiä annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk. EMEND nosti midatsolaamin AUC-arvoa neljäntenä päivänä 25 %, mutta laski midatsolaamin AUC-arvoa kahdeksantena päivänä 19 % ja 15. päivänä 4 %. Näillä vaikutuksilla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Kolmannessa tutkimuksessa, jossa annettiin midatsolaamia laskimoon ja suun kautta, annettiin EMENDiä 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg toisena ja kolmantena päivänä. Lisäksi annettiin ondansetronia 32 mg ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä ja 8 mg 2. - 4. päivänä. Tämä yhdistelmä (ts. EMEND, ondansetroni ja deksametasoni) laski suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvoa 16 % 6. päivänä, 9 % 8. päivänä, 7 % 15. päivänä ja 17 % 22. päivänä. Näillä vaikutuksilla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Lisäksi yhdessä tutkimuksessa annettiin midatsolaamia laskimoon ja EMENDiä. 2 mg midatsolaamia

annettiin laskimoon yksi tunti sen jälkeen, kun EMENDiä oli annettu 125 mg:n kerta-annos suun kautta. Midatsolaamin AUC-arvo plasmassa nousi 1,5-kertaiseksi. Tällä vaikutuksella ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Induktio

Heikkona CYP2C9:n, CYP3A4:n ja glukuronidaation indusioijana aprepitantti voi vähentää näiden reittien kautta eliminoituvien substraattien pitoisuutta plasmassa kahden viikon aikana hoidon alkamisesta. Vaikutus voi näkyä vasta kolme vuorokautta kestävä EMEND-hoidon lopettamisen jälkeen. CYP2C9:n ja CYP3A4:n substraattien induktio on ohimenevä ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 3-5 vuorokautta kolme vuorokautta kestävä EMEND-hoidon lopettamisen jälkeen. Vaikutus kestää muutaman vuorokauden, heikkenee hitaasti sen jälkeen ja on kliinisesti merkityksetön kahden viikon kuluttua EMEND-hoidon lopettamisen jälkeen. Glukuronidaation lievä induktio on myös nähtävissä, kun aprepitanttia on annettu suun kautta 80 mg seitsemän päivän ajan. Vaikutuksesta CYP2C8- ja CYP2C19-entsyymeihin ei ole tietoa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, mikäli varfariinia, asenokumarolia, tolbutamidia, fenytoiinia tai muita lääkkeitä, joiden tiedetään metaboloituvan CYP2C9-entsyymin välityksellä, annetaan tämän jakson aikana.

Varfariini

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden protrombiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn annettavan EMEND-hoidon aikana ja kahden viikon ajan jokaisen kolmen vuorokauden EMEND-hoitojakson jälkeen (ks. kohta 4.4). Kun terveille tutkittaville, joiden pitkäaikainen varfariinihoito oli tasapainossa, annettiin EMENDiä ensimmäisenä päivänä 125 mg kerta-annoksena sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk, EMEND ei vaikuttanut kolmantena hoitopäivänä määritettyyn R(+)- eikä S(-)-varfariinin AUC-arvoon plasmassa. S(-)-varfariinin (CYP2C9:n substraatti) ennen seuraavaa annosta mitattu minimipitoisuus (trough) oli kuitenkin pienentynyt 34 % ja INR lyhentynyt 14 % viiden vuorokauden kuluttua EMEND-hoidon päättymisestä.

Tolbutamidi

Kun EMENDiä annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk, tolbutamidin (CYP2C9:n substraatti) AUC-arvo pieneni neljäntenä päivänä 23 %, kahdeksantena päivänä 28 % ja 15. päivänä 15 %, kun sitä annettiin 500 mg:n kerta-annos suun kautta ennen kolmen vuorokauden EMEND-hoidon alkamista sekä 4., 8. ja 15. päivänä.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä EMEND-hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisy menetelmiä on käytettävä EMEND-hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen EMEND-annoksen jälkeen.

Kliinisessä tutkimuksessa EMEND-hoidon aikana annettiin etinyyliestradiolia ja noretisteronia sisältävä ehkäisytabletti 1. - 21. hoitopäivänä. EMENDiä annettiin 8. päivänä 125 mg ja 9. - 10. päivänä 80 mg/vrk. Lisäksi annettiin ondansetronia 32 mg laskimoon 8. päivänä sekä deksametasonia suun kautta 8. päivänä 12 mg ja 9. - 11. päivänä 8 mg/vrk. Tutkimuksessa etinyyliestradiolin minimipitoisuudet (trough) pienenevät 9. - 21. päivänä jopa 64 % ja noretisteronin vastaavasti jopa 60 %.

5-HT₃-antagonistit

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa aprepitantilla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ondansetronin, granisetronin eikä hydrodolasetronin (dolasetronin aktiivinen metaboliitti) farmakokinetiikkaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus aprepitantin farmakokinetiikkaan

Jos EMENDiä annetaan yhdessä CYP3A4:n toimintaa estävien lääkeaineiden (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja proteaasineestäjien) kanssa, on noudatettava varovaisuutta, koska yhteiskäyttö saattaa suurentaa aprepitantin pitoisuutta plasmassa moninkertaisesti (ks. kohta 4.4).

EMENDin samanaikaista antoa yhdessä CYP3A4:n toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkeaineiden (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin) kanssa tulisi välttää, koska nämä pienentävät aprepitantin pitoisuutta plasmassa ja saattavat siten heikentää EMEND-hoidon tehoa. EMENDin ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden yhteiskäyttöä ei suositella.

Ketokonatsoli

Kun ketokonatsolia, voimakasta CYP3A4:n estäjää, annettiin 400 mg/vrk kymmenen päivän ajan ja aprepitanttia annettiin 125 mg kerta-annoksena ketokonatsolihoitoon viidentenä päivänä, aprepitantin AUC-arvo nousi noin viisinkertaiseksi ja aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo noin kolminkertaiseksi.

Rifampisiini

Kun rifampisiinia, voimakasta CYP3A4:n indusoijaa, annettiin 600 mg/vrk 14 päivän ajan ja aprepitanttia annettiin 375 mg kerta-annoksena tämän hoitojakson yhdeksäntenä päivänä, aprepitantin AUC-arvo pieneni 91 % ja aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo pieneni 68 %.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä EMEND-hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä EMEND-hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen EMEND-annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Aprepitantin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Aprepitantin mahdollista toksista vaikutusta lisääntymiseen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei ole onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta, kuin mitä saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeutista annosta 125 mg/80 mg. Näissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä välittömistä eikä välillisistä haitallisista vaikutuksista tiineyteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Neurokiniinisäätelyn muutosten mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen ei tunneta. EMENDiä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Aprepitantti erittyy imettävien rottien maitoon. Koska ei tiedetä, erittyykö aprepitantti äidinmaitoon, ei imettämistä suositella EMEND-hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Aprepitantin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta kuin saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeutista annosta. Näissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu viitteitä välittömistä eikä välillisistä haitallisista vaikutuksista paritteluun, hedelmällisyyteen, alkion-/sikiönkehitykseen eikä siittiöiden lukumäärään ja liikkuvuuteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

EMENDillä voi olla vähäinen vaikutus pyöräilyyn ja koneidenkäyttökykyyn. EMENDin käytön yhteydessä voi esiintyä heitehuimausta ja uupumusta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aprepitantin turvallisuutta on arvioitu noin 6500 aikuisen aineistossa yli 50:ssä tutkimuksessa ja

184 lapsen ja nuoren aineistossa kahdessa kontrolloidussa pediatriassa kliinisessä tutkimuksessa.

Kun aikuiset olivat saaneet voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Highly Emetogenic Chemotherapy* (HEC)), yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, olivat: nikottelu (4,6 % vs. 2,9 %), ALAT-arvon kohoaminen (2,8 % vs. 1,1 %), ruoansulatushäiriöt (2,6 % vs. 2,0 %), ummetus (2,4 % vs. 2,0 %), päänsärky (2,0 % vs. 1,8 %) ja vähentynyt ruokahalu (2,0 % vs. 0,5 %). Kun potilaat olivat saaneet kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (*Moderately Emetogenic Chemotherapy* (MEC)), yleisin haittavaikutus, joka raportoitiin aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, oli uupumus (1,4 % vs. 0,9 %).

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin enemmän aprepitanttihoitoa saaneilla pediatriassa potilailla kuin verrokkivalmistetta saaneilla potilailla, jotka saivat syöpäsairauksien hoitoon käytettävää, pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, olivat hikka (3,3 % vs. 0,0 %) ja kasvojen punoitus (1,1 % vs. 0,0 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia todettiin HEC- ja MEC-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä useammin aprepitanttihoitoa saaneilla potilailla kuin tavanomaista hoitoa saaneilla aikuisilla tai pediatriassa potilailla tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Taulukossa annetut esiintymistiheydet pohjautuvat aikuisilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin; pediatriassa tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet olivat joko samankaltaiset tai niitä ilmeni vähemmän, mikäli niitä ei ole erikseen mainittu taulukossa. Joitakin aikuisten harvinaisempia haittavaikutuksia ei todettu pediatriassa tutkimuksissa.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	kandidiaasi, stafylokokki-infektiot	harvinainen
Veri ja imukudos	kuumeinen neutropenia, anemia	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot	tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	vähentynyt ruokahalu	yleinen
	jatkuva jano	harvinainen
Psykykkiset häiriöt	ahdistuneisuus	melko harvinainen
	ajan ja paikan tajun hämärtyminen, euforinen mieliala	harvinainen
Hermosto	päänsärky	yleinen
	heitehuimaus, uneliaisuus	melko harvinainen
	kognitiiviset häiriöt, horros, makuuainhäiriöt	harvinainen
Silmät	sidekalvotulehdus	harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	korvien soiminen	harvinainen
Sydän	sydämentykytys	melko harvinainen
	bradykardia, sydän- ja verisuonihäiriöt	harvinainen
Verisuonisto	punoitus/kasvojen punoitus	melko harvinainen
	nikottelu	yleinen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	suunielun kipu, aivastelu, yskä, lima nielussa, kurkun ärsytys	harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ummetus, ruoansulatushäiriöt	yleinen
	röyhtäily, pahoinvointi [†] , oksentelu [†] , gastroesofageaalinen refluksitauti, vatsakivut, suun kuivuminen, ilmavaivat	melko harvinainen
	puhjennut pohjukaissuolihaava, suutulehdus, vatsan pingotus, kova uloste, neutropeeninen koliitti	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma, akne	melko harvinainen
	valoherkkyysreaktio, voimakas hikoilu, talivuoto, ihon haavaumat, kutiava ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi	harvinainen
	kutina, nokkosihottuma	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihasheikkous, lihasspasmit	harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	dysuria	melko harvinainen
	tiheä virtsaamistarve	harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus	yleinen
	voimattomuus, yleinen huonovointisuus	melko harvinainen
	edeema, epämukava tunne rinnassa, kävelyhäiriöt	harvinainen
Tutkimukset	ALAT-arvon nousu	yleinen
	ASAT-arvon nousu, alkalisen fosfataasin nousu veressä	melko harvinainen
	punasoluja virtsassa, vähentynyt veren natriumpitoisuus, painon lasku, neutrofiilimäärän pieneneminen, glukoosia virtsassa, lisääntynyt virtsamäärä	harvinainen

