

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EMEND 125 mg kietoji kapsulė
EMEND 80 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje 125 mg kapsulėje yra 125 mg aprepitanto. Vienoje 80 mg kapsulėje yra 80 mg aprepitanto.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra 125 mg sacharozės (125 mg kapsulėje).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje kapsulėje yra 80 mg sacharozės (80 mg kapsulėje).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė

125 mg kapsulė yra nepermatoma, jos korpusas baltos, o dangtelis rausvos spalvos, ant korpuso juodu rašalu radialiai pažymėta „462“ ir „125 mg“. 80 mg kapsulės yra nepermatomos, jų korpusas ir dangtelis yra baltos spalvos, ant korpuso juodu rašalu radialiai pažymėta „461“ ir „80 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pykinimo ir vėmimo, susijusių su labai arba vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija, profilaktika suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų.

EMEND 125 mg/80 mg yra sudėtinio gydymo dalis (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusiesiems

EMEND vartojamas 3 dienas kartu su kortikosteroidais ir 5-HT₃ antagonistu. Rekomenduojama EMEND dozė yra 125 mg vieną kartą per parą likus vienai valandai iki chemoterapijos pradžios 1-ąją dieną ir po 80 mg 2-ąją ir 3-iąją dienomis ryte.

Su emetogeniška vėžio chemoterapija susijusio pykinimo ir vėmimo profilaktikai suaugusiesiems yra rekomenduojamos tokios schemos:

Labai emetogeniškos chemoterapijos schema

	1-oji diena	2-oji diena	3-ioji diena	4-oji diena
EMEND	125 mg gerti	80 mg gerti	80 mg gerti	neskiriama
Deksametazonas	12 mg gerti	8 mg gerti	8 mg gerti	8 mg gerti
5-HT ₃ antagonistas	Įprasta 5-HT ₃ antagonistų dozė. Informaciją apie tinkamą dozavimą žiūrėkite pasirinkto 5-HT ₃ antagonistu „Preparato charakteristikų santraukoje“	Neskiriama	Neskiriama	Neskiriama

Deksametazonas turi būti skiriamas 30 minučių prieš chemoterapiją 1-ąją dieną ir rytą 2–4-ąją dienomis. Deksametazono dozė buvo parenkama atsižvelgiant į veikliosios medžiagos sąveikas.

Vidutiniškai emetogeniškos chemoterapijos schema

	1-oji diena	2-oji diena	3-ioji diena
EMEND	125 mg gerti	80 mg gerti	80 mg gerti
Deksametazonas	12 mg gerti	Neskiriama	Neskiriama
5-HT ₃ antagonistas	Įprasta 5-HT ₃ antagonistų dozė. Informaciją apie tinkamą dozavimą žiūrėkite pasirinkto 5-HT ₃ antagonisto „Preparato charakteristikų santraukoje“	Neskiriama	Neskiriama

Deksametazonas turi būti skiriamas 30 minučių prieš chemoterapiją 1-ąją dieną. Deksametazono dozė buvo parenkama atsižvelgiant į veikliosios medžiagos sąveikas.

Vaikų populiacija

Paaugliams nuo 12 iki 17 metų

EMEND vartojamas 3 dienas (kaip gydymo schemas, kurioje yra 5-HT₃ antagonistas, dalis).

Rekomenduojama EMEND kapsulių dozė yra 125 mg per burną 1-ą dieną ir po 80 mg per burną 2-ą ir 3-ią dienomis. EMEND geriamas likus 1 val. iki chemoterapijos 1-ą, 2-ą ir 3-ią dienomis. Jeigu 2-ą ir 3-ią dienomis chemoterapija netaikoma, tai EMEND vartojamas ryte. Pasirinkto 5-HT₃ antagonisto dozavimo informacija pateikiama jo Preparato charakteristikų santraukoje (PCS). Kartu su EMEND vartojant kortikosteroido, pvz., deksametazono, turi būti vartojama 50 % jo įprastinės dozės (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Jaunesniems kaip 12 metų vaikams 80 mg ir 125 mg kapsulių saugumas ir veiksmingumas neištirti. Duomenų nėra. Dozavimas kūdikiams ir vaikams nuo 6 mėn. iki 12 metų pateikiamas miltelių geriamai suspensijai PCS.

Bendra informacija

Duomenų apie derinio su kitais kortikosteroidais ir 5-HT₃ antagonistais veiksmingumą yra mažai. Papildomos informacijos apie EMEND vartojimą su kortikosteroidais pateikta 4.5 skyriuje. Žiūrėkite kartu skiriamo 5-HT₃ antagonistu PCS.

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi žmonės (nuo 65 metų)

Senyviems žmonėms dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Lytis

Dėl lyties dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ar pacientams, hemodializuojamiems dėl terminalinės inkstų ligos stadijos, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Yra mažai duomenų apie asmenis, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir nėra duomenų apie tuos, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Tokiems pacientams aprepitantą skirti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

Kietąją kapsulę reikia nuryti visą.

EMEND galima vartoti valgio metu arba nevalgius.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su pimozidu, terfenadinu, astemizolu ar cisapridu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Yra mažai duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir nėra duomenų apie tuos, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. EMEND šiems asmenims skirti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

CYP3A4 sąveikos

EMEND atsargiai skirti pacientams, kartu vartojantiems geriamų veikliųjų medžiagų, metabolizuojamų pirmiausia CYP3A4 ir su siaura terapine platuma, tokių kaip ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas, everolimuzas, alfentanilis, skalsių alkaloidų dariniai, fentanilis ir chinidinas (žr. 4.5 skyrių). Be to, ypač atsargiai kartu vartoti irinotekano, nes toks derinys gali padidinti toksiškumą.

Vartojimas kartu su varfarinu (CYP2C9 substratu)

Pacientams, ilgai vartojantiems varfariną, reikia atidžiai stebėti Tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *International Normalised Ratio*, INR) gydymo EMEND metu ir 14 dienų po kiekvieno 3 dienų EMEND kurso (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su hormoniniais kontraceptikais

Vartojant EMEND ir 28 dienas po jo vartojimo gali sumažėti hormoninių kontraceptikų efektyvumas. Vartojant EMEND ir 2 mėnesius po paskutiniosios jo dozės reikia taikyti alternatyvias nehormonines papildomas kontracepcijos priemones (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

EMEND kapsulių sudėtyje yra sacharozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbcija arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Natris

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Aprepitantas (125 mg/80 mg) yra CYP3A4 substratas ir vidutinio stiprumo inhibitorius ir induktorius. Jis taip pat indukuoja CYP2C9. Gydant EMEND slopinamas CYP3A4. Pavartojus EMEND pasireiškia laikina silpna CYP2C9, CYP3A4 indukcija bei gliukuridacija. Neatrodė, kad aprepitantas sąveikautų su glikoproteino P pernešėju, nes nenustatyta aprepitanto sąveikos su digoksinu.

Aprepitanto poveikis kitų veikliųjų medžiagų farmakokinetikai

CYP3A4 slopinimas

Aprepitantas (125 mg/80 mg), kaip vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, gali padidinti kartu vartojamų veikliųjų medžiagų, metabolizuojamų CYP3A4, koncentraciją plazmoje. Geriamųjų CYP3A4 substratų bendroji ekspozicija gali padidėti maždaug 3 kartus per 3-jų dienų gydymą EMEND. Tikėtina, kad aprepitanto poveikis sušvirkštų į veną CYP3A4 substratų koncentracijai plazmoje bus mažesnis. EMEND negalima vartoti kartu su pimozidu, terfenadinu, astemizolu ar cisapridu (žr. 4.3 skyrių). Dėl to, kad aprepitantas slopina CYP3A4, gali padidėti šių veikliųjų medžiagų koncentracija plazmoje ir atsirasti sunkių ar gyvybei grėsmingų nepageidaujamų reakcijų. Kai kartu vartojama EMEND ir geriamų veikliųjų medžiagų, kurios pirmiausiai yra metabolizuojamos CYP3A4 ir su siaura terapine platuma, tokių kaip ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas, everolimuzas, alfentanilis, diergotaminas, ergotaminas, fentanilis ir chinidinas, būtina laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Kortikosteroidai

Deksametazonas. Įprastinę geriamąją deksametazono, vartojamo pagal schemą kartu su EMEND 125 mg/80 mg, dozę reikia sumažinti maždaug 50 %. Klinikinių chemoterapijos sukulto pykinimo ir vėmimo (ChSPV) tyrimų metu deksametazono dozė buvo parenkama atsižvelgiant į veikliosios medžiagos sąveiką (žr. 4.2 skyrių). Kai 1-ąją dieną EMEND buvo skiriama 125 mg su 20 mg geriamojo deksametazono, o 2–5-ąją dienomis EMEND buvo skiriama po 80 mg per parą kartu su 8 mg geriamojo deksametazono, pastarojo, CYP3A4 substrato, AUC 1-ąją ir 5-ąją dieną buvo 2,2 karto didesnis.

Metilprednizolonas. Įprastinę intraveninę metilprednizolono, skiriamo kartu su 125 mg/80 mg EMEND, dozę reikia sumažinti 25 %, o įprastinę geriamąją metilprednizolono dozę – maždaug 50 %. EMEND, kurio vartojama 125 mg 1-ąją dieną ir po 80 mg 2-ąją ir 3-iąją dienomis, padidina metilprednizolono, CYP3A4 substrato, AUC 1,3 karto 1-ąją dieną ir 2,5 karto 3-iąją dieną, kai 1-ąją dieną 125 mg metilprednizolono švirkščiami į veną, o 2-ąją ir 3-iąją dienomis geriama po 40 mg.

Kai nuolat gydoma metilprednizolonu, dėl aprepitanto indukuojamojo poveikio CYP3A4 metilprednizolono AUC gali sumažėti 2-osios savaitės nuo EMEND vartojimo pradžios pabaigoje. Tikėtina, kad poveikis bus ryškesnis vartojant geriamojo metilprednizolono.

Chemoterapiniai vaistiniai preparatai

Farmakokinetiniuose tyrimuose EMEND, pagal schemą pirmąją dieną skiriant 125 mg, antrąją ir trečiąją dienas po 80 mg per parą, neįtakoją docetakselio, skiriamo į veną pirmąją dieną, arba vinorelbino, skiriamo į veną pirmąją arba aštuntąją dieną, farmakokinetikos. Kadangi EMEND poveikis geriamųjų CYP3A4 substratų farmakokinetikai yra didesnis negu vartojamųjų į veną, sąveikos su geriamaisiais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, kuriuos pirmiausia ar iš dalies metabolizuoja CYP3A4 (pvz., etopozidu, vinorelbinu) negalima atmesti. Patartina laikytis atsargumo priemonių, ir papildomai stebėti pacientus, vartojančius vaistinius preparatus, kuriuos pirmiausia ar iš dalies metabolizuoja CYP3A4 (žr. 4.4 skyrių). Vartojant aprepitantą jam jau esant rinkoje kartu su ifosfamidų, yra pastebėti toksinio poveikio nervų sistemai reiškiniai, kurie gali būti nepageidaujama reakcija į ifosfamidą.

Imunosupresantai

3 dienų ChSPV schemos skyrimo metu tikimasi praeinančio vidutinio imunosupresantų, metabolizuojamų CYP3A4 (pvz., ciklosporino, takrolimuzo, everolimuzo ir sirolimuzo) ekspozicijos padidėjimo ir po jo einančio nedidelio sumažėjimo. Turint omenyje trumpą 3 dienų schemos trukmę ir nuo laiko priklausomus ribotus ekspozicijos pakitimus, imunosupresantų dozės mažinti nerekomenduojama, kuomet preparato skiriama kartu su EMEND 3 dienas.

Midazolamas

Reikia atsižvelgti į galimą padidėjusios midazolamo ar kitų CYP3A4 metabolizuojamų benzodiazepinų (alprazolamo, triazolamo) koncentracijos poveikį, kai šių vaistinių preparatų vartojama kartu su EMEND (125 mg/80 mg).

Kai vienkartinė 2 mg geriamojo midazolamo dozė buvo vartojama 1-ąją ir 5-ąją dieną kartu su 125 mg EMEND 1-ąją dieną ir po 80 mg per parą 2–5-ąją dienomis, EMEND padidino midazolamo, jautraus CYP3A4 substrato, AUC 2,3 karto 1-ąją dieną ir 3,3 karto 5-ąją dieną.

Kito į veną skiriamo midazolamo tyrimo metu EMEND buvo vartojama po 125 mg per parą 1-ąją dieną ir po 80 mg per parą 2-ąją ir 3-iąją dienomis, o 2 mg midazolamo buvo sušvirkščiami į veną prieš trijų dienų EMEND kursą bei 4-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis. EMEND 25 % padidino midazolamo AUC 4-ąją dieną ir 19 % sumažino jo AUC 8-ąją dieną ir 4 % – 15-ąją dieną. Manoma, kad šis poveikis kliniškai nereikšmingas.

Trečiojo į veną skiriamo arba geriamojo midazolamo tyrimo metu EMEND buvo vartojama po 125 mg 1-ąją dieną ir po 80 mg per parą 2-ąją ir 3-iąją dienomis kartu su 32 mg ondansetrono 1-ąją dieną, 12 mg deksametazono 1-ąją dieną ir po 8 mg nuo 2-osios iki 4-osios dienos. Šis derinys (pvz.,

EMEND, ondansetronas ir deksametazonas) 16 % sumažino geriamojo midazolamo AUC 6-ąją dieną, 9 % – 8-ąją dieną, 7 % – 15-ąją dieną ir 17 % – 22-ąją dieną. Manoma, kad šis poveikis kliniškai nereikšmingas.

Be to, buvo atliktas papildomas į veną skiriamojo midazolamo ir EMEND tyrimas. 2 mg midazolamo buvo suleista į veną praėjus valandai po to, kai buvo išgerta vienkartinė 125 mg EMEND dozė. Midazolamo AUC plazmoje padidėjo 1,5 karto. Manoma, kad šis poveikis kliniškai nereikšmingas.

Indukcija

Aprepitantas, kaip nestiprus CYP2C9, CYP3A4 bei gliukuronidacijos induktorius, dvi savaites po gydymo pradžios gali sumažinti šiais būdais šalinamų substratų koncentraciją plazmoje. Šis poveikis gali išryškėti tik baigus 3 dienų trukmės gydymą EMEND. CYP2C9 ir CYP3A4 indukcija yra laikina. Didžiausias poveikis pasireiškia praėjus 3–5 dienoms baigus 3 dienų gydymą EMEND. Poveikis tęsiasi keletą dienų, po to lėtai mažėja ir per 2 savaites baigus vartoti EMEND tampa kliniškai nereikšmingas. Nedidelio stiprumo gliukuronidacijos indukcija taip pat pasireiškia skiriant 80 mg geriamojo aprepitanto 7 dienas. Duomenų apie poveikį CYP2C8 ir CYP2C19 nepakanka. Per šį laikotarpį atsargiai vartoti varfariną, acenokumarolį, tolbutamidą, fenitoiną ir kitas veikliąsias medžiagas, žinomai metabolizuojamas CYP2C9.

Varfarinas

Nuolat varfarino vartojantiems pacientams gydymo EMEND metu ir 2 savaites po kiekvieno EMEND 3 dienų kurso chemoterapijos sukeltam pykinimui ir vėmimui gydyti reikia atidžiai stebėti protrombino laiką (INR) (žr. 4.4 skyrių). Kai sveiki asmenys, kurių varfarino koncentracija buvo stabili nuolat jo vartojant, gavo vienkartinę 125 mg EMEND dozę 1-ąją dieną ir po 80 mg per parą 2-ąją ir 3-iąją dienomis, EMEND neveikė R(+) varfarino ir S(-) varfarino AUC, nustatyto 3-iąją dieną. Tačiau, praėjus 5 dienoms po gydymo EMEND, S(-) varfarino (CYP2C9 substrato) žemiausia koncentracija sumažėjo 34 %, o INR rodiklis – 14 %.

Tolbutamidas

EMEND, vartotas po 125 mg 1-ąją dieną ir po 80 mg per parą 2-ąją ir 3-iąją dienomis, 23 % sumažino tolbutamido (CYP2C9 substrato) AUC 4-ąją dieną, 28 % – 8-ąją dieną ir 15 % – 15-ąją dieną, kai vienkartinė 500 mg tolbutamido dozė buvo geriama prieš 3 dienų EMEND kursą ir 4-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis.

Hormoniniai kontraceptikai

Vartojant EMEND ir 28 dienas po jo vartojimo gali sumažėti hormoninių kontraceptikų efektyvumas. Geriant EMEND bei 2 mėnesius po paskutiniosios suvartotos EMEND dozės reikia taikyti alternatyvią nehormoninę papildomą kontracepciją.

Klinikiniame tyrime vienkartinės geriamojo kontraceptiko, kurio sudėtyje yra etinilestradiolio ir noretindrono, dozės buvo skiriamos nuo pirmosios iki 21 dienos kartu su 125 mg EMEND 8 dieną ir po 80 mg per parą 9 ir 10 dienas kartu su 32 mg ondansetrono į veną 8 dieną ir 12 mg geriamojo deksametazono 8 dieną ir po 8 mg per parą 9, 10 ir 11 dienas. Šiame tyrime nuo 9 iki 21 dienos žemiausia etinilestradiolio koncentracija sumažėjo 64 %, o noretindrono – 60 %.

5-HT₃ antagonistai

Klinikinių sąveikos tyrimų metu aprepitantas kliniškai reikšmingai neveikė ondansetrono, granisetrono arba hidrodolasetrono (dolasetrono veiklaus metabolito) farmakokinetikos.

Kitų vaistinių preparatų poveikis aprepitanto farmakokinetikai

Atsargiai EMEND vartoti kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios slopina CYP3A4 aktyvumą (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, nefazodonu ir proteazių inhibitoriais), nes toks derinys, tikimasi, kad gali keletą kartų padidinti aprepitanto koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Vengti EMEND vartoti kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios stipriai indukuoja CYP3A4 aktyvumą (pvz., rifampicinu, fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu), nes toks derinys gali

sumažinti aprepitanto koncentraciją plazmoje ir EMEND efektyvumą. EMEND vartoti kartu su augaliniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), nerekomenduojama.

Ketokonazolas

Kai vienkartinė 125 mg aprepitanto dozė buvo skirta 5-ąją 400 mg per parą ketokonazolo, stipraus CYP3A4 inhibitoriaus, vartojimo dieną 10 dienų kurso metu, aprepitanto AUC padidėjo maždaug 5 kartus, o vidutinis galutinis jo pusinės eliminacijos periodas – maždaug 3 kartus.

Rifampicinas

Kai vienkartinė 375 mg aprepitanto dozė buvo skirta 9-ąją 600 mg per parą rifampicino, stipraus CYP3A4 induktoriaus, vartojimo dieną 14 dienų kurso metu, aprepitanto AUC sumažėjo 91 %, o vidutinis galutinis jo pusinės eliminacijos periodas – 68 %.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

EMEND vartojimo metu ir 28 dienas po jo vartojimo hormoninių kontraceptikų veiksmingumas gali būti sumažėjęs. Vartojant EMEND ir 2 mėnesius po paskutiniosios jo dozės reikia taikyti alternatyvias nehormonines papildomas kontracepcijos priemones (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie aprepitanto vartojimą nėštumo metu nėra. Aprepitanto galimas reprodukcinis toksiškumas nėra pakankamai apibūdintas, nes, tiriant gyvūnus, negalėtų būti pasiekta didesnė ekspozicija negu gydomoji žmonių ekspozicija, vartojant 125 mg/80 mg dozę. Šie tyrimai tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar posnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galima neurokininų reguliacijos pokyčių poveikio rizika reprodukcijai nėra žinoma. EMEND nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Laktacijos laikotarpiu aprepitanto išsiskiria į žiurkių pieną. Nežinoma, ar aprepitanto išsiskiria į moters pieną, todėl, vartojant EMEND, žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Galimas aprepitanto poveikis vaisingumui nėra pakankamai apibūdintas, nes, tiriant gyvūnus, negalėtų būti pasiekta didesnė ekspozicija negu gydomoji žmonių ekspozicija Tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio reprodukcinei elgsenai, vaisingumui, embriono ar vaisiaus vystymuisi bei spermatozoidų skaičiui ar judrumui šie vaisingumo tyrimai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

EMEND gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti automobilį, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus. Pavartojus EMEND gali pasireikšti galvos svaigimas ir nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Aprepitanto saugumas buvo įvertintas ištyrus maždaug 6500 suaugusiųjų daugiau kaip 50 tyrimų metu bei 184 vaikus ir paauglius 2 pagrindinių pediatriinių klinikinių tyrimų metu.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems, kurie gavo labai emetogenišką chemoterapiją (LECh), ir dažniau pasireiškusios gydytiesiems aprepitantu negu vartojusiesiems standartinį gydymą, buvo žagsėjimas (4,6 % palyginti su 2,9 %), padidėjusi alaninaminotransferazės (ALT) koncentracija