[†]Pahoinvointi ja oksentelu olivat tehon muuttujia ensimmäisen viiden päivän ajan solunsalpaajahoidon jälkeen ja ne ilmoitettiin haittavaikutuksina vasta sen jälkeen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

HEC- ja MEC-tutkimusten jatkohoitotutkimuksessa, jossa annettiin vielä kuusi jaksoa solunsalpaajahoidoa, haittavaikutukset olivat aikuisilla yleisesti samanlaisia kuin ensimmäisen hoitojakson aikana.

Aktiivikontrolloidussa kliinisessä lisätutkimuksessa, johon osallistui 1169 aprepitanttia ja voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saavaa aikuispotilasta, haittavaikutusprofiili oli yleisesti samanlainen kuin muissa aprepitantilla tehdyissä HEC-tutkimuksissa.

Muut kuin solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua koskevat tutkimukset

Aikuispotilailla, jotka saivat 40 mg:n kerta-annoksen aprepitanttia leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, todettiin lisäksi seuraavia haittavaikutuksia, joita esiintyi yleisemmin kuin ondansetronia saaneilla potilailla: ylävatsakipu, epänormaalit äänet suolistosta, ummetus*, dysartria, hengenahdistus, hypestesia, unettomuus, mioosi, pahoinvointi, tuntohäiriöt, vatsavaivat, subileus*, heikentynyt näöntarkkuus, hengityksen vinkuminen.

*Raportoitu potilailla, jotka käyttivät suurempia annoksia aprepitanttia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa EMEND-hoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa. Potilaan tilaa on tarkkailtava. Aprepitantin antiemeettisen vaikutuksen vuoksi oksennuttaminen lääkkeiden avulla ei ehkä tehoa.

Aprepitanttia ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, ATC-koodi: A04AD12.

Aprepitantti on selektiivinen antagonisti, jolla on voimakas affiniteetti ihmisen substanssi P:n neurokiniini 1 (NK₁) -reseptoreihin.

Kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelma aikuisilla

Kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana yhteensä 1 094 aikuispotilasta, joiden solunsalpaajahoidon sisälsi sisplatiinia ≥ 70 mg/m². Niissä verrattiin aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä ja 8 mg suun kautta kahdesti päivässä 2. - 4. päivänä). Vaikka ondansetronin 32 mg:n annosta laskimoon käytettiin kliinisissä tutkimuksissa, ei tätä annosta enää suositella käytettäväksi. Katso valitun 5-HT₃-antagonistin tuotetiedoista sopiva annostus.

Tehon arviointi perustui seuraavaan yhdistettyyn kriteeriin: täydellinen hoitovaste (ei oksenteluepisodeja eikä varalääkkeiden käyttöä) pääasiassa ensimmäisen solunsalpaajahoidojakson aikana. Kummankin tutkimuksen tuloksia arvioitiin erikseen ja yhdistettyinä.

Taulukossa 1 on yhteenveto tärkeimmistä tutkimustuloksista, kun tulokset oli arvioitu yhdistettyinä.

Taulukko 1.

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat,
Vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa – Ensimmäinen solunsalpaajahoitojakso

YHDISTETYT KRITEERIT	Aprepitanttihoito- ohjelma (n = 521) [†] %	Tavanomainen hoito (n = 524) [†] %	Ero* %	(95 % CI)
Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)				
Yhteensä (0–120 h)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0–24 h	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 h	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
YKSITTÄISET KRITEERIT				
Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)				
Yhteensä (0–120 h)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0–24 h	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 h	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Ei merkittävää pahoinvointia (enintään < 25 mm VAS-asteikolla 0–100 mm janalla)				
Yhteensä (0–120 h)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 h	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

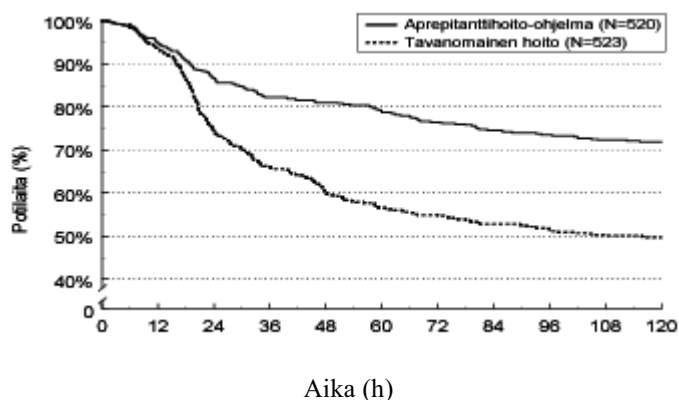
* Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu sukupuolta eikä samanaikaista solunsalpaajahoitoa, jotka olivat mukana kerroinsuhteiden (odds ratio) ja logististen mallien primaarianalyseissä.

[†] Aprepitanttihoito-ohjelmassa yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain akuutin vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyyseistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja viivästyneen vaiheen tulokset. Tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain viivästyneen vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyyseistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja akuutin vaiheen tulokset.

Ensimmäisen pahoinvointikohtauksen arvioitu ilmaantumisaikajako yhteisanalyyseissä on kuvattuna Kaplan-Meierin käyrällä kuvassa 1.

Kuva 1.

Niiden voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneiden aikuispotilaiden prosentuaalinen osuus ajan funktiona, joilla ei ollut pahoinvointia –
Ensimmäinen solunsalpaajahoitojakso



Tilastollisesti merkitsevät tehon erot todettiin kummassakin tutkimuksessa myös erikseen.

Näiden kahden kliinisen tutkimuksen aikuispotilaista 851 osallistui jatkohoitotutkimukseen, jossa

heille annettiin vielä viisi solunsalpaajahoitojaksoa. Aprepitanttihoiton teho todennäköisesti säilyi kaikkien jaksojen ajan.

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana yhteensä 866 aikuispotilasta (864 naista, 2 miestä), joiden solunsalpaajahoito sisälsi syklofosfamidia 750 – 1 500 mg/m² tai syklofosfamidia 500 – 1 500 mg/m² ja doksorubisiinia (≤ 60 mg/m²) tai epirubisiinia (≤ 100 mg/m²). Tutkimuksessa verrattiin aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 8 mg suun kautta (kaksi kertaa ensimmäisenä päivänä ja 12 tunnin välein toisena ja kolmantena päivänä) + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä).

Tehon arviointi perustui seuraavaan yhdistettyyn kriteeriin: täydellinen hoitovaste (ei oksenteluepisodeja eikä varalääkkeiden käyttöä) pääasiassa ensimmäisen solunsalpaajahoitojakson aikana.

Taulukossa 2 on yhteenveto tärkeimmistä tutkimustuloksista.

Taulukko 2.

Aikuispotilaiden vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa – Ensimmäinen solunsalpaajahoitojakso
Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

YHDISTETYT KRITERIT	Aprepitanttihoito- ohjelma (n = 433) [†] %	Tavanomainen hoito (n = 424) %	Ero* %	(95 % CI)
Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)				
Yhteensä (0–120 h)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0–24 h	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25–120 h	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
YKSITTÄISET KRITERIT				
Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)				
Yhteensä (0–120 h)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0–24 h	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25–120 h	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Ei merkittävää pahoinvointia (enintään < 25 mm VAS-asteikolla 0–100 mm janalla)				
Yhteensä (0–120 h)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0–24 h	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25–120 h	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu ikäryhmää (< 55-vuotiaat, ≥ 55-vuotiaat) eikä tutkijaryhmää, jotka olivat mukana kerroinsuhteiden (odds ratio) ja logististen mallien primaarianalyseissä.

[†] Aprepitanttihoito-ohjelmassa yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain akuutin vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyyseistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja viivästyneen vaiheen tulokset.

Saman kliinisen tutkimuksen 744 aikuispotilasta osallistui jatkohoitotutkimukseen, jossa heille annettiin vielä kolme solunsalpaajahoitojaksoa. Aprepitanttihoiton teho todennäköisesti säilyi kaikkien jaksojen ajan.

Toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä tehdyssä kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa aprepitanttihoito-ohjelmaa verrattiin tavanomaiseen hoitoon, oli mukana 848 aikuispotilasta (652 naista ja 196 miestä), joiden solunsalpaajahoito-ohjelma sisälsi erisuuruusina laskimoon annettuina annoksina oksaliplatiinia, karboplatiinia, epirubisiinia, idarubisiinia, ifosfamidia, irinotekaania, daunorubisiinia, doksorubisiinia; syklofosfamidia (< 1 500 mg/m² laskimoon) tai sytarabiinia (> 1 g/m² laskimoon). Aprepitanttihoito-ohjelmaa saavat

potilaat saivat solunsalpaajahoitoa eri syöpätyyppeihin, kuten rintasyöpään (52 %), ruoansulatuselimistön syöpiin (21 %), joihin kuului myös kolorektaalisyöpä, keuhkosityöpään (13 %) ja gynekologisiin syöpiin (6 %). Aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) verrattiin tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 8 mg suun kautta (kaksi kertaa ensimmäisenä päivänä ja 12 tunnin välein toisena ja kolmantena päivänä) + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä).

Tehon arviointi perustui seuraavien ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien arviointiin: ei oksentelua koko arviointijakson aikana (0–120 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen), aprepitanttihoito-ohjelman turvallisuuden ja siedettävyyden arviointi solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja täydellinen vaste (ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä) koko arviointijakson aikana (0–120 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen). Lisäksi "ei merkittävää pahoinvointia" arvioitiin tutkimuksellisenä päätetapahtumana koko arviointijakson aikana (0–120 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen) ja post-hoc-analyysinä akuutin ja viivästyneen vaiheen aikana.

Taulukossa 3 on tiivistelmä tärkeimmistä tutkimustuloksista.

Taulukko 3.

Aikuispotilaiden vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa tutkimuksessa 2 – Ensimmäinen solunsalpaajahoitojakso
Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

	Aprepitanttihoito -ohjelma (n = 425) %	Tavanomainen hoito (n = 406) %	Ero* %	(95 % CI)
Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)				
Yhteensä (0–120 h)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0–24 h	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25–120 h	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)				
Yhteensä (0–120 h)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0–24 h	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25–120 h	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Ei merkittävää pahoinvointia (enintään < 25 mm VAS-ateikolla 0–100 mm janalla)				
Yhteensä (0–120 h)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0–24 h	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25–120 h	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu sukupuolta eikä aluetta, jotka olivat mukana primaarisessa analyysissä, jossa käytettiin logistisia malleja.

Aprepitanttiyhdistelmähoidon hyöty koko tutkimuspopulaatiossa perustui pääasiassa niiden potilaiden, esimerkiksi naisten, tuloksiin, jotka saivat huonon vasteen tavanomaisella hoito-ohjelmalla. Aprepitanttiryhmässä tulokset olivat kuitenkin numeerisesti paremmat kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä iästä, kasvaintyyppistä tai sukupuolesta riippumatta. Täydellinen hoitovaste saavutettiin aprepitanttihoito-ohjelmalla 209/324 (65 %) naisella ja 83/101 (82 %) miehellä ja tavanomaisella hoito-ohjelmalla 161/320 (50 %) naisella ja 68/87 (78 %) miehellä.

Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivista vertailuvalmistetta sisältäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 302 lasta ja nuorta (iältään 6 kuukautta – 17 vuotta), jotka saivat kohtalaisesti tai voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, aprepitanttihoitoa verrattiin vertailulääkitykseen solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun

ehkäisyssä. Aprepitanttihoiton tehoa arvioitiin yhden hoitosyklin (hoitosykli 1) aikana. Potilailla oli mahdollisuus saada aprepitanttia avoimessa vaiheessa myöhempien hoitosykliden aikana (valinnaiset hoitosykli 2–6), mutta tehoa ei arvioitu näiden valinnaisten hoitosykliden aikana. 12–17-vuotiaiden nuorten (n = 47) aprepitanttilääkitys sisälsi 125 mg:n annokset suun kautta annettavia EMEND-kapseleita päivänä 1 ja 80 mg/vrk päivinä 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisten lasten (n = 105) aprepitanttilääkitys sisälsi 3,0 mg/kg EMEND-jauhetta oraalisuspensiota varten (enintään 125 mg) suun kautta päivänä 1 ja 2,0 mg/kg (enintään 80 mg) suun kautta päivinä 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. Iältään 12–17-vuotiaiden nuorten (n = 48) ja 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisten lasten (n = 102) vertailulääkitys koostui aprepitanttia vastaavasta lumelääkkeestä päivinä 1, 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. EMEND tai lumelääke yhdessä ondansetronin kanssa annettiin yksi tunti tai 30 minuuttia ennen solunsalpaajälääkityksen aloittamista. Laskimoon annettava deksametasoni oli sallittu molemmissa pediatrien potilaiden ikäryhmissä osana pahoinvointilääkitystä lääkärin harkinnan mukaan. Deksametasonin annoksen pienentämistä (50 %) edellytettiin aprepitanttia saavien pediatrien potilaiden kohdalla. Annoksen pienentämistä ei edellytetty niiden pediatrien potilaiden kohdalla, jotka saivat vertailuhoitoa. 29 % aprepitanttilääkitystä saaneista ja 28 % vertailuhoitoa saaneista pediatriesta potilaista käytti deksametasonia osana lääkitystä hoitosyklin 1 aikana.

EMENDin pahoinvointia ehkäisevää vaikutusta arvioitiin 5 päivän (120 tunnin) aikana solunsalpaajahoidon aloittamisesta päivänä 1. Ensisijainen päätemuuttuja oli täydellinen vaste viivästyneessä vaiheessa (25–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeen) hoitosyklin 1 aikana. Yhteenveto keskeisistä tutkimustuloksista on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4.

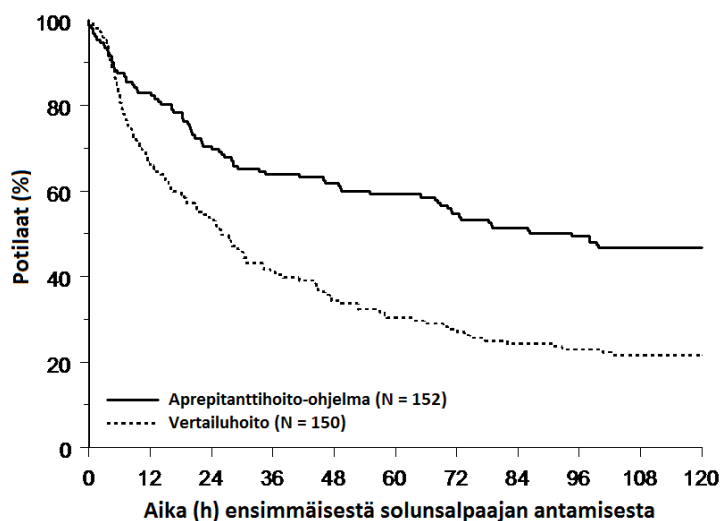
Täydellisen vasteen saaneet pediatriiset potilaat (%), joilla ei ilmennyt oksentelua, hoitoryhmittäin ja vaiheen mukaan – hoitosykli 1 (Intent to treat -potilaat)

	Aprepitanttilääkitys n/m (%)	Vertailulääkitys n/m (%)
ENSISIJAINEN PÄÄTEMUUTTUJA		
Täydellinen vaste* – viivästynyt vaihe	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
MUUT ENNALTA MÄÄRITELLYT PÄÄTEMUUTTUJAT		
Täydellinen vaste* – akuutti vaihe	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Täydellinen vaste* – kokonaisvaihe	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Ei oksentelua [§] – kokonaisvaihe	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Täydellinen vaste = Ei oksentelua tai yökkäilyä tai yökkäämistä ilman oksennusta eikä hätälääkkeiden käyttöä.		
[†] p < 0,01 verrattuna vertailulääkitykseen.		
[‡] p < 0,05 verrattuna vertailulääkitykseen.		
[§] Ei oksentelua = Ei oksentelua, yökkäilyä eikä yökkäämistä ilman oksennusta.		
n/m = Niiden potilaiden määrä, joilla oli toivottu vaste / ajankohtaan sisällytettyjen potilaiden määrä.		
Akuutti vaihe: 0–24 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta.		
Viivästynyt vaihe: 25–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta.		
Kokonaisvaihe: 0–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta.		

Arvioitu aika ensimmäiseen oksentelukohtaukseen solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeen oli pidempi aprepitanttilääkityksellä (arvioitu ensimmäiseen oksentelukohtaukseen kuluneen ajan mediaani oli 94,5 tuntia) verrattuna vertailulääkettä saaneiden ryhmään (arvioitu ensimmäiseen oksentelukohtaukseen kuluneen ajan mediaani oli 26,0 tuntia), kuten Kaplan-Meier-käyrissä kuvassa 2 on esitetty.

Kuva 2.

Pediatristen potilaiden aika ensimmäiseen oksentelukohtaukseen solunsalpaajahoidon antamisen aloittamisesta kokonaisvaiheessa - hoitosykli 1 (Intent to treat -potilaat)



Hoitosyklin 1 potilaiden alaryhmissä havaitun tehon analyysi osoitti, että riippumatta ikäryhmästä, sukupuolesta, deksametasonin käytöstä pahoinvoinnin estohoitona ja siitä, miten voimakkaasti solunsalpaajahoido aiheuttaa pahoinvointia, aprepitanttihoidolla saavutettiin parempi hallinta kuin vertailuhoidolla täydelliseen vasteeseen liittyvien päätemuuttujien suhteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Aprepitantin farmakokinetiikka on epälineaarinen. Sekä puhdistuma että absoluuttinen hyötyosuus pienenevät annoksen suurentuessa.

Imeytyminen

Suun kautta otetun aprepitantin absoluuttisen hyötyosuuden keskiarvo on 80 mg:n kapselin jälkeen 67 % ja 125 mg:n kapselin jälkeen 59 %. Aprepitantin huippupitoisuuden keskiarvo plasmassa (C_{max}) mitattiin noin neljän tunnin kuluttua (t_{max}). Aprepitantin AUC-arvo suureni jopa 40 %, kun kapseli otettiin suun kautta noin 800 kcal sisältävän standardiaamiaisen yhteydessä. Tätä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Aprepitantin farmakokinetiikka on epälineaarinen koko kliinisellä annosalueella. $AUC_{0-\infty}$ -arvo oli 26 % suurempi kuin annosten suhde, kun terveille nuorille aikuisille annettiin 80 mg:n ja 125 mg:n kerta-annokset aterian yhteydessä.

Kun EMENDiä annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg kerta-annoksena suun kautta sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg kerran päivässä, AUC_{0-24h} (keskiarvo \pm S.D.) oli ensimmäisenä päivänä noin $19,6 \pm 2,5$ mikrog•h/ml ja kolmantena päivänä $21,2 \pm 6,3$ mikrog•h/ml. C_{max} -arvo oli ensimmäisenä päivänä $1,6 \pm 0,36$ mikrog/ml ja kolmantena päivänä $1,4 \pm 0,22$ mikrog/ml.