(2,8 % palyginti su 1,1 %), nevirškinimas (2,6 % palyginti su 2,0 %), vidurių užkietėjimas (2,4 % palyginti su 2,0 %), galvos skausmas (2,0 % palyginti su 1,8 %) ir apetito sumažėjimas (2,0 % palyginti su 0,5 %). Dažniausia nepageidaujama reakcija pacientams, kurie gavo vidutiniškai emetogenišką chemoterapiją (VECh) ir dažniau pasireiškusi gydytiesiems apreipitantu negu vartojusiesiems standartinį gydymą, buvo nuovargis (1,4 % palyginti su 0,9 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dažniau užfiksuotos vaikams, emetogeninės vėžio chemoterapijos metu gydytiesiems apreipitantu lyginant su kontroline schema, buvo žagsulys (atitinkamai 3,3 % ir 0,0 %) ir staigus paraudimas (atitinkamai 1,1 % ir 0,0 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos tiek LECh, tiek VECh klinikinių tyrimų sudėtinės analizės metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios apreipitantu gydytiesiems suaugusiesiems ar vaikams pastebėtos dažniau negu vartojant standartinį gydymą, arba pastebėtos vaistui esant rinkoje. Lentelėje pateikiamos dažnio kategorijos yra pagrįstos suaugusiųjų tyrimų duomenimis; vaikų tyrimų metu nustatyti tokie patys arba mažesni dažniai, išskyrus šioje lentelėje nurodytus atvejus. Kai kurių retesnių NRV, užfiksuotų suaugusiesiems, vaikų tyrimų metu nenustatyta.

Dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$, iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$, iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$, iki $< 1/1\ 000$) labai retas ($< 1/10\ 000$), ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	kandidozė, stafilokokinė infekcija	retas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	febrilinė neutropenija, anemija	nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksijos reakcijas	dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	apetito sumažėjimas	dažnas
	polidipsija	retas
Psichikos sutrikimai	nerimas	nedažnas
	sutrikusi orientacija, euforinė nuotaika	retas
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	dažnas
	galvos svaigimas, mieguistumas	nedažnas
	pažintinių funkcijų sutrikimas, letargija, skonio jutimo sutrikimas	retas
Akių sutrikimai	konjunktyvitas	retas
Ausų ir labirintų sutrikimai	spengimas ausyse	retas
Širdies sutrikimai	širdies plakimai	nedažni
	bradikardija, širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimas	retas
Kraujagyslių sutrikimai	karščio pylimas ar staigus paraudimas	nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	žagsėjimas	dažnas
	gerklės skausmas, čiaudulys, kosulys, varvanti nosis, ryklės sudirginimas	retas
Virškinimo trakto sutrikimai	vidurių užkietėjimas, nevirškinimas	dažnas

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
	atsirūgimas, pykinimas †, vėmimas †, gastroezofaginio reflukso liga, pilvo skausmas, burnos sausmė, dujų susikaupimas žarnyne	nedažnas
	dvylikapirštės žarnos opos prakiurimas, stomatitas, pilvo pūtimas, kietos išmatos, neutropeninis kolitas	retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	išbėrimas, spuogai	nedažnas
	fotosensibilizacijos reakcija, hiperhidrozė, seborėja, odos pažeidimas, niežtintis išbėrimas, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė	retas
	niežulys, dilgėlinė	dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	raumenų silpnumas, raumenų spazmai	retas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	dizurija	nedažnas
	poliakiurija	retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	nuovargis	dažnas
	astenija, negalavimas	nedažnas
	edema, diskomfortas krūtinėje, eisenos sutrikimai	retas
Tyrimai	padidėjusi ALT koncentracija	dažnas
	padidėjusi AST koncentracija, padidėjusi šarminės fosfatazės koncentracija	nedažnas
	mikroskopinė hematurija, hiponatremija, kūno svorio sumažėjimas, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas, gliukozė šlapime, padidėjęs šlapimo kiekis	retas

† Pykinimas ir vėmimas 5 dienas po chemoterapijos buvo veiksmingumo rodikliai ir tik po to apie juos buvo pranešama kaip apie nepageidaujamus reiškinius.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Nepageidaujamų reakcijų pobūdis suaugusiesiems, vaistą vartojusiems klinikinių LECh ir VECh tyrimų metu kartotiniaisi ciklais iki 6 papildomų chemoterapijos ciklų, buvo panašus į nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių per 1-ąjį ciklą, pobūdį.

Papildomo veikliu vaistiniu preparatu kontroliuoto klinikinio tyrimo su 1169 apreipantą vartojusiais suaugusiais pacientais, kuriems buvo taikyta LECh, metu nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į stebėtą kituose LECh ir apreipanto tyrimuose.

Ne ChSPV klinikiniai tyrimai

Dažniau negu taikant gydymą ondansetronu, vienkartinė 40 mg apreipanto doze nuo pooperacinio pykinimo ir vėmimo (POPV) gydytiems suaugusiems pacientams pasitaikė šių papildomų nepageidaujamų reakcijų: viršutinės pilvo dalies skausmai, nenormalūs žarnų garsai, vidurių užkietėjimas*, tarimo sutrikimai, dusulys, sumažėjęs jautrumas, nemiga, vyzdžių susiaurėjimas, pykinimas, jutimo sutrikimai, diskomfortas skrandyje, dalinis žarnų nepraeinamumas*, regos aštrumo sumažėjimas, švokštimas.

* pastebėta didesnes apreipanto dozes vartojusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus EMEND, jo vartojimą nutraukti ir taikyti bendrąsias pagalbos bei stebėjimo priemones. Dėl aprepitanto vėmimą slopinančio poveikio vaistinių preparatų sukeltas vėmimas gali būti neefektyvus.

Aprepitantas nepasišalina hemodializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vėmimą ir pykinimą slopinantys vaistai, ATC kodas – A04AD12.

Aprepitantas yra selektyvus didelio afiniteto žmogaus substancijos P neurokinino 1 (NK₁) receptorių antagonistas.

3 dienų gydymo aprepitantu schema suaugusiesiems

Per du randomizuotus, dvigubai aklus tyrimus, kuriuose dalyvavo 1094 suaugę pacientai, gaunantys chemoterapiją, kurios sudėtyje buvo cisplatinos ≥ 70 mg/m², aprepitanto derinys su ondansetronu ir deksametazonu (žr. 4.2 skyrių) buvo lyginamas su standartiniu vėmimą slopinančiu gydymu (placebu plus 32 mg ondansetrono, švirkščiamo į veną 1-ąją dieną plus 20 mg geriamojo deksametazono 1-ąją dieną ir po 8 mg du kartus per parą 2–4-ąją dienomis). Nors ir buvo klinikinių tyrimų metu į veną skiriama 32 mg ondansetrono dozė, ji jau nebėra rekomenduojama dozė. Informaciją apie tinkamą dozavimą žiūrėkite pasirinkto 5-HT₃ antagonisto „Preparato charakteristikų santraukoje“.

Efektyvumas buvo vertinamas pagal sudėtinį rodiklį – visišką atsaką (be vėmimo epizodų ir be papildomo gydymo), visų pirma pirmojo ciklo metu. Atskirai buvo vertinami kiekvieno tyrimo rezultatai ir jungtiniai dviejų tyrimų rezultatai.

Pagrindinių tyrimų rezultatų jungtinės analizės suvestinė pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė

Labai emetogenišką chemoterapiją gavusių suaugusių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, procentas pagal gydymo grupę ir fazę – 1-asis ciklas

JUNGTINIAI RODIKLIAI	Aprepitanto schema (N = 521) [†]	Standartinis gydymas (N = 524) [†]	Skirtumai*	
	%	%	%	(95 % PI)
Visiškas atsakas (be vėmimo ir be papildomo gydymo)				
Bendras (0–120 valandų)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0–24 valandų	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 valandų	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
ATSKIRI RODIKLIAI				
Be vėmimo (be vėmimo epizodų, neatsižvelgiant į papildomą gydymą)				
Bendras (0–120 valandų)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0–24 valandų	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 valandų	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Be reikšmingo pykinimo (didžiausias VAS < 25 mm 0–100 mm skalėje)				
Bendras (0–120 valandų)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 valandų	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

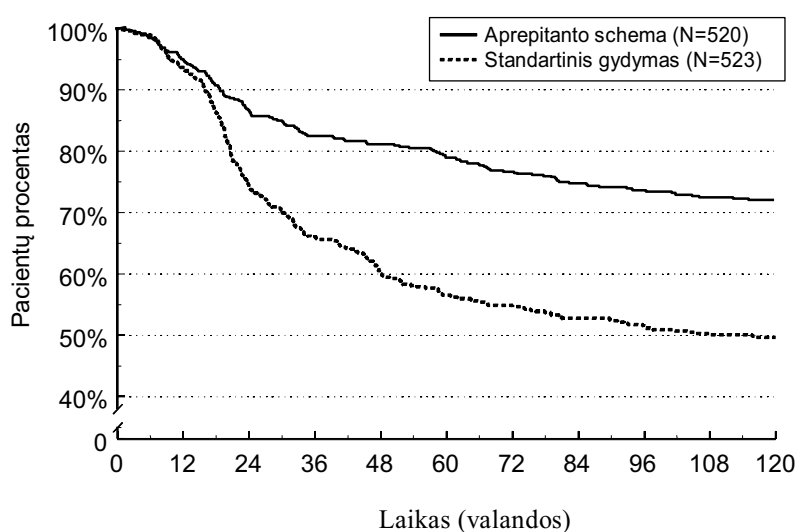
* Pasikliautinis intervalas apskaičiuotas neatsižvelgiant į lytį ir kartu vartojamą chemoterapiją, kurie buvo įtraukti į pirminę skirtumo santykio ir logistinio modelio analizę.

[†] Vieno aprepitanto grupės paciento duomenys buvo gauti tik ūminės fazės metu, todėl buvo pašalinti iš bendros ir vėlyvos fazės analizių; vieno standartinio gydymo grupės paciento duomenys buvo gauti tik vėlyvos fazės metu, todėl buvo pašalinti iš bendros ir ūminės fazės analizių.

Sudėtinės analizės metu nustatytas laikas iki pirmojo vėmimo pavaizduotas 1 paveikslėlyje pagal Kaplan-Meier diagramą.

1 paveikslėlis

Labai emetogenišką chemoterapiją gavusių suaugusių pacientų, kurie nevėmė, procentas – 1-asis ciklas



Abiejų tyrimų metu taip pat nustatytas statistiškai patikimas efektyvumo skirtumas.

Tų pačių dviejų klinikinių tyrimų metu 851 suaugęs pacientas įtrauktas į išplėstinį kelių ciklų (iki 5 papildomų chemoterapijos ciklų) tyrimą. Aprepitantas buvo efektyvus per visus gydymo ciklus.

Per randomizuotą, dvigubai aklą tyrimą, kuriame dalyvavo 866 suaugę pacientai (864 moterys ir 2 vyrai), gaunantys chemoterapiją, kurios sudėtyje buvo 750–1500 mg/m² ciklofosfamido arba 500–1500 mg/m² ciklofosfamido ir doksorubicino (≤ 60 mg/m²) arba epirubicino (≤ 100 mg/m²), aprepitanto derinys su ondansetronu ir deksametazonu (žr. 4.2 skyrių) buvo lyginamas su standartiniu vėmimą slopinančiu gydymu (placebu plius 8 mg geriamojo ondansetrono 2 kartus per parą 1-ąją dieną ir kas 12 val. 2-ąją ir 3-ąją dienomis plius 20 mg geriamojo deksametazono 1-ąją dieną).

Veiksmingumas buvo vertinamas pagal sudėtinį rodiklį – visišką atsaką (be vėmimo epizodų ir be papildomo gydymo), visų pirma pirmojo ciklo metu.

Pagrindinių tyrimo rezultatų suvestinė pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė
Vidutiniškai emetogenišką chemoterapiją gavusių suaugusių pacientų, kuriems nustatytas atsakas, procentas pagal gydymo grupę ir fazę – 1-asis ciklas

JUNGTINIAI RODIKLIAI	Aprepitanto schema (N = 433) [†]	Standartinis gydymas (N = 424)	Skirtumai*	
	%	%	%	(95 % PI)
Visiškas atsakas (be vėmimo ir be papildomo gydymo)				
Bendras (0–120 valandų)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0–24 valandų	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25–120 valandų	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
ATSKIRI RODIKLIAI				
Be vėmimo (be vėmimo epizodų, neatsižvelgiant į papildomą gydymą)				
Bendras (0–120 valandų)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0–24 valandų	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25–120 valandų	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Be reikšmingo pykinimo (didžiausias VAS < 25 mm 0–100 mm skalėje)				
Bendras (0–120 valandų)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0–24 valandų	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25–120 valandų	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Pasikliautinis intervalas apskaičiuotas neatsižvelgiant į amžiaus kategoriją (< 55 metus, ≥ 55 metus) ir tyrėjų grupę; tai buvo įtraukta į pirminę skirtumo santykio ir logistinio modelio analizę.

[†] Vieno aprepitanto grupės paciento duomenys buvo gauti tik ūminės fazės metu, todėl buvo pašalinti iš bendros ir vėlyvos fazės analizių.

To paties klinikinio tyrimo metu 744 suaugę pacientai įtraukti į išplėstinį kelių ciklų (iki 3 papildomų chemoterapijos ciklų) tyrimą. Aprepitantas buvo veiksmingas per visus gydymo ciklus.

Gydymo schema su aprepitantu buvo palyginta su standartinė terapija antrajame daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, paralelinių grupių klinikiniam tyrimo, kuriame dalyvavo 848 suaugę pacientai (652 moterys ir 196 vyrai), gydyti chemoterapija pagal schemą, pagal kurią į veną buvo skirtos reikiamos dozės oksaliplatinos, karboplatinos, epirubicino, idarubicino, ifosfamido, irinotekano, daunorubicino, doksorubicino, taip pat ciklofosfamido (< 1500 mg/m²) arba citarabino (> 1 g/m²) į veną. Pacientams, kurie buvo gydyti pagal aprepitanto turinčią schemą, chemoterapija buvo taikyta įvairiems navikams gydyti, tarp jų 52 % krūties vėžiui, 21 % virškinimo trakto vėžiui, įskaitant kolorektalinį vėžį, 13 % plaučių vėžiui ir 6 % ginekologiniam vėžiui. Gydymo schema su aprepitanto deriniu su ondansetronu ir deksametazonu (žr. 4.2 skyrių) buvo palyginta su standartinė terapija (placebo derinys su geriamąja 8 mg ondansetrono doze (1-ąją dieną du kartus, 2-ąją ir 3-ąją dienomis kas 12 valandų) ir geriamąja 20 mg deksametazono doze 1-ąją dieną).

Veiksmingumas yra pagrįstas šių pagrindinių ir svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių įvertinimu: vėmimo nebuvimu visą laikotarpį (nuo 0 iki 120-osios valandos po chemoterapijos), gydymo schemos su aprepitantu saugumo ir toleravimo gydant chemoterapijos sukeltą pykinimą ir vėmimą (ChSPV) vertinimu ir visiško atsako (apibrėžiamas kaip be vėmimo ir be papildomo gydymo) per visą laikotarpį (nuo 0 iki 120-osios valandos po chemoterapijos) pasireiškimu. Be to, kaip tyrimo vertinamoji baigtis ir taikant post-hoc analizę ūminėje ir vėlyvojoje fazėje, buvo įvertintas reikšmingo pykinimo nebuvimas visą laikotarpį (nuo 0 iki 120-osios valandos po chemoterapijos).

Svarbiausių tyrimo rezultatų suvestinė pateikta 3 lentelėje.

3 lentelė

Vidutiniškai emetogenišką chemoterapiją gavusių suaugusių pacientų, kuriems nustatytas atsakas, dalis procentais antrajame klinikiniame tyrime pagal gydymo grupę ir fazę – 1-asis ciklas

	Schema su aprepitantu (N = 425) %	Standartinis gydymas (N = 406) %	Skirtumai* % (95 % PI)
Visiškas atsakas (be vėmimo ir be papildomo gydymo)			
Bendras (0 – 120 valandų)	68,7	56,3	12,4 (5,9; 18,9)
0 – 24 valandų	89,2	80,3	8,9 (4,0; 13,8)
25 – 120 valandų	70,8	60,9	9,9 (3,5; 16,3)
Be vėmimo (be vėmimo epizodų, neatsižvelgiant į papildomą gydymą)			
Bendras (0 – 120 valandų)	76,2	62,1	14,1 (7,9; 20,3)
0 – 24 valandų	92,0	83,7	8,3 (3,9; 12,7)
25 – 120 valandų	77,9	66,8	11,1 (5,1; 17,1)
Be reikšmingo pykinimo (didžiausias VAS < 25 mm 0–100 mm skalėje)			
Bendras (0 – 120 valandų)	73,6	66,4	7,2 (1,0; 13,4)
0 – 24 valandų	90,9	86,3	4,6 (0,2; 9,0)
25 – 120 valandų	74,9	69,5	5,4 (-0,7; 11,5)

* Pasikliautinis intervalas apskaičiuotas neatsižvelgiant į lytį ir regioną, kurie buvo įvertinti atliekant pagrindinę analizę taikant logistinius modelius.

Sudėtinio gydymo su aprepitantu nauda visai tyrime dalyvavusiai populiacijai iš esmės buvo pagrįsta pacientų, kuriems standartinis gydymas padėjo nepakankamai, pvz., moterims, stebėjimo rezultatais, net jeigu jie buvo reikšmingai geresni nepriklausomai nuo amžiaus, auglio tipo ar lyties. Visiškas atsakas į gydymą aprepitantu ir į įprastą gydymą buvo pasiektas, atitinkamai, 209 iš 324 (65 %) ir 161 iš 320 (50 %) moterų bei 83 iš 101 (82 %) ir 68 iš 87 (78 %) vyrų.

Vaikų populiacija

Randomizuotame dvigubai aklame aktyviu lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 302 vaikai ir paaugliai nuo 6 mėn. iki 17 metų, kuriems taikyta vidutiniškai arba labai emetogeninė chemoterapija, ChSPV profilaktika schemomis su aprepitantu lyginta su kontroline schema. Schema su aprepitantu tirta vieno (1-ojo) ciklo metu. Vėlesnių ciklų (nuo 2-ojo ir 6-ojo) metu pacientai turėjo galimybę pasirinktinai vartoti aprepitantą atviru būdu, tačiau šių pasirinktinių ciklų metu veiksmingumas nevertintas. Schemą su aprepitantu paaugliams nuo 12 iki 17 metų (n = 47) sudarė EMEND kapsulės (125 mg per burną 1-ą dieną bei po 80 mg 2-ą ir 3-ią dienomis) ir ondansetronas, vartotas 1-ą dieną. Schemą su aprepitantu vaikams nuo 6 mėn. iki 12 metų (n = 105) sudarė EMEND milteliai geriamajai suspensijai (3 mg/kg neviršijant 125 mg per burną 1-ą dieną bei po 2 mg/kg neviršijant 80 mg per burną 2-ą ir 3-ią dienomis) ir ondansetronas, vartotas 1-ą dieną. Kontrolinėje schemoje paaugliams nuo 12 iki 17 metų (n = 48) ir vaikams nuo 6 mėn. iki 12 metų (n = 102) vietoje aprepitanto buvo placebo 1-ą, 2-ą ir 3-ią dienomis (1-ą dieną kartu vartotas ondansetronas). EMEND arba placebo ir ondansetronas buvo vartojami likus atitinkamai 1 val. ir 30 min. iki chemoterapijos pradžios. Be to, abiejų grupių vaikams buvo galima gydytojo nuožiūra leisti deksametazoną į veną, kuris buvo pykinimo ir vėmimo slopinimo schemos dalis. Aprepitantą vartojusiems vaikams taikytas reikalavimas sumažinti deksametazono dozę 50 %

(kontrolinę schemą gavusiems vaikams jis netaikytas). 1-o ciklo metu deksametazoną vartojo 29 % gydytų pagal schemą su apreipitantu ir 28 % gydytų pagal kontrolinę schemą vaikų.

Pyklinimą ir vėmimą slopinantis EMEND veiksmingumas vertintas 5 dienas (120 val.) nuo chemoterapijos pradžios 1-ą dieną. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pilnutinis atsakas vėlyvojoje fazėje (t.y. praėjus 25-120 val. po chemoterapijos pradžios) 1-o ciklo metu. Pagrindinių tyrimo duomenų santrauka pateikiama 4 lentelėje.