Jakautuminen

Aprepitantti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Sitoutumisaste on keskimäärin 97 %. Näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo vakaan tilan aikana (Vd_{ss}) on ihmisellä noin 66 l.

Biotransformaatio

Aprepitantti metaboloituu tehokkaasti. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin [^{14}C]-merkittyä fosaprepitanttia (aprepitantin aihiolääkettä) 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, aprepitantin osuus oli noin 19 % plasmassa tavatusta radioaktiivisuudesta 72 tunnin kuluessa annoksesta. Tämä osoittaa, että plasmassa oli huomattava määrä metaboliitteja. Ihmisen plasmasta on tunnistettu 12 aprepitantin metaboliittia. Aprepitantti metaboloituu suurelta osin morfoliinirenkään ja sen sivuketjujen

oksidation kautta. Nämä metaboliitit ovat vain heikosti aktiivisia. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että aprepitantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4-entsyymin välityksellä ja mahdollisesti vähäisessä määrin CYP1A2:n ja CYP2C19:n välityksellä.

Eliminaatio

Aprepitantti ei erity muuttumattomana virtsaan. Metaboliitit erittyvät virtsaan ja sapen kautta ulosteeseen. Kun terveille tutkittaville annettiin [¹⁴C]-merkittyä fosaprepitanttia (aprepitantin aihiolääkettä) 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, 57 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 45 % ulosteessa.

Aprepitantin plasmapuhdistuma on annoksesta riippuvainen. Se pienenee annoksen suurentuessa ja on terapeuttisella annosalueella noin 60–72 ml/min. Terminaalinen puoliintumisaika on noin 9–13 tuntia.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Sukupuoli: Kun aprepitanttia annetaan suun kautta 125 mg kerta-annoksena, aprepitantin C_{max} -arvo on 16 % suurempi naisilla kuin miehillä. Aprepitantin puoliintumisaika on naisilla 25 % pienempi kuin miehillä ja t_{max} on suunnilleen sama. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä. EMEND-annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella.

Maksan vajaatoiminta: Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ei vaikuta aprepitantin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voida vetää johtopäätöksiä keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) vaikutuksista aprepitantin farmakokinetiikkaan. Käytettävissä ei ole kliinisiä eikä farmakokineettisiä tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidosta.

Munuaisten vajaatoiminta: Aprepitanttia annettiin 240 mg kerta-annoksena potilaille, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta ($CrCl < 30$ ml/min), ja potilaille, joilla oli hemodialyysihoidoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa aprepitantin kokonaispitoisuuden (sitoutumattoman ja proteiiniin sitoutuneen) $AUC_{0-\infty}$ oli 21 % pienempi ja C_{max} oli 32 % pienempi kuin terveillä tutkittavilla. Hemodialyysihoidoa saavilla loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla aprepitantin kokonaispitoisuuden $AUC_{0-\infty}$ oli 42 % pienempi ja C_{max} oli 32 % pienempi. Koska aprepitantin sitoutuminen proteiiniin heikkenee vain vähän munuaisten vajaatoiminnan aikana, farmakologisesti aktiivisen sitoutumattoman aprepitantin AUC ei poikennut munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla merkittävästi terveiden tutkittavien vastaavista arvoista. Hemodialyysihoido, jota annettiin 4 tai 48 tuntia annoksen jälkeen, ei vaikuttanut merkittävästi aprepitantin farmakokinetiikkaan – dialyysissä tavattiin alle 0,2 % annoksesta.

EMENDin annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoidoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

Pediatriset potilaat: Osana 3 vuorokauden hoitoa aprepitanttikapseleiden annostuksella (125/80/80 mg) nuorille potilaille (12–17-vuotiaille) saavutettiin AUC_{0-24h} -arvo, joka oli yli 17 $\mu g \cdot h/ml$ päivänä 1, ja pitoisuudet (C_{min}) päivien 2 ja 3 päättyessä olivat yli 0,4 $\mu g/ml$ suurimmalla osalla potilaista. Huippupitoisuuden mediaani plasmassa (C_{max}) oli suunnilleen 1,3 $\mu g/ml$ päivänä 1 ja se saavutettiin suunnilleen 4 tunnissa. Osana 3 vuorokauden hoitoa oraalisisuspensiota varten tarkoitetun aprepitanttijauheen annostuksella (3/2/2 mg/kg) iältään 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille potilaille saavutettiin AUC_{0-24h} -arvo, joka oli yli 17 $\mu g \cdot h/ml$ päivänä 1, ja pitoisuudet (C_{min}) päivien 2 ja 3 päättyessä olivat yli 0,1 $\mu g/ml$ suurimmalla osalla potilaista. Huippupitoisuuden mediaani plasmassa (C_{max}) oli suunnilleen 1,2 $\mu g/ml$ päivänä 1 ja se saavutettiin suunnilleen 5–7 tunnissa.

Aprepitantin populaatiofarmakokineettinen analyysi pediatristen (6 kuukauden – 17 vuoden ikäisten) potilaiden suhteen viittaa siihen, että sukupuolella ja rodulla ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta aprepitantin farmakokinetiikkaan.

Pitoisuuden suhde tehoon

Terveille nuorille miehille tehdyissä positroniemissiotomografiatutkimuksissa (PET) on osoitettu erittäin spesifisen NK₁-reseptorin merkkiaineen avulla, että aprepitantti kulkeutuu aivoihin ja kiinnittyy NK₁-reseptoreihin tavalla, joka on suhteessa annokseen ja lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa. Aikuisilla kolmen vuorokauden EMEND-hoidon aikana saavutettavien plasman aprepitanttipitoisuuksien arvioidaan sitovan aivojen NK₁-reseptorit yli 95-prosenttisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-altistuksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. On kuitenkin syytä ottaa huomioon, että jyrksijöissä systeeminen altistus oli sama tai jopa pienempi kuin terapeuttien annosten aikaansaama altistus ihmisessä annoksen ollessa 125 mg/80 mg. Vaikka lisääntymistutkimuksissa ei todettu haittavaikutuksia eläimissä ihmisen altistumistasoihin verrattavilla altistuksilla, eivät nämä tulokset ole riittävät vaaran arvioimiseen ihmisellä.

Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa aprepitantin anto syntymän jälkeen päivästä 10 päivään 63 saakka aiheutti varhaisempaa emättimen avautumista naarailta annoksesta 250 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen ja viivästyntä esinahan separaatiota uroksilla annoksesta 10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen. Kliinisesti merkitykselliselle altistukselle ei ollut asetettu marginaaleja. Hoitoon liittyviä vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen tai alkuiden/sikiöiden selviytymiseen ei ollut eikä lisääntymiselimissä todettu patologisia muutoksia. Nuorilla koirilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa annettiin valmistetta syntymän jälkeen päivästä 14 päivään 42 saakka, havaittiin uroksilla kivesten painon ja Leydigin solujen pienenemistä annoksella 6 mg/kg/vrk ja naarailta kohdun painon suurenemista, kohdun ja kohdunkaulan hypertrofiaa ja emätinkudosten turvotusta annoksesta 4 mg/kg/vrk lähtien. Kliinisesti merkitykselliselle aprepitanttialtistukselle ei ollut asetettu marginaaleja. Suositellun annostusohjelman mukaisen lyhytkestoisen hoidon yhteydessä katsotaan, että nämä löydökset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)
Natriumlauryylisulfaatti
Sakkarosi
Laktoosi (vedetön)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Natriumstearyylifumaraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Avaamaton annospussi 2 vuotta.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen: Oraalisuspensiota voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 30 °C) enintään kolme tuntia. Sitä voidaan myös säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 72 tuntia.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PET/alumiini/LLDPE-annospussit.

Kertakäyttöön tarkoitettu pakkaus.

Yksi pakkaus sisältää yhden annospussin, jossa on jauhe oraalisuspensiota varten, yhden 1 ml:n ja yhden 5 ml:n suun kautta antoon tarkoitetun annostelulaitteen (polypropeenaa, jossa on silikoninen o-rengas), yhden korkin ja yhden sekoitusastian (polypropeenaa).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yhden kerta-annospussin sisältö suspendoidaan 4,6 ml:aan vettä, jolloin lopullinen pitoisuus on 25 mg/ml.

- Katso lisätietoja suspension valmistamisesta ja antamisesta pakkausselosteesta ja hoitoalan ammattilaisille tarkoitetuista oraalisuspension valmistusohjeista.
- Käytä suun kautta antoon tarkoitettua 5 ml:n annostelulaitetta ja mittaa 4,6 ml vettä, joka lisätään sekoitusastiaan.
- Kaada annospussin koko sisältö 4,6 ml:aan vettä ja sekoita.
- Mittaa sekoittamisen jälkeen suositeltu tilavuus (annos) suspensiota käyttämällä suun kautta antoon tarkoitettua annostelulaitetta. Valitse annostelulaite annoksen mukaan. Käytä 1 ml:n annostelulaitetta, jos annos on 1 ml tai vähemmän, ja käytä 5 ml:n annostelulaitetta, jos annos on enemmän kuin 1 ml. Anna annos suun kautta. Jos annosta ei anneta välittömästi mittaamisen jälkeen, voidaan täytettyä annostelulaitetta säilyttää jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 72 tuntia ennen käyttöä.
- Käyttökuntoon saatettua oraalisuspensiota voidaan säilyttää ennen annostelua huoneenlämmössä (alle 30 °C) enintään kolme tuntia.
- Hävitä jäljelle jäänyt suspensio ja jätteet.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/03/262/011

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11. marraskuuta 2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. syyskuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS- TAVALLINEN PAKKAUS (KOTELO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EMEND 80 mg kovat kapselit
aprepitantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 80 mg aprepitanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kova kapseli
Kahden hoitopäivän pakkauksessa on: 2 x 80 mg kovaa kapselia
5 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/262/001 1 kova kapseli
EU/1/03/262/002 2 x 1 kovaa kapselia
EU/1/03/262/003 5 x 1 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

EMEND 80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
(PAKKAUKSESSA KAKSI 80 MG:N KOVAA KAPSELIA)**

SISÄPAKKAUS –KOLMOISPAKKAUS- kahden hoitopäivän pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EMEND 80 mg kovat kapselit
aprepitantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 80 mg aprepitanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kahden hoitopäivän pakkauksessa on:
2 x 80 mg kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue oheinen pakkausseloste ennen käyttöä.