4 lentelė

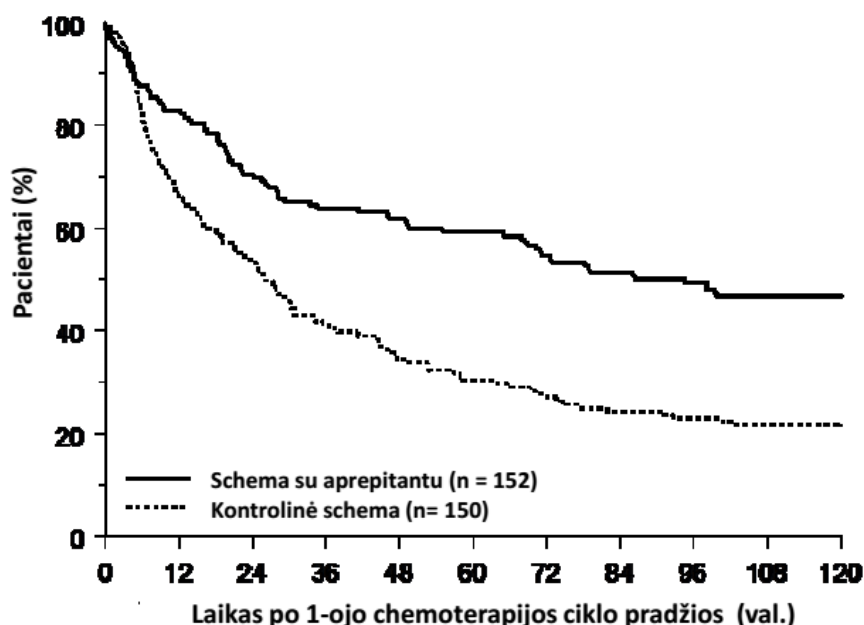
Vaikų, kuriems pasireiškė pilnutinis atsakas ir nebuvo vėmimo, skaičius (%) pagal gydymo grupes ir fazes 1-o ciklo metu numatytoje gydyti populiacijoje

	Schema su apreipitantu n/m (%)	Kontrolinė schema n/m (%)
PAGRINDINĖ VERTINAMOJI BAIGTIS		
Pilnutinis atsakas * vėlyvojoje fazėje	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
KITOS IŠ ANKSTO NUMATYTOS VERTINAMOSIOS BAIGTYS		
Pilnutinis atsakas * ūminėje fazėje	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Pilnutinis atsakas * abejose fazėse	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Neuvo vėmimo § abejose fazėse	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
<p>* Pilnutinis atsakas – vėmimo, žiaukčiojimo ir sauso raugčiojimo nebuvimas nevartojus gelbstimųjų vaistinių preparatų. [†] p < 0,01, palyginus su kontroline schema. [‡] p < 0,05, palyginus su kontroline schema. § Neuvo vėmimo – neuvo vėmimo, žiaukčiojimo ir sauso raugčiojimo. n/m = pacientų, kuriems pasireiškė pageidaujamas atsakas, skaičiaus santykis su įtrauktų pacientų skaičiumi. Ūminė fazė – pirmos 24 val. po chemoterapijos pradžios. Vėlyvoji fazė – nuo 25-os iki 120-os valandos nuo chemoterapijos pradžios. Abi fazės – pirmos 120 val. po chemoterapijos pradžios.</p>		

Kaip pavaizduota *Kaplan-Meier* kreivėse 2 paveikslėlyje, apskaičiuotas laikas iki pirmo vėmimo po chemoterapijos pradžios taikant schemą su apreipitantu buvo ilgesnis negu kontrolinėje grupėje (mediana – atitinkamai 94,5 ir 26 val.).

2 paveikslėlis

Laikas nuo chemoterapijos pradžios iki pirmojo vėmimo epizodo numatytos gydyti populiacijos vaikams abiejų 1-o ciklo fazių metu



Veiksmingumo 1-o ciklo metu pagal subpopuliacijas analizė parodė geresnę schemų su aprepitantu poveikį pagal pilnutinio atsako vertinamąsias baigtis nepriklausomai nuo amžiaus grupės, lyties, deksametazono vartojimo pykinimo ir vėmimo profilaktikai bei chemoterapijos emetogeniškumo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aprepitantui būdinga nelinijinė farmakokinetika. Ir klirensas, ir absoliutus biologinis prieinamumas mažėja didėjant dozei.

Absorbcija

Geriamojo aprepitanto absoliutaus biologinio prieinamumo vidurkis yra 67 %, kai vartojama 80 mg kapsulė, ir 59 %, kai vartojama 125 mg kapsulė. Vidutinė didžiausia aprepitanto koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro maždaug po 4 valandų (t_{max}). Kai kapsulių vartojama kartu su maždaug 800 kcal standartiniais pusryčiais, aprepitanto AUC padidėja iki 40 %. Manoma, kad šis padidėjimas kliniškai nereikšmingas.

Gydymui vartojamų aprepitanto dozių farmakokinetika yra nelinijinė. Sveikų, jaunų žmonių, pavalgius vartojusių nuo 80 mg iki 125 mg vienkartinę dozę, $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 26 % daugiau negu turėtų didėti proporcingai suvartotai dozei.

Išgėrus vienkartinę 125 mg EMEND dozę 1-ąją dieną ir po 80 mg vieną kartą per parą 2-ąją ir 3-iąją dienomis, AUC_{0-24h} (vidurkis \pm SN) buvo $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g} \times \text{val./ml}$ ir $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g} \times \text{val./ml}$ atitinkamai 1-ąją ir 3-iąją dienomis. C_{max} buvo $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ ir $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ atitinkamai 1-ąją ir 3-iąją dienomis.

Pasiskirstymas

Aprepitantas labai gerai, t. y. vidutiniškai 97 %, jungiasi su baltymais. Žmogaus organizme geometrinis tariamojo pasiskirstymo tūrio vidurkis ($V_{d_{ss}}$), kai nusistovi pastovi koncentracija plazmoje, yra maždaug 66 l.

Biotransformacija

Aprepitantas yra ekstensyviai metabolizuojamas. Sveikiems, jauniems žmonėms lieka plazmoje apie 19 % radioaktyvumo, praėjus daugiau kaip 72 valandoms po vienkartinės intraveninės 100 mg [^{14}C]-

aprepitanto pirmtako fozaprepitanto dozės sušvirkštimo. Tai rodo, kad plazmoje yra daug metabolitų. Žmogaus kraujo plazmoje nustatyta dvylika aprepitanto metabolitų. Daugiausia aprepitanto metabolizmas vyksta morfolino žiedo ir jo šoninių grandinių oksidacijos būdu, o susidarę metabolitai yra mažai aktyvūs. Tyrimai *in vitro*, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, parodė, kad daugiausia aprepitanto metabolizuoja CYP3A4, mažiau – CYP1A2 ir CYP2C19.

Eliminacija

Nepakitusio aprepitanto neišsiskiria su šlapimu. Metabolitų išsiskiria su šlapimu ir per tulžį su išmatomis. Po vienkartinės intraveninės 100 mg [¹⁴C]-aprepitanto pirmtako fozaprepitanto dozės sušvirkštimo sveikiems asmenims 57 % radioaktyvumo nustatyta šlapime ir 45 % – išmatose.

Aprepitanto plazmos klirensas priklauso nuo dozės, jis mažėja didėjant dozei ir yra maždaug 60-72 ml/min gydomųjų dozių ribose. Galutinis pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 9-13 valandų.

Specialių grupių pacientų farmakokinetika

Senyvi žmonės. Išgėrusių vienkartinę 125 mg aprepitanto dozę 1-ąją dieną ir po 80 mg vieną kartą per parą 2–5-ąją dienomis senyvų asmenų (≥ 65 metų) aprepitanto AUC_{0-24h} 1-ąją dieną buvo 21 % didesnis, o 5-ąją dieną – 36 % didesnis lyginant su jaunesniaisiais. Senyvų asmenų C_{max} 1-ąją dieną buvo 10 % didesnė ir 5-ąją dieną – 24 % didesnė lyginant su jaunesniųjų. Manoma, kad šie skirtumai kliniškai nereikšmingi. Senyviems asmenims EMEND dozės koreguoti nereikia.

Lytis. Po vienkartinės geriamosios 125 mg aprepitanto dozės moterų aprepitanto C_{max} buvo 16 % didesnė negu vyrų. Moterų aprepitanto pusinės eliminacijos periodas yra 25 % mažesnis negu vyrų, o t_{max} – maždaug vienodas. Manoma, kad šie skirtumai kliniškai nereikšmingi. Pagal lytį EMEND dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija. Lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh klasė A) kliniškai reikšmingai neveikia aprepitanto farmakokinetikos. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Nepakanka turimų duomenų, kad būtų galima įvertinti vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo (Child-Pugh klasė B) įtaką aprepitanto farmakokinetikai. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh klasė C), klinikinių ar farmakokinetikos duomenų nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija. Vienkartinė 240 mg aprepitanto dozė buvo skirta pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai (kreatinino klirensas < 30 ml/min), taip pat tiems, kuriems buvo terminalinė inkstų ligos stadija (TILS) ir juos reikėjo hemodializuoti.

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai, viso (nesusijungusio ir susijungusio su baltymais) aprepitanto AUC_{0-∞} sumažėjo 21 %, o C_{max} sumažėjo 32 % lyginant su sveikų asmenų. Pacientų, hemodializuojamų dėl TILS, viso aprepitanto AUC_{0-∞} sumažėjo 42 %, o C_{max} sumažėjo 32 %. Kadangi sergant inkstų liga vidutiniškai sumažėja aprepitanto jungimasis su baltymais, pacientų, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi, farmakologiškai aktyvaus laisvojo aprepitanto AUC reikšmingai nepakito lyginant su sveikų asmenų. Hemodializė, atlikta praėjus 4 valandoms ar 48 valandoms po dozės vartojimo, reikšmingai aprepitanto farmakokinetikos neveikė; mažiau kaip 0,2 % dozės nustatyta dializate.

EMEND dozės nereikia koreguoti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir dializuojamiems asmenims, kuriems yra TILS.

Vaikų populiacija. 12-17 metų paaugliams 3 dienas vartojus aprepitanto kapsules (125, 80 ir 80 mg), kurios buvo gydymo schemos dalis, daugumai jų pirmą parą AUC_{0-24 val.} buvo > 17 μg×val./ml, o minimali koncentracija plazmoje (C_{min}) 2-os ir 3-ios paros pabaigoje > 0,4 μg/ml. Didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) mediana 1-ą parą buvo maždaug 1,3 μg/ml, C_{max} susidarydavo maždaug po 4 val. Vaikams nuo 6 mėn. iki 12 metų 3 dienas vartojus aprepitanto miltelius geriamajai suspensijai (3, 2 ir 2 mg/kg), kurie buvo gydymo schemos dalis, daugumai jų pirmą parą AUC_{0-24 val.}

buvo $> 17 \mu\text{g} \times \text{val.}/\text{ml}$, o C_{\min} 2-os ir 3-ios paros pabaigoje $> 0,1 \mu\text{g}/\text{ml}$. Didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{\max}) mediana 1-ą parą buvo maždaug $1,2 \mu\text{g}/\text{ml}$, C_{\max} susidarydavo po 5-7 val.