Katso oheisesta pakkausselosteesta miten EMENDiä otetaan.

MILLOIN ja MITEN EMENDiä otetaan

Lääkärisi on määrännyt EMENDiä estämään solunsalpaajahoidon yhteydessä esiintyvää pahoinvointia ja oksentelua.

MITEN:

EMEND 80 mg kovat kapselit otetaan vain kerran päivässä kahtena peräkkäisenä päivänä.
EMEND-kapselit voidaan ottaa ruoan yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Älä poista kaikkia kapseleita pakkauksesta yhdellä kertaa.

Irroita kapseli painamalla tältä puolelta.

Hoidon aloittaminen

MILLOIN

Ota yksi 80 mg:n EMEND-kapseli suun kautta joka aamu. Aloita solunsalpaajahoidon jälkeisenä päivänä.

Päivä 1

Päivä 2

EMEND 80 mg kapseli

Koska pahoinvointia ja oksentelua voi esiintyä solunsalpaajahoidon jälkeisinä päivinä, on tärkeää, että otat EMENDin lääkärin ohjeen mukaan kahtena peräkkäisenä päivänä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/262/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EMEND 80 mg kovat kapselit
aprepitantti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

--

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS- TAVALLINEN PAKKAUS (KOTELO)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EMEND 125 mg kovat kapselit
aprepitantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 125 mg aprepitanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 kova kapseli
5 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/262/004 1 kova kapseli
EU/1/03/262/005 5 x 1 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

EMEND 125 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EMEND 125 mg kovat kapselit
aprepitantti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

MSD

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS – KOLMOISPAKKAUS (KOTELO) – kolmen hoitopäivän pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EMEND 125 mg kovat kapselit
EMEND 80 mg kovat kapselit
aprepitantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 125 mg:n kova kapseli sisältää 125 mg aprepitanttia.
Yksi 80 mg:n kova kapseli sisältää 80 mg aprepitanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kolmen hoitopäivän pakkauksessa on:
1 x 125 mg kova kapseli ja
2 x 80 mg kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/262/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

EMEND 125 mg/80 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
(PAKKAUKSESSA YKSI 125 MG:N KOVA KAPSELI JA KAKSI 80 MG:N KOVAA
KAPSELIA)**

SISÄPAKKAUS –KOLMOISPAKKAUS - kolmen hoitopäivän pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EMEND 125 mg kovat kapselit
EMEND 80 mg kovat kapselit
aprepitantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 125 mg:n kova kapseli sisältää 125 mg aprepitanttia.
Yksi 80 mg:n kova kapseli sisältää 80 mg aprepitanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia. Katso lisätieto pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kolmen hoitopäivän pakkauksessa on:
1 x 125 mg kova kapseli ja
2 x 80 mg kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue oheinen pakkausseloste ennen käyttöä.

Katso oheisesta pakkausselosteesta miten EMENDiä otetaan.

MILLOIN ja MITEN EMENDiä otetaan

Lääkärisi on määrännyt EMENDiä estämään solunsalpaajahoidon yhteydessä esiintyvää pahoinvointia ja oksentelua.

MITEN:

EMEND otetaan vain kerran päivässä kolmena peräkkäisenä päivänä.
EMEND-kapselit voidaan ottaa ruoan yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Älä poista kaikkia kapseleita pakkauksesta yhdellä kertaa.

Irroita kapseli painamalla tältä puolelta.

Hoidon aloittaminen

MILLOIN:

Ota yksi 125 mg:n EMEND-kapseli suun kautta yksi tunti ENNEN solunsalpaajahoidon aloittamista.

Päivä 1

EMEND 125 mg kapseli

MILLOIN:

Ota yksi 80 mg:n EMEND-kapseli kahden seuraavan päivän aamuna.

Päivä 2

Päivä 3

EMEND 80 mg kapseli

Koska pahoinvointia ja oksentelua voi esiintyä solunsalpaajahoidon jälkeisinä päivinä, on tärkeää, että otat EMENDiä lääkärin ohjeen mukaan kolmena peräkkäisenä päivänä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/262/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS EMEND 125 mg jauhe oraalisuspensiota varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EMEND 125 mg jauhe oraalisuspensiota varten
aprepitantti
6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille lapsille.

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 125 mg aprepitanttia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml oraalisuspensiota sisältää 25 mg aprepitanttia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää sakkaroosia ja laktoosia. Katso lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Jauhe oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi, kaksi annostelulaitetta, yksi korkki ja yksi sekoitusastia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/03/262/011

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

EMEND 125 mg jauhe oraalisuspensiota varten

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Annospussi EMEND 125 mg jauhe oraalisuspensiota varten

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EMEND 125 mg jauhe oraalisuspensiota varten
aprepitantti
Suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

EMEND 125 mg kovat kapselit

EMEND 80 mg kovat kapselit

aprepitantti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja. Lue tämä seloste huolellisesti, jos olet EMEND-valmistetta käyttävän lapsen vanhempi.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet.
- Jos havaitset haittavaikutuksia itselläsi tai lapsellasi, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä EMEND on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai annat EMEND-valmistetta
3. Miten EMEND-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. EMEND-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä EMEND on ja mihin sitä käytetään

EMEND-valmisteen vaikuttava aine on aprepitantti ja se kuuluu lääkeaineryhmään nimeltä "neurokiniini 1 (NK₁)-reseptorin estäjät". Aivoissa on erityinen alue, joka säätelee pahoinvointia ja oksentelua. EMEND vaikuttaa estämällä signaalien kulkeutumisen tuolle alueelle ja vähentää siten pahoinvointia ja oksentelua. EMEND-kapseleita käytetään **yhdessä muiden lääkkeiden kanssa** aikuisille ja nuorille potilaille 12 vuoden iästä lähtien estämään pahoinvointia ja oksentelua, jonka syynä on solunsalpaajahoito (syöpähoito), joka on voimakas tai kohtalaisen voimakas pahoinvoinnin ja oksentelun aiheuttaja (kuten sisplatiini, syklofosfamidi, doksorubisiini tai epirubisiini).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat tai annat EMEND-valmistetta

Älä ota EMEND-valmistetta

- jos olet tai lapsesi on allerginen aprepitantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- yhdessä pimotsidia (käytetään psykiatristen sairauksien hoitoon), terfenadiinia tai astemitsolia (käytetään heinänuhan ja muiden allergioiden hoitoon) tai sisapridia (käytetään ruoansulatushäiriöiden hoitoon) sisältävien lääkkeiden kanssa. Kerro lääkärille, jos käytät tai lapsesi käyttää näitä lääkkeitä, koska hoitoa on muutettava ennen EMEND-valmisteen käytön aloittamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat EMEND-valmistetta tai annat tätä lääkettä lapsellesi.

Kerro lääkärille ennen EMEND-hoidon aloitusta, jos sinulla tai lapsellasi on jokin maksasairaus, sillä maksalla on tärkeä rooli tämän lääkeaineen hajoamisessa elimistössä. Lääkärin täytyy siksi ehkä seurata maksasi tai lapsesi maksan toimintaa.

Lapset ja nuoret

Älä anna EMEND 80 mg ja 125 mg kapseleita alle 12-vuotiaille lapsille, koska 80 mg:n ja 125 mg:n kapseleita ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja EMEND

EMEND voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon sekä hoidon aikana että sen jälkeen. Tiettyjä lääkkeitä (kuten pimotsidia, terfenadiinia, astemitsolia ja sisapridia) ei pitäisi käyttää yhdessä EMEND-valmisteen kanssa tai annosta pitäisi ensin muuttaa (ks. myös Älä ota EMEND-valmistetta).

EMEND-valmisteen tai muiden lääkkeiden vaikutus saattaa muuttua, jos käytät tai lapsesi käyttää EMEND-valmistetta yhdessä muiden, esimerkiksi alla lueteltujen, lääkkeiden kanssa. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät tai lapsesi käyttää jotain seuraavista lääkkeistä:

- ehkäisyvalmisteiden, kuten ehkäisytablettien, ehkäisylaastareiden, ehkäisyimplanttien ja eräiden hormoneja vapauttavien kierukoiden teho saattaa heikentyä, kun niitä käytetään yhdessä EMEND-valmisteen kanssa. Näiden valmisteiden sijasta tai niiden lisäksi on käytettävä jotakin muuta ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää EMEND-hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan EMEND-käytön jälkeen.
- siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi (immuunivastetta heikentäviä lääkkeitä),
- alfentaniili, fentanyl (kipulääkkeitä),
- kinidiini (käytetään sydämen rytmihäiriöiden hoitoon),
- irinotekaani, etoposidi, vinorelbiini, ifosfamidi (syöpälääkkeitä),
- ergotamiini johdoksia sisältävät lääkkeet, kuten ergotamiini ja dihydroergotamiini (käytetään migreenin hoitoon),
- varfariini, asenokumaroli (verenohennuslääkkeitä; verikokeet saattavat olla tarpeen),
- rifampisiini, klaritromysiini, telitromysiini (infektioiden hoidossa käytettäviä antibiootteja),
- fenytoiini (kouristuskohtausten hoidossa käytettävä lääke),
- karbamatsapiini (käytetään masennuksen ja epilepsian hoitoon),
- midatsolaami, triatsolaami, fenobarbitaali (käytetään rauhoittavina lääkkeinä tai unilääkkeinä),
- mäkikuisma (rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon),
- proteaasineestäjät (käytetään HIV-infektion hoitoon),
- ketokonatsoli sampoota lukuun ottamatta (käytetään Cushingin taudin hoitoon – jossa elimistö tuottaa liikaa kortisolia),
- itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli (sienilääkkeitä),
- nefatsodoni (käytetään masennuksen hoitoon),
- kortikosteroidit (esimerkiksi deksametasoni ja metyyliiprednisoloni),
- ahdistuneisuutta lievittävät lääkkeet (esimerkiksi alpratsolaami),
- tolbutamidi (diabeteslääke).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai lapsesi käyttää, olet äskettäin käyttänyt tai lapsesi on äskettäin käyttänyt tai saatat tai lapsesi saattaa joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Tätä lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottomasti välttämätöntä. Jos olet tai lapsesi on raskaana tai imetät tai lapsesi imettää, epäilet olevasi tai lapsesi olevan raskaana tai jos suunnittelet tai lapsesi suunnittelee lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ks. ohjeet ehkäisyvalmisteiden käytöstä kohdasta Muut lääkevalmisteet ja EMEND.