Aprepitanto populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, lytis ir rasė neturi kliniškai reikšmingos įtakos jo farmakokinetikai 6 mėn. - 17 metų vaikų organizme.

Ryšys tarp koncentracijos ir efekto

Vartojant labai specifinį NK_1 receptorių ieškiklį, sveikų, jaunų vyrų pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimai parodė, kad aprepitanto patenka į smegenis ir jungiasi su NK_1 receptoriais. Tai priklauso nuo dozės ir koncentracijos plazmoje. Prognozuojama, kad aprepitanto koncentracija suaugusiųjų plazmoje, susidariusi vartojant EMEND pagal trijų dozių schemą, užtikrins, kad būtų užimta daugiau kaip 95 % smegenų NK_1 receptorių.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų vienkartinės dozės ir kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Tačiau reikia pažymėti, kad bendroji graužikų ekspozicija buvo panaši ar net mažesnė negu gydomoji žmonių ekspozicija, vartojant 125 mg/80 mg dozę. Nors tiriant nepastebėta poveikio dauginimosi funkcijai, kai ekspozicija vaistui buvo tokia pat kaip žmonių ekspozicija, tačiau gyvūnų ekspozicijos nepakanka, kad būtų galima įvertinti riziką žmogui.

Tiriant toksinį poveikį žiurkių jaunikliams, nuo 10-os iki 63-ios dienos po atsivedimo jiems buvo duodama aprepitanto. 250 mg/kg 2 kartus per parą ir didesnės dozės sukėlė ankstesnį makšties atsivėrimą patelėms, o 10 mg/kg 2 kartus per parą ir didesnės – suvėlino apyvarpės atsiskyrimą patinams. Ribų su kliniškai reikšminga ekspozicija nebuvo. Su vaistiniu preparatu susijusio poveikio poravimuisi, vaisingumui arba embriono ir vaisiaus išgyvenamumui nenustatyta, patologinių lytinių organų pokyčių nerasta. Tiriant toksinį poveikį šunų jaunikliams, kuriems aprepitanto buvo duodama nuo 14-os iki 42-os dienos po atsivedimo, 6 mg/kg paros dozes gavusių patinų sėklidės buvo lengvesnės ir Leydig ląstelės – mažesnės; 4 mg/kg ir didesnes paros dozes gavusių patelių gimdos svoris buvo didesnis, joms rasta gimdos ir jos kaklelio hipertrofija bei makšties audinių edema. Ribų su kliniškai reikšminga aprepitanto ekspozicija nebuvo. Manoma, kad šį vaistinį preparatą vartojant trumpai ir rekomenduojamomis dozėmis, šie duomenys neturėtų būti kliniškai reikšmingi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Sacharozė
Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)
Hidroksipropilceliuliozė (E 463)
Natrio laurilsulfatas

125 mg kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E 171)
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

80 mg kapsulės apvalkalas

Želatina
Titano dioksidas (E 171)

Užrašo rašalas

Šelakas

Kalio hidroksidas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tiekiamos skirtingų dydžių, taip pat skirtingo stiprumo vaistinio preparato pakuotės.

Aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra viena 80 mg kapsulė.

Aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra dvi 80 mg kapsulės.

5 aliuminio lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po vieną 80 mg kapsulę.

Aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra viena 125 mg kapsulė.

5 aliuminio lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po vieną 125 mg kapsulę.

Aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra viena 125 mg kapsulė ir dvi 80 mg kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2003 m. lapkričio 11 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. rugsėjo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EMEND 125 mg milteliai geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename paketėlyje yra 125 mg aprepitanto. 1 ml geriamosios suspensijos, gautos ištirpinus miltelius, yra 25 mg aprepitanto.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename paketėlyje yra maždaug 125 mg sacharozės ir 468,7 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai geriamajai suspensijai

Rožinės ar šviesiai rožinės spalvos milteliai

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Pykinimo ir vėmimo, susijusių su labai arba vidutiniškai emetogeniška vėžio chemoterapija, profilaktika vaikams ir kūdikiams nuo 6 mėn. iki 12 metų.

EMEND milteliai geriamajai suspensijai yra sudėtinio gydymo dalis (žr. 4.2 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Ruošti geriamąją suspensiją ir pamatuoti reikiamą jos dozę gali tik sveikatos priežiūros specialistai.

Dozavimas

Vaikų populiacija

Vaikams ir kūdikiams nuo 6 mėn. iki < 12 metų, sveriantiems bent 6 kg

EMEND vartojamas 3 dienas (kaip gydymo schemos, kurioje yra 5-HT₃ antagonistas, dalis).

Rekomenduojama EMEND miltelių geriamajai suspensijai dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį kaip nurodyta žemiau pateiktoje lentelėje. EMEND geriamas likus 1 val. iki chemoterapijos 1-ą, 2-ą ir 3-ią dienomis. Jeigu 2-ą ir 3-ią dienomis chemoterapija netaikoma, tai EMEND vartojamas ryte. Pasirinkto 5-HT₃ antagonistu dozavimo informacija pateikiama jo Preparato charakteristikų santraukoje (PCS). Kartu su EMEND vartojant kortikosteroido, pvz., deksametazono, turi būti vartojama 50 % jo įprastinės dozės (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Rekomenduojama EMEND geriamosios suspensijos dozė vaikams nuo 6 mėn. iki < 12 metų

	1 Diena	2 Diena	3 Diena
EMEND geriamoji suspensija	3 mg/kg per burną Maksimali dozė 125 mg	2 mg/kg per burną Maksimali dozė 80 mg	2 mg/kg per burną Maksimali dozė 80 mg
25 mg/ml			

125 mg miltelių geriamajai suspensijai veiksmingumas 12 metų ir vyresniems vaikams neištirtas. 12-17 metų paaugliams gaminamos EMEND kapsulės, kuriose yra 80 mg arba 125 mg aprepitanto.

EMEND miltelių geriamajai suspensijai veiksmingumas kūdikiams jaunesniems kaip 6 mėn. arba sveriantiems mažiau kaip 6 kg neištirtas. Duomenų nėra.

Bendra informacija

Duomenų apie derinio su kitais kortikosteroidais ir 5-HT₃ antagonistais veiksmingumą yra mažai. Papildomos informacijos apie EMEND vartojimą su kortikosteroidais pateikta 4.5 skyriuje. Žiūrėkite kartu skiriamo 5-HT₃ antagonistu PCS.

Ypatingos pacientų grupės

Lytis

Dėl lyties dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ar pacientams, hemodializuojamiems dėl terminalinės inkstų ligos stadijos, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Yra mažai duomenų apie asmenis, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir nėra duomenų apie tuos, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Tokiems pacientams aprepitantą skirti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vartojimo metodas

EMEND geriamąją suspensiją galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Suspensijos ruošimo ir vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su pimozidu, terfenadinu, astemizolu ar cisapridu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Yra mažai duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, ir nėra duomenų apie tuos, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Tokiems pacientams EMEND skirti reikia atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

CYP3A4 sąveikos

EMEND atsargiai skirti pacientams, kartu vartojantiems geriamų veikliųjų medžiagų, metabolizuojamų pirmiausia CYP3A4 ir su siaura terapine platuma, tokių kaip ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas, everolimuzas, alfentanilis, skalsių alkaloidų dariniai, fentanilis ir chinidinas (žr. 4.5 skyrių). Be to, ypač atsargiai kartu vartoti irinotekano, nes toks derinys gali padidinti toksiškumą.

Vartojimas kartu su varfarinu (CYP2C9 substratu)

Pacientams, ilgai vartojantiems varfariną, reikia atidžiai stebėti Tarptautinį normalizuotą santykį (angl. *International Normalised Ratio*, INR) gydymo EMEND metu ir 14 dienų po kiekvieno 3 dienų EMEND kurso (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su hormoniniais kontraceptikais

Vartojant EMEND ir 28 dienas po jo vartojimo gali sumažėti hormoninių kontraceptikų efektyvumas. Vartojant EMEND ir 2 mėnesius po paskutiniosios jo dozės reikia taikyti alternatyvias nehormonines papildomas kontracepcijos priemones (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

EMEND miltelių geriamajai suspensijai sudėtyje yra sacharozės ir laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės arba galaktozės netoleravimas, gliukozės ir galaktozės malabsorbpcija, visiškas laktazės stygius arba sacharazės ir izomaltazės stygius.

Natris

Šio vaistinio preparato paketėlyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Aprepitantas (125 mg/80 mg) yra CYP3A4 substratas ir vidutinio stiprumo inhibitorius ir induktorius. Jis taip pat indukuoja CYP2C9. Gydant EMEND slopinamas CYP3A4. Pavartojus EMEND pasireiškia laikina silpna CYP2C9, CYP3A4 indukcija bei gliukuridacija. Neatrodo, kad aprepitantas sąveikautų su glikoproteino P pernešėju, nes nenustatyta aprepitanto sąveikos su digoksinu.

Aprepitanto poveikis kitų veikliųjų medžiagų farmakokinetikai

CYP3A4 slopinimas

Aprepitantas (125 mg/80 mg), kaip vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius, gali padidinti kartu vartojamų veikliųjų medžiagų, metabolizuojamų CYP3A4, koncentraciją plazmoje. Geriamųjų CYP3A4 substratų bendroji ekspozicija gali padidėti maždaug 3 kartus per 3-jų dienų gydymą EMEND. Tikėtina, kad aprepitanto poveikis sušvirkštų į veną CYP3A4 substratų koncentracijai plazmoje bus mažesnis. EMEND negalima vartoti kartu su pimozidu, terfenadinu, astemizolu ar cisapridu (žr. 4.3 skyrių). Dėl to, kad aprepitantas slopina CYP3A4, gali padidėti šių veikliųjų medžiagų koncentracija plazmoje ir atsirasti sunkių ar gyvybei grėsmingų nepageidaujamų reakcijų. Kai kartu vartojama EMEND ir geriamų veikliųjų medžiagų, kurios pirmiausiai yra metabolizuojamos CYP3A4 ir su siaura terapine platumu, tokių kaip ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas, everolimuzas, alfentanilis, diergotaminas, ergotaminas, fentanilis ir chinidinas, būtina laikytis atsargumo priemonių (žr. 4.4 skyrių).

Kortikosteroidai

Deksametazonas. Įprastinę geriamąją deksametazono, vartojamo pagal schemą kartu su EMEND 125 mg/80 mg, dozę reikia sumažinti maždaug 50 %. Klinikinių chemoterapijos sukulto pykinimo ir vėmimo (ChSPV) tyrimų metu deksametazono dozė buvo parenkama atsižvelgiant į veikliosios medžiagos sąveiką (žr. 4.2 skyrių). Kai 1-ąją dieną EMEND buvo skiriama 125 mg su 20 mg geriamojo deksametazono, o 2–5-ąją dienomis EMEND buvo skiriama po 80 mg per parą kartu su 8 mg geriamojo deksametazono, pastarojo, CYP3A4 substrato, AUC 1-ąją ir 5-ąją dieną buvo 2,2 karto didesnis.

Metilprednizolonas. Įprastinę intraveninę metilprednizolono, skiriamo kartu su 125 mg/80 mg EMEND, dozę reikia sumažinti 25 %, o įprastinę geriamąją metilprednizolono dozę – maždaug 50 %. EMEND, kurio vartojama 125 mg 1-ąją dieną ir po 80 mg 2-ąją ir 3-iąją dienomis, padidina metilprednizolono, CYP3A4 substrato, AUC 1,3 karto 1-ąją dieną ir 2,5 karto 3-iąją dieną, kai 1-ąją dieną 125 mg metilprednizolono švirkščiamą į veną, o 2-ąją ir 3-iąją dienomis geriama po 40 mg.

Kai nuolat gydoma metilprednizolonu, dėl aprepitanto indukuojamojo poveikio CYP3A4 metilprednizolono AUC gali sumažėti per 2 savaites nuo EMEND vartojimo pradžios. Tikėtina, kad poveikis bus ryškesnis vartojant geriamojo metilprednizolono.

Chemoterapiniai vaistiniai preparatai

Farmakokinetiniuose tyrimuose EMEND, pagal schemą pirmąją dieną skiriant 125 mg, antrąją ir trečiąją dienas po 80 mg per parą, neįtakoją docetakselio, skiriamo į veną pirmąją dieną, arba vinorelbino, skiriamo į veną pirmąją arba aštuntąją dieną, farmakokinetikos. Kadangi EMEND poveikis geriamųjų CYP3A4 substratų farmakokinetikai yra didesnis negu vartojamųjų į veną, sąveikos su geriamaisiais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, kuriuos pirmiausia ar iš dalies metabolizuoja CYP3A4 (pvz., etopozidu, vinorelbiniu) negalima atmesti. Patartina laikytis atsargumo priemonių, ir papildomai stebėti pacientus, vartojančius vaistinius preparatus, kuriuos pirmiausia ar iš dalies metabolizuoja CYP3A4 (žr. 4.4 skyrių). Vartojant aprepitantą jam jau esant rinkoje kartu su ifosfamidu, yra pastebėti toksinio poveikio nervų sistemai reiškiniai, kurie gali būti nepageidaujama reakcija į ifosfamidą.

Imunosupresantai

3 dienų ChSPV schemos skyrimo metu tikimasi praeinančio vidutinio imunosupresantų, metabolizuojamų CYP3A4 (pvz., ciklosporino, takrolimuzo, everolimuzo ir sirolimuzo) ekspozicijos padidėjimo ir po jo einančio nedidelio sumažėjimo. Turint omenyje trumpą 3 dienų schemos trukmę ir nuo laiko priklausomus ribotus ekspozicijos pakitimus, imunosupresantų dozės mažinti nerekomenduojama, kuomet skiriama kartu su EMEND 3 dienas.

Midazolamas

Reikia atsižvelgti į galimą padidėjusios midazolamo ar kitų CYP3A4 metabolizuojamų benzodiazepinų (alprazolamo, triazolamo) koncentracijos poveikį, kai šių vaistinių preparatų vartojama kartu su EMEND (125 mg/80 mg).

Kai vienkartinė 2 mg geriamojo midazolamo dozė buvo vartojama 1-ąją ir 5-ąją dieną kartu su 125 mg EMEND 1-ąją dieną ir po 80 mg per parą 2–5-ąją dienomis, EMEND padidino midazolamo, jautraus CYP3A4 substrato, AUC 2,3 karto 1-ąją dieną ir 3,3 karto 5-ąją dieną.

Kito į veną skiriamo midazolamo tyrimo metu EMEND buvo vartojama po 125 mg per parą 1-ąją dieną ir po 80 mg per parą 2-ąją ir 3-iąją dienomis, o 2 mg midazolamo buvo sušvirkščiamas į veną prieš trijų dienų EMEND kursą bei 4-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis. EMEND 25 % padidino midazolamo AUC 4-ąją dieną ir 19 % sumažino jo AUC 8-ąją dieną ir 4 % – 15-ąją dieną. Manoma, kad šis poveikis kliniškai nereikšmingas.

Trečiojo į veną skiriamo arba geriamojo midazolamo tyrimo metu EMEND buvo vartojama po 125 mg 1-ąją dieną ir po 80 mg per parą 2-ąją ir 3-iąją dienomis kartu su 32 mg ondansetrono 1-ąją dieną, 12 mg deksametazono 1-ąją dieną ir po 8 mg nuo 2-osios iki 4-osios dienos. Šis derinys (pvz., EMEND, ondansetronas ir deksametazonas) 16 % sumažino geriamojo midazolamo AUC 6-ąją dieną, 9 % – 8-ąją dieną, 7 % – 15-ąją dieną ir 17 % – 22-ąją dieną. Manoma, kad šis poveikis kliniškai nereikšmingas.

Be to, buvo atliktas papildomas į veną skiriamojo midazolamo ir EMEND tyrimas. 2 mg midazolamo buvo sušvirkščiamas į veną praėjus valandai po to, kai buvo išgerta vienkartinė 125 mg EMEND dozė. Midazolamo AUC plazmoje padidėjo 1,5 karto. Manoma, kad šis poveikis kliniškai nereikšmingas.

Indukcija

Aprepitantas, kaip nestiprus CYP2C9, CYP3A4 bei gliukuronidacijos induktorius, dvi savaites po gydymo pradžios gali sumažinti šiais būdais šalinamų substratų koncentraciją plazmoje. Šis poveikis gali išryškėti tik baigus 3 dienų trukmės gydymą EMEND. CYP2C9 ir CYP3A4 indukcija yra laikina. Didžiausias poveikis pasireiškia praėjus 3–5 dienoms baigus 3 dienų gydymą EMEND. Poveikis tęsiasi keletą dienų, po to lėtai mažėja ir per 2 savaites baigus vartoti EMEND tampa kliniškai nereikšmingas. Nedidelio stiprumo gliukuronidacijos indukcija taip pat pasireiškia skiriant 80 mg geriamojo aprepitanto 7 dienas. Duomenų apie poveikį CYP2C8 ir CYP2C19 nepakanka. Per šį

laikotarpiu atsargiai vartoti varfariną, acenokumarolį, tolbutamidą, fenitoiną ir kitas veikliąsias medžiagas, žinomai metabolizuojamas CYP2C9.

Varfarinas

Nuolat varfarino vartojantiems pacientams gydymo EMEND metu ir 2 savaites po kiekvieno EMEND 3 dienų kurso chemoterapijos sukeltam pykinimui ir vėmimui gydyti reikia atidžiai stebėti protrombino laiką (INR) (žr. 4.4 skyrių). Kai sveiki asmenys, kurių varfarino koncentracija buvo stabili nuolat jo vartojant, gavo vienkartinę 125 mg EMEND dozę 1-ąją dieną ir po 80 mg per parą 2-ąją ir 3-iąją dienomis, EMEND neveikė R(+) varfarino ir S(-) varfarino AUC, nustatyto 3-iąją dieną. Tačiau, praėjus 5 dienoms po gydymo EMEND, S(-) varfarino (CYP2C9 substrato) žemiausia koncentracija sumažėjo 34 %, o INR rodiklis – 14 %.

Tolbutamidas

EMEND, vartotas po 125 mg 1-ąją dieną ir po 80 mg per parą 2-ąją ir 3-iąją dienomis, 23 % sumažino tolbutamido (CYP2C9 substrato) AUC 4-ąją dieną, 28 % – 8-ąją dieną ir 15 % – 15-ąją dieną, kai vienkartinė 500 mg tolbutamido dozė buvo geriama prieš 3 dienų EMEND kursą ir 4-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis.

Hormoniniai kontraceptikai

Vartojant EMEND ir 28 dienas po jo vartojimo gali sumažėti hormoninių kontraceptikų efektyvumas. Geriant EMEND bei 2 mėnesius po paskutiniosios suvartotos EMEND dozės reikia taikyti alternatyvią nehormoninę papildomą kontracepciją.

Klinikiniame tyrime vienkartinės geriamojo kontraceptiko, kurio sudėtyje yra etinilestradiolio ir noretindrono, dozės buvo skiriamos nuo pirmosios iki 21 dienos kartu su 125 mg EMEND 8-ąją dieną ir po 80 mg per parą 9-ąją ir 10-ąją dienas kartu su 32 mg ondansetrono į veną 8-ąją dieną ir 12 mg geriamojo deksametazono 8-ąją dieną ir po 8 mg per parą 9-ąją, 10-ąją ir 11-ąją dienas. Šiame tyrime nuo 9 iki 21 dienos žemiausia etinilestradiolio koncentracija sumažėjo 64 %, o noretindrono – 60 %.

5-HT₃ antagonistai

Klinikinių sąveikos tyrimų metu aprepitantas kliniškai reikšmingai neveikė ondansetrono, granisetrono arba hidrodolasetrono (dolasetrono veiklaus metabolito) farmakokinetikos.

Kitų vaistinių preparatų poveikis aprepitanto farmakokinetikai

Atsargiai EMEND vartoti kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios slopina CYP3A4 aktyvumą (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu, posakonazolu, klaritromicinu, telitromicinu, nefazodonu ir proteazių inhibitoriais), nes toks derinys, tikimasi, kad gali keletą kartų padidinti aprepitanto koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Vengti EMEND vartoti kartu su veikliosiomis medžiagomis, kurios stipriai indukuoja CYP3A4 aktyvumą (pvz., rifampicinu, fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu), nes toks derinys gali sumažinti aprepitanto koncentraciją plazmoje ir EMEND efektyvumą. EMEND vartoti kartu su augaliniais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), nerekomenduojama.