Ei tiedetä, erittyykö EMEND äidinmaitoon. Siksi imettämistä ei suositella tämän lääkkeen käytön aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärille ennen tämän lääkkeen käyttöä, jos imetät tai lapsesi imettää tai aiot / lapsesi aikoo imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On otettava huomioon, että joillekin potilaille EMEND aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Jos koet tai lapsesi kokee huimausta tai uneliaisuutta, on vältettävä ajamista, pyöräilyä ja koneiden ja työkalujen käyttämistä tämän lääkkeen käytön yhteydessä (ks. kohta Mahdolliset haittavaikutukset).

EMEND sisältää sakkaroosia

EMEND-kapselit sisältävät sakkaroosia. Jos sinulla tai lapsellasi on todettu jonkin sokerin heikentynyt sietokyky, ota yhteys lääkäriin ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön.

EMEND sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten EMEND-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä tai anna tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma. Ota EMEND aina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa estämään pahoinvointia ja oksentelua. EMEND-hoidon jälkeen lääkäri saattaa kehottaa sinua tai lastasi jatkamaan muiden pahoinvointia ja oksentelua estävien lääkkeiden, mukaan lukien kortikosteroidin (kuten deksametasonin) ja '5-HT₃-antagonistin' (kuten ondansetronin), ottoa. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Suositteltu suun kautta otettava EMEND-annos on:

Päivä 1

- yksi 125 mg:n kapseli 1 tunti ennen solunsalpaajahoidon aloittamista

ja

Päivät 2 ja 3

- yksi 80 mg:n kapseli vuorokaudessa
- jos solunsalpaajahoitoa ei anneta, ota EMEND aamuisin
- jos solunsalpaajahoitoa annetaan, ota EMEND 1 tunti ennen solunsalpaajahoidojakson aloittamista.

EMEND voidaan ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Niele kapseli kokonaisena nesteen kanssa.

Jos otat enemmän EMEND-valmistetta kuin sinun pitäisi

Älä ylitä lääkärin määräämää annosta. Jos olet tai lapsesi on ottanut liian monta kapselia, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa EMEND-valmistetta

Jos olet unohtanut ottaa tai antaa lapsellesi yhden annoksen, ota yhteys lääkäriin ohjeiden saamista varten.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta EMEND-valmisteen ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin, jos huomaat itselläsi tai lapsellasi jonkin seuraavista haittavaikutuksista, jotka voivat olla vakavia ja joihin sinä voit tai lapsesi voi tarvita kiireellistä lääkärin hoitoa:

- nokkosihottuma, ihottuma, kutina, hengitys- tai nielemisvaikeuksia (esiintymistiheys tuntematon, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin); nämä ovat merkkejä allergisesta reaktiosta.

Muut raportoidut haittavaikutukset luetellaan alla.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- ummetus, ruoansulatushäiriöt,
- päänsärky,
- väsymys,
- ruokahaluttomuus,
- nikottelu,
- lisääntynyt maksa-entsyymien määrä veressä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- huimaus, uneliaisuus,
- akne, ihottuma,
- levottomuus,
- röyhtäily, pahoinvointi, oksentelu, närästys, mahakipu, suun kuivuminen, ilmavaivat,
- lisääntynyt kipu tai kirvely virtsatessa,
- heikotuksen tunne, yleinen sairauden tunne,
- kuumotus ja punoitus/kasvojen ja ihon punoitus,
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke,
- kuume, johon liittyy lisääntynyt infektioiden mahdollisuus, veren punasolujen väheneminen.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- ajattelun vaikeudet, voimattomuus, makuhäiriöt,
- ihon herkkyys auringonvalolle, runsas hikoilu, ihon rasvoittuminen, ihon haavat, kutiava ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi (harvinaiset vaikeat iho-oireet),
- euforia (sairaalloinen hyvinolontunne), epätietoisuus ajasta ja paikasta,
- bakteeri-infektiot, sieni-infektiot,
- vakava ummetus, mahahaava, ohut- ja paksusuolen tulehdus, suun haavat, vatsan pingotus,
- tiheä virtsaamistarve, lisääntynyt virtsaneritys, sokerin tai veren esiintyminen virtsassa,
- epämukava tunne rinnassa, turvotus, kävelytavan muutokset,
- yskä, lima nielussa, kurkun ärsytys, aivastelu, kurkkukipu,
- silmien vuotaminen ja kutina,
- korvien soiminen,
- lihasspasmit, lihasheikkous,
- jatkuva jano,
- sydämen lyöntien hidastuminen, sydän- ja verisuonisairaus,
- veren valkosolujen väheneminen, matala veren natriumpitoisuus, painon lasku.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset itselläsi tai lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta](#). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EMEND-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä poista kapselia läpipainopakkauksesta ennen kuin olet valmis ottamaan kapselin.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä EMEND sisältää

- Vaikuttava aine on aprepitantti. Yksi 125 mg:n kova kapseli sisältää 125 mg aprepitanttia. Yksi 80 mg:n kova kapseli sisältää 80 mg aprepitanttia.
- Muut aineet ovat sakkaroosi, mikrokiteinen selluloosa (E 460), hydroksipropyyliselluloosa (E 463), natriumlauryylisulfaatti, liivate, titaanidioksidi (E 171), shellakka, kaliumhydroksidi ja musta rautaoksidi (E 172); 125 mg:n kovat kapselit sisältävät myös punaista rautaoksidia (E 172) ja keltaista rautaoksidia (E 172).

EMEND-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

125 mg:n kova kapseli on läpinäkymätön, alaosa on valkoinen ja yläosa vaaleanpunainen. Kapselin alaosaan on painettu mustalla painovärillä merkinnät "462" ja "125 mg".

80 mg:n kova kapseli on läpinäkymätön, ala- ja yläosa on valkoinen. Kapselin alaosaan on painettu mustalla painovärillä merkinnät "461" ja "80 mg".

EMEND 125 mg ja 80 mg kovien kapseleiden pakkauskoot ovat:

- Alumiiniläpipainopakkaus, jossa on yksi 80 mg:n kapseli
- Kahden hoitopäivän pakkaus, jossa on kaksi 80 mg:n kapselia
- Viisi alumiiniläpipainopakkausta, joista kukin sisältää yhden 80 mg:n kapselin
- Alumiiniläpipainopakkaus, jossa on yksi 125 mg:n kapseli
- Viisi alumiiniläpipainopakkausta, joista kukin sisältää yhden 125 mg:n kapselin
- Kolmen hoitopäivän pakkaus, jossa yksi 125 mg:n kapseli ja kaksi 80 mg:n kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

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

Slovenská republika

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

EMEND 125 mg jauhe oraalisuspensiota varten aprepitantti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja. Tämä pakkausseloste on laadittu vanhemmalle tai huoltajalle, joka antaa tämän lääkkeen lapselle. Lue tämä seloste huolellisesti.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet.
- Jos havaitset haittavaikutuksia lapsellasi, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä EMEND on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat EMEND-valmistetta
3. Miten EMEND-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. EMEND-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä EMEND on ja mihin sitä käytetään

EMEND-valmisteen vaikuttava aine on aprepitantti ja se kuuluu lääkeaineryhmään nimeltä "neurokiniini 1 (NK₁) -reseptorin estäjät". Aivoissa on erityinen alue, joka säätelee pahoinvointia ja oksentelua. EMEND vaikuttaa estämällä viestien kulkeutumisen tuolle alueelle ja vähentää siten pahoinvointia ja oksentelua. Jauhetta oraalisuspensiota varten käytetään 6 kuukauden – 12 vuoden ikäisille lapsille **yhdessä muiden lääkkeiden kanssa** estämään pahoinvointia ja oksentelua, jonka syynä on solunsalpaajahoito (syöpähoito), joka on voimakas tai kohtalaisen voimakas pahoinvoinnin ja oksentelun aiheuttaja (kuten sisplatiini, syklofosfamidi, doksorubisiini tai epirubisiini).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin annat EMEND-valmistetta

Älä anna EMEND-valmistetta

- jos lapsesi on allerginen aprepitantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos lapsi käyttää lääkkeitä, jotka sisältävät pimotsidia (psykykkisten sairauksien hoitoon).
- jos lapsi käyttää terfenadiinia tai astemitsolia (heinänuhan ja muiden allergioiden hoitoon).
- jos lapsi käyttää sisapridia (ruuansulatushäiriöiden hoitoon).

Älä anna tätä lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee lasta ja kerro lapsen lääkärille, jos lapsi käyttää jotakin muuta edellä mainituista lääkkeistä. Tämä johtuu siitä, että hoitoa on muutettava ennen tämän lääkkeen käytön aloittamista. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta ennen tämän lääkkeen antamista, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin annat tätä lääkettä lapsellesi.

Maksasairaus

Kerro lääkärille ennen EMEND-hoidon aloittamista, jos lapsellasi on maksasairaus, sillä maksalla on tärkeä rooli tämän lääkeaineen hajoamisessa elimistössä. Lääkäriin täytyy ehkä seurata lapsesi maksan toimintaa hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Älä anna EMEND jauhetta oraalisuspensiota varten alle 6 kuukauden ikäisille tai alle 6 kg:n painoisille lapsille tai 12–18-vuotiaille nuorille, koska jauhetta oraalisuspensiota varten ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja EMEND

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa joutua käyttämään muita lääkkeitä. Tämä johtuu siitä, että EMEND voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon sekä EMEND-hoidon aikana että sen jälkeen. Tiedetyt lääkkeet saattavat myös vaikuttaa siihen, miten tämä lääke vaikuttaa.

Älä anna EMEND-valmistetta ja kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi käyttää jotakin seuraavista lääkkeistä (katso myös kohta Älä anna EMEND-valmistetta), koska lääkitystä täytyy muuttaa ennen EMEND-hoidon aloittamista:

- pimotisidi – psyykkisten sairauksien hoitoon,
- terfenadiini ja astemitsoli – heinänuhan ja muiden allergioiden hoitoon,
- sisapridi – ruuansulatusvaivojen hoitoon.

Älä anna tätä lääkettä ja kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin edellä mainituista koskee lastasi.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos lapsesi käyttää jotakin seuraavista lääkkeistä:

- immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet, kuten siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi,
- alfentaniili, fentanyyli (kipulääkkeitä),
- kinidiini (sydämen rytmihäiriöihin),
- syöpälääkkeet, kuten irinotekaani, etoposidi, vinorelbiini, ifosfamidi,
- ergotamiinijohdoksia sisältävät lääkkeet, kuten ergotamiini ja dihydroergotamiini (migreeniin),
- verta ohentavat lääkkeet, kuten varfariini, asenokumaroli. Lapsellesi saatetaan joutua tekemään verikokeita EMEND-hoidon aikana.
- infektioiden hoitoon käytettävät antibiootit, kuten rifampisiini, klaritromysiini, telitromysiini,
- fenytoiini (kouristuskohtauksiin),
- karbamatsepiini (masennukseen ja epilepsiaan),
- midatsolaami, triatsolaami, fenobarbitaali (rauhottavia lääkkeitä tai unilääkkeitä),
- mäkikuisma (rohdosvalmiste masennukseen),
- proteaasineestäjät (HIV-infektioon),
- ketokonatsoli sampoota lukuun ottamatta (käytetään Cushingin taudin hoitoon – jossa elimistö tuottaa liikaa kortisolia),
- sienilääkkeet, kuten itrakonatsoli, vorikonatsoli, posakonatsoli,
- nefatsodoni (masennukseen),
- kortikosteroidit, kuten deksametasoni ja metyyliprednisoloni,
- ahdistuneisuutta lievittävät lääkkeet, kuten alpratsolaami,
- tolbutamidi (diabeteslääke),
- ehkäisyvalmisteet, kuten ehkäisytabletit, ehkäisylaastarit, ehkäisyimplantit ja eräät hormoneja vapauttavat kierukat, joiden teho saattaa heikentyä, kun niitä käytetään yhdessä tämän lääkkeen kanssa. Näiden valmisteiden sijasta tai niiden lisäksi on käytettävä jotakin muuta ei-hormonaalista ehkäisy menetelmää EMEND-hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan EMEND-käytön jälkeen.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos jokin edellä mainituista koskee lastasi (tai olet epävarma), ennen kuin annat tätä lääkettä.

Raskaus ja imetys

Tätä lääkettä ei pidä käyttää raskauden ja imetyksen aikana, ellei se ole ehdottomasti välttämätöntä.

Kysy lääkäriltä neuvoja raskauden, imetyksen ja ehkäisyn suhteen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On otettava huomioon, että joillekin potilaille EMEND saattaa aiheuttaa huimausta ja uneliaisuutta. Jos lapsesi kokee huimausta tai uneliaisuutta, on vältettävä pyöräilyä ja työkalujen ja koneiden käyttämistä.

EMEND sisältää sakkaroosia ja laktoosia

Jauhe oraalisuspensiota varten sisältää sakkaroosia ja laktoosia. Jos lääkäri on kertonut, että lapsellasi on todettu jonkin sokerin heikentynyt sietokyky, ota yhteys lääkäriin ennen kuin annat tätä lääkettä.

EMEND sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten EMEND-valmistetta annetaan

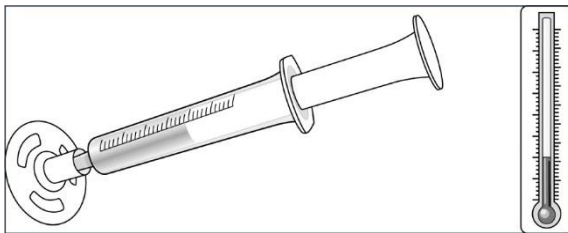
Terveydenhuollon ammattilaiset: Katso kohta ” Ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille oraalisuspension valmistamisesta” tämän pakkausselosteen lopusta. Siinä kerrotaan, miten valmistat annoksen EMEND oraalisuspensiota.

Vanhemmat ja huoltajat: Anna tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

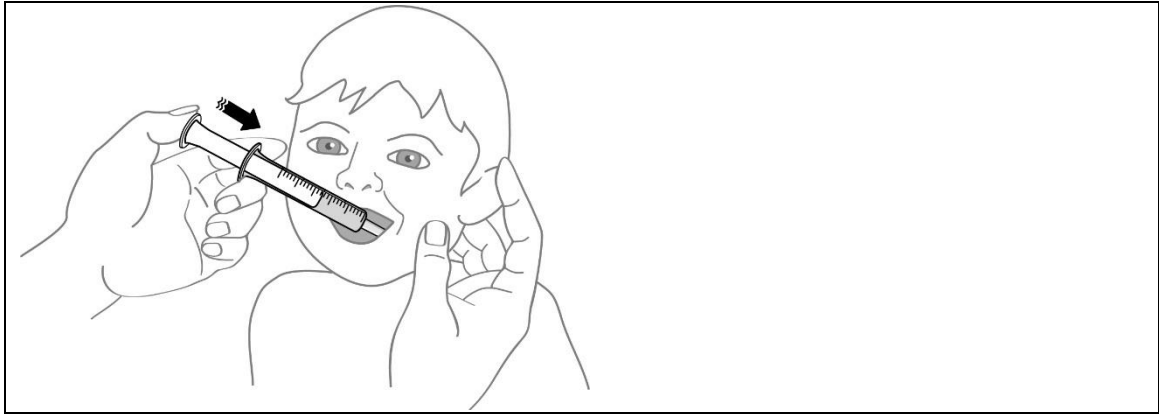
On hyvin tärkeää, että tämä lääke annetaan juuri niin kuin alla on neuvottu.

Jokaista EMEND-annosta varten saat esitäytetyn annostelulaitteen, joka sisältää lapselle määrätyn annoksen.

Pidä annostelulaite jääkaapissa (2 °C – 8 °C) kunnes annat lääkkeen lapselle.



Käytä tämä lääkevalmiste kahden päivän sisällä siitä, kun olet saanut lääkkeen terveydenhuollon ammattilaiselta. Läkettä voi säilyttää ennen annostelua huoneenlämmössä (alle 30 °C) enintään kolme tuntia.



Lääkkeen väri annostelulaitteessa saattaa vaihdella vaaleanpunaisen eri sävyissä (vaaleasta tummaan). Tämä on normaalia ja lääkettä voi käyttää.

- Poista annostelulaitteen korkki.
- Laita annostelulaitteen kärki lapsen suuhun posken sisäpintaa myöten joko suun oikealle tai vasemmalle puolelle.
- Paina mäntä hitaasti kokonaan alas antaaksesi kaiken annostelulaitteessa olevan lääkkeen.

Jos lapsi ei voinut ottaa koko annosta, ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen.

Kun olet antanut annoksen, älä heitä lääkkeitä viemäriin äläkä hävitä niitä talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Kuinka paljon lääkettä annetaan

- Lääkäri laskee oikean annoksen jauhetta oraalisuspensiota varten lapsen painon perusteella.
- Älä muuta annosta tai lopeta hoitoa ennen kuin olen ensin keskustellut lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa.

Milloin lääke annetaan

Päivä 1

- Anna tämä lääke 1 tunti ennen solunsalpaajahoidon aloittamista

Päivät 2 ja 3

- Jos lapsi ei saa solunsalpaajahoidoa, anna tämä lääke aamuisin
- Jos lapsi saa solunsalpaajahoidoa, anna tämä lääke 1 tunti ennen solunsalpaajahoidojakson aloittamista.

EMEND voidaan antaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Anna tämä lääke aina yhdessä muiden lääkkeiden kanssa estämään pahoinvointia ja oksentelua. EMEND-hoidon jälkeen lääkäri saattaa kehottaa lasta jatkamaan muiden lääkkeiden ottoa estämään pahoinvointia ja oksentelua. Tällaisia lääkkeitä voivat olla:

- kortikosteroidit (kuten deksametasoni) ja
- 5-HT₃-antagonistit (kuten ondansetroni)

Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Jos annat enemmän EMEND-valmistetta kuin sinun pitäisi

Älä anna lapselle tätä lääkettä enempää kuin lääkäri on suositellut. Jos olet antanut lapselle liikaa tätä lääkettä, ota heti yhteys lääkäriin.

Jos unohdat antaa EMEND-valmistetta

Jos lapselta jää yksi annos tätä lääkettä saamatta, ota yhteys lääkäriin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Lopeta tämän lääkkeen antaminen ja ota heti yhteys lääkäriin, jos huomaat lapsellasi jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista – lapsesi voi tarvita kiireellistä lääkärin hoitoa:

- allerginen reaktio, jonka oireita voivat olla nokkosihottuma, ihottuma, kutina, hengitys- tai nielemisvaikeudet (ei tiedetä, kuinka usein tällaista tapahtuu).

Lopeta tämän lääkkeen antaminen ja ota heti yhteys lääkäriin, jos huomaat jonkin edellä mainituista vakavista haittavaikutuksista.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat tai lapsesi huomaa jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset: voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä

- ummetus, ruuansulatushäiriöt,
- päänsärky,
- väsymys,
- ruokahaluttomuus,
- nikottelu,
- lisääntynyt maksa-entsyymien määrä veressä (havaitaan verikokeissa).

Melko harvinaiset: voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta

- huimaus, uneliaisuus,
- akne, ihottuma,
- levottomuus,
- röyhtäily, pahoinvointi, oksentelu, närästys, mahakipu, suun kuivuminen, ilmavaivat,
- kipu tai kirvely virtsatessa,
- heikotuksen tunne, yleinen sairauden tunne,
- kuumotus ja punoitus/kasvojen tai ihon punoitus,
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke,
- kuume, johon liittyy lisääntynyt infektioiden mahdollisuus, veren punasolujen väheneminen (havaitaan verikokeissa).

Harvinaiset: voivat esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta:

- ajattelun vaikeudet, voimattomuus, makuhäiriöt,
- ihon herkkyys auringonvalolle, runsas hikoilu, ihon rasvoittuminen, ihon haavat, kutiava ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (harvinaiset vaikeat iho-oireet),
- euforia (sairaalloinen hyvänolontunne), sekavuus,
- bakteeri-infektiot, sieni-infektiot,
- vaikea ummetus, mahahaava, ohut- ja paksusuolen tulehdus, suun haavat, vatsan pingotus,
- tihentynyt virtsaaminen tai lisääntynyt virtsaneritys, sokerin tai veren esiintyminen virtsassa,
- epämukava tunne rinnassa, turvotus, kävelytavan muutokset,
- yskä, lima nielussa, kurkun ärsytys, aivastelu, kurkkukipu,
- silmien vuotaminen ja kutina,
- korvien soiminen,
- lihasspasmit, lihasheikkous,
- voimakas janon tunne
- sydämen lyöntien hidastuminen, sydän- ja verisuonisairaus,
- veren valkosolujen vähäinen määrä, matala veren natriumarvo, painon lasku.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EMEND-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Ennen käyttökuntoon saattamista:

Tavallisesti terveydenhuoltohenkilöstö huolehtii Emend-valmisteen säilytyksestä.

Säilytysolosuhteet ovat seuraavat, mikäli tarvitset niitä:

Älä anna tätä lääkettä lapselle pakkauksessa ja annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Oraalisuspensio voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 30 °C) ennen annostelua enintään kolmen tunnin ajan. Sitä voidaan säilyttää myös jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään 72 tuntia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä EMEND sisältää

- Vaikuttava aine on aprepitantti. Yksi annospussi sisältää 125 mg aprepitanttia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen 1 ml oraalisuspensiota sisältää 25 mg aprepitanttia.
- Muut aineet ovat hydroksiopropyyliselluloosa (E 463), natriumlauryylisulfaatti, sakkaroosi ja laktoosi (ks. kohta 2 EMEND sisältää sakkaroosia ja laktoosia), punainen rautaoksidi (E 172) ja natriumstearyyli-fumaraatti.

EMEND-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Jauhe oraalisuspensiota varten on pinkki tai vaaleanpunainen jauhe kerta-annospussissa.

Kerta-annospakkaus

Yksi pakkaus sisältää yhden annospussin, yhden 1 ml:n ja yhden 5 ml:n suun kautta antoon tarkoitetun annostelulaitteen (polypropeeninen, jossa on silikoninen O-rengas), yhden korkin ja yhden sekoitusastian (polypropeeninen).

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

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 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

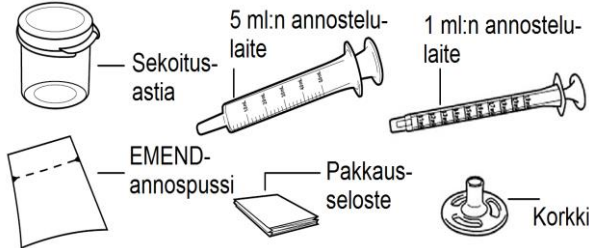

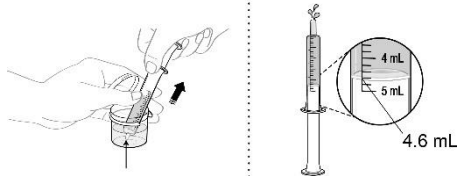
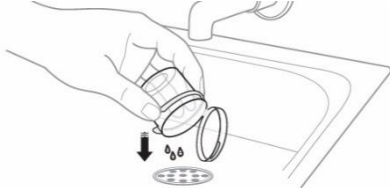

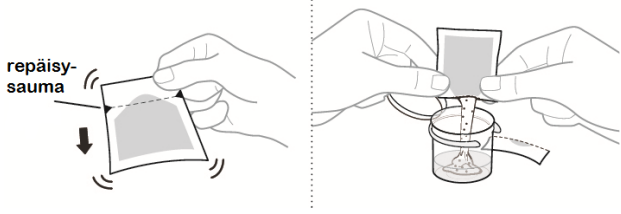
Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

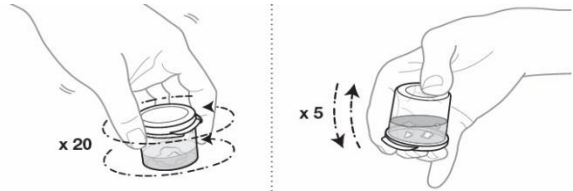
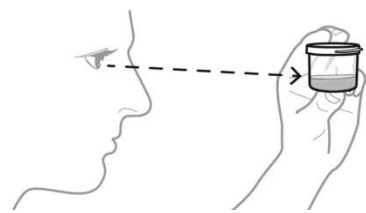
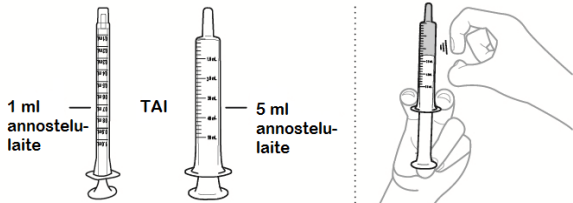
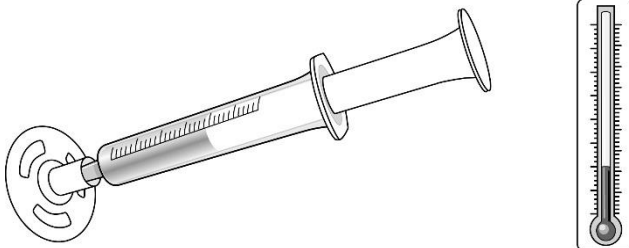
Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille oraalisuspension valmistamisesta

<p>Jokainen EMEND-pakkaus sisältää annospussin jauhetta oraalisuspensiota varten, 1 ml:n ja 5 ml:n annostelulaitteen, yhden korkin ja yhden sekoitusastian.</p>	
<p>1. Täytä sekoitusastia huoneenlämpoisellä juomavedellä.</p>	
<p>2. Täytä 5 ml:n annostelulaite 4,6 ml:lla vettä sekoitusastiasta. Varmista, ettei annostelulaitteessa ole ilmaa (jos ilmaa on, poista se).</p>	
<p>3. Kaada jäljelläoleva käyttämätön vesi pois sekoitusastiasta.</p>	
<p>4. Lisää annostelulaitteessa oleva 4,6 ml vettä takaisin sekoitusastiaan.</p>	
<p>5. Jokainen annospussi EMEND jauhetta oraalisuspensiota varten sisältää 125 mg aprepitanttia, joka tulee sekoittaa 4,6 ml:aan vettä, jotta lopulliseksi konsentraatioksi saadaan 25 mg/ml. Pidä EMEND jauheen oraalisuspensiota varten annospussia pystyasennossa ja ravistele sen sisältö pussin pohjalle ennen annospussin avaamista.</p> <p>6. Kaada annospussin sisältö kokonaisuudessaan sekoitusastiaan, jossa on 4,6 ml vettä ja napsauta kansi kiinni.</p>	

<p>7. Sekoita EMEND suspensio kevyesti pyöritellen 20 kertaa; sen jälkeen käännä sekoitusastia ylösalaisin varovasti viisi kertaa. Estääksesi vahtoutumista, älä ravista sekoitusastiaa. Seoksen tulisi olla samean pinkkiä tai vaaleanpunaista.</p>							
<p>8. Tarkasta, onko EMEND seoksessa paakkuja tai vaahtoa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Jos näet paakkuja, toista vaihetta 7 kunnes paakut ovat hävinneet. - Jos näet vaahtoa, odota vaahton häviämistä ennen kuin etenet vaiheeseen 9. 							
<p>9. Täytä annostelulaite lääkärin määräämällä annoksella sekoitusastiasta alla olevan taulukon mukaisesti.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Valitse annostelulaite annoksen mukaan: <ul style="list-style-type: none"> - Käytä 1 ml:n annostelulaitetta, jos annos on 1 ml tai vähemmän. - Käytä 5 ml annostelulaitetta, jos annos on yli 1 ml. - On tavallista, että sekoitusastiaan jää jäljelle lääkettä. <p>Varmista, ettei annostelulaitteessa ole ilmaa (jos ilmaa on, poista se).</p> <p>Varmista, että annostelulaite sisältää määrätyn annoksen.</p>							
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="188 1126 502 1294">EMEND oraalisuspensio 25 mg/ml</td> <td data-bbox="507 1126 810 1294">Päivä 1 3 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 125 mg</td> <td data-bbox="815 1126 1145 1294">Päivä 2 2 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 80 mg</td> <td data-bbox="1150 1126 1469 1294">Päivä 3 2 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 80 mg</td> </tr> </table>	EMEND oraalisuspensio 25 mg/ml	Päivä 1 3 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 125 mg	Päivä 2 2 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 80 mg	Päivä 3 2 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 80 mg			
EMEND oraalisuspensio 25 mg/ml	Päivä 1 3 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 125 mg	Päivä 2 2 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 80 mg	Päivä 3 2 mg/kg suun kautta Enimmäisannos 80 mg				
<p>10. Aseta korkki annostelulaitteeseen, kunnes se naksahdaa.</p> <p>11. Jos annosta ei anneta välittömästi mittaamisen jälkeen, säilytä täytetty annostelulaite/täytetyt annostelulaitteet jääkaapissa 2 °C – 8 °C:ssa enintään 72 tuntia ennen käyttöä. Luovutettaessa valmiita annoksia huoltajalle, ohjeista heitä säilyttämään annostelulaite/annostelulaitteet jääkaapissa, kunnes he ovat valmiita antamaan annoksen.</p> <p>12. Oraalisuspensiota voidaan säilyttää huoneenlämmössä ennen annostelua (alle 30 °C) enintään kolme tuntia.</p>							
<p>Hävitä jäljelle jäänyt suspensio ja muut jätteet. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.</p>							