Ketokonazolas

Kai vienkartinė 125 mg aprepitanto dozė buvo skirta 5-ąją 400 mg per parą ketokonazolo, stipraus CYP3A4 inhibitoriaus, vartojimo dieną 10 dienų kurso metu, aprepitanto AUC padidėjo maždaug 5 kartus, o vidutinis galutinis jo pusinės eliminacijos periodas – maždaug 3 kartus.

Rifampicinas

Kai vienkartinė 375 mg aprepitanto dozė buvo skirta 9-ąją 600 mg per parą rifampicino, stipraus CYP3A4 induktoriaus, vartojimo dieną 14 dienų kurso metu, aprepitanto AUC sumažėjo 91 %, o vidutinis galutinis jo pusinės eliminacijos periodas – 68 %.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

EMEND vartojimo metu ir 28 dienas po jo vartojimo hormoninių kontraceptikų veiksmingumas gali būti sumažėjęs. Vartojant EMEND ir 2 mėnesius po paskutiniosios jo dozės reikia taikyti alternatyvias nehormonines papildomas kontracepcijos priemones (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie aprepitanto vartojimą nėštumo metu nėra. Aprepitanto galimas reprodukcinis toksiškumas nėra pakankamai apibūdintas, nes, tiriant gyvūnus, negalėtų būti pasiekta didesnė ekspozicija negu gydomoji žmonių ekspozicija, vartojant 125 mg/80 mg dozę. Šie tyrimai tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar posnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Galima neurokininų reguliacijos pokyčių poveikio rizika reprodukcijai nėra žinoma. EMEND nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Žindymas

Laktacijos laikotarpiu aprepitanto išsiskiria į žiurkių pieną. Nežinoma, ar aprepitanto išsiskiria į moters pieną, todėl, vartojant EMEND, žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Galimas aprepitanto poveikis vaisingumui nėra pakankamai apibūdintas, nes, tiriant gyvūnus, negalėtų būti pasiekta didesnė ekspozicija negu gydomoji žmonių ekspozicija Tiesioginio ar netiesioginio žalingo poveikio reprodukcinei elgsenai, vaisingumui, embriono ar vaisiaus vystymuisi bei spermatozoidų skaičiui ar judrumui šie vaisingumo tyrimai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

EMEND gali silpnai veikti gebėjimą važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmus. Pavartojus EMEND gali pasireikšti galvos svaigimas ir nuovargis (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Aprepitanto saugumas buvo įvertintas ištyrus maždaug 6500 suaugusiųjų daugiau kaip 50 tyrimų metu bei 184 vaikus ir paauglius 2 pagrindinių pediatriinių klinikinių tyrimų metu.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems, kurie gavo labai emetogenišką chemoterapiją (LECh), ir dažniau pasireiškusios gydytiesiems aprepitantu negu vartojusiesiems standartinį gydymą, buvo žagsėjimas (4,6 % palyginti su 2,9 %), padidėjusi alaninaminotransferazės (ALT) koncentracija (2,8 % palyginti su 1,1 %), nevirškinimas (2,6 % palyginti su 2,0 %), vidurių užkietėjimas (2,4 % palyginti su 2,0 %), galvos skausmas (2,0 % palyginti su 1,8 %) ir apetito sumažėjimas (2,0 % palyginti su 0,5 %). Dažniausia nepageidaujama reakcija suaugusiesiems, kurie gavo vidutiniškai emetogenišką chemoterapiją (VECh) ir dažniau pasireiškusi gydytiesiems aprepitantu negu vartojusiesiems standartinį gydymą, buvo nuovargis (1,4 % palyginti su 0,9 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dažniau užfiksuotos vaikams, emetogeninės vėžio chemoterapijos metu gydytiesiems aprepitantu lyginant su kontroline schema, buvo žagsulys (atitinkamai 3,3 % ir 0,0 %) ir staigus paraudimas (atitinkamai 1,1 % ir 0,0 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau išvardytos tiek LECh, tiek VECh klinikinių tyrimų sudėtinės analizės metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurios gydant aprepitantu pastebėtos dažniau negu vartojant standartinį gydymą, arba pastebėtos vaistui esant rinkoje. Lentelėje pateikiamos dažnio kategorijos yra pagrįstos suaugusiųjų tyrimų duomenimis; vaikų tyrimų metu nustatyti tokie patys arba mažesni dažniai,

išskyrus šioje lentelėje nurodytus atvejus. Kai kurių retesnių NRV, užfiksuotų suaugusiesiems, vaikų tyrimų metu nenustatyta.

Dažnio apibūdinimai: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$, iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1000$, iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10000$, iki $< 1/1000$) labai retas ($< 1/10000$), ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	kandidozė, stafilokokinė infekcija	retas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	febrilinė neutropenija, anemija	nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksijos reakcijas	dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	apetito sumažėjimas	dažnas
	polidipsija	retas
Psichikos sutrikimai	nerimas	nedažnas
	sutrikusi orientacija, euforinė nuotaika	retas
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	dažnas
	galvos svaigimas, mieguistumas	nedažnas
	pažintinių funkcijų sutrikimas, letargija, skonio jutimo sutrikimas	retas
Akių sutrikimai	konjunktyvitas	retas
Ausų ir labirintų sutrikimai	spengimas ausyse	retas
Širdies sutrikimai	širdies plakimai	nedažnas
	bradikardija, širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimas	retas
Kraujagyslių sutrikimai	karščio pylimas ar staigus paraudimas	nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	žagsėjimas	dažnas
	gerklės skausmas, čiaudulys, kosulys, varvanti nosis, ryklės sudirginimas	retas
Virškinimo trakto sutrikimai	vidurių užkietėjimas, nevirškinimas	dažnas
	atsirūgimas, pykinimas †, vėmimas †, gastroezofaginio reflukso liga, pilvo skausmas, sausa burna, flatulencija	nedažnas
	dvylikapirštės žarnos opos prakiurimas, stomatitas, pilvo pūtimas, kietos išmatos, neutropeninis kolitas	retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	išbėrimas, spuogai	nedažnas
	fotosensibilizacijos reakcija, hiperhidrozė, seborėja, odos pažeidimas, niežtintis išbėrimas, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė	retas
	niežulys, dilgėlinė	dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	raumenų silpnumas, raumenų spazmai	retas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	dizurija	nedažnas
	poliakiurija	retas
Bendrieji sutrikimai ir	nuovargis	dažnas

vartojimo vietos pažeidimai	astenija, negalavimas	nedažnas
	edema, diskomfortas krūtinėje, eisenos sutrikimai	retas
Tyrimai	padidėjusi ALT koncentracija	dažnas
	padidėjusi AST koncentracija, padidėjusi šarminės fosfatazės koncentracija	nedažnas
	mikroskopinė hematurija, hiponatremija, kūno svorio sumažėjimas, neutrofilų skaičiaus sumažėjimas, gliukozė šlapime, padidėjęs šlapimo kiekis	retas

† Pykinimas ir vėmimas 5 dienas po chemoterapijos buvo veiksmingumo rodikliai ir tik po to apie juos buvo pranešama kaip apie nepageidaujamus reiškinius.

Kai kurių nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Nepageidaujamų reakcijų pobūdis suaugusiesiems, vaistą vartojusiems klinikinių LECh ir VECh tyrimų metu kartotiniaisi ciklais iki 6 papildomų chemoterapijos ciklų, buvo panašus į nepageidaujamų reakcijų, pasireiškusių per 1-ąjį ciklą, pobūdį.

Papildomo veikliu vaistiniu preparatu kontroliuoto klinikinio tyrimo su 1169 apreipitantą vartojusiais pacientais, kuriems buvo taikyta LECh, metu nepageidaujamų reakcijų pobūdis buvo panašus į stebėtą kituose LECh ir apreipitanto tyrimuose.

Ne ChSPV klinikiniai tyrimai

Dažniau negu taikant gydymą ondansetronu, vienkartinė 40 mg apreipitanto doze nuo pooperacinio pykinimo ir vėmimo (POPV) gydytiems suaugusiems pacientams pasitaikė šių papildomų nepageidaujamų reakcijų: viršutinės pilvo dalies skausmai, nenormalūs žarnų garsai, vidurių užkietėjimas*, tarimo sutrikimai, dusulys, sumažėjęs jautrumas, nemiga, vyzdžių susiaurėjimas, pykinimas, jutimo sutrikimai, diskomfortas skrandyje, dalinis žarnų nepraeinamumas*, regos aštrumo sumažėjimas, švokštimas.

* pastebėta didesnes apreipitanto dozes vartojusiems pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Perdozavus EMEND, jo vartojimą nutraukti ir taikyti bendrąsias pagalbos bei stebėjimo priemones. Dėl apreipitanto vėmimą slopinančio poveikio vaistinių preparatų sukeltas vėmimas gali būti neefektyvus.

Apreipitantas nepasišalina hemodializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vėmimą ir pykinimą slopinantys vaistai, ATC kodas – A04AD12.

Apreipitantas yra selektyvus didelio afiniteto žmogaus substancijos P neurokinino 1 (NK₁) receptorių antagonistas.

3 dienų gydymo aprepitantu schema suaugusiesiems

Per du randomizuotus, dvigubai aklius tyrimus, kuriuose dalyvavo 1094 suaugę pacientai, gaunantys chemoterapiją, kurios sudėtyje buvo cisplatinos $\geq 70 \text{ mg/m}^2$, aprepitanto derinys su ondansetronu ir deksametazonu (žr. 4.2 skyrių) buvo lyginamas su standartiniu vėmimą slopinančiu gydymu (placebu plus 32 mg ondansetrono, švirkščiamo į veną 1-ąją dieną plus 20 mg geriamojo deksametazono 1-ąją dieną ir po 8 mg du kartus per parą 2–4-ąją dienomis). Nors ir buvo klinikinių tyrimų metu į veną skiriama 32 mg ondansetrono dozė, ji jau nebėra rekomenduojama dozė. Informaciją apie tinkamą dozavimą žiūrėkite pasirinkto 5-HT₃ antagonisto „Preparato charakteristikų santraukoje“.

Efektivumas buvo vertinamas pagal sudėtinį rodiklį – visišką atsaką (be vėmimo epizodų ir be papildomo gydymo), visų pirma pirmojo ciklo metu. Atskirai buvo vertinami kiekvieno tyrimo rezultatai ir jungtiniai dviejų tyrimų rezultatai.

Pagrindinių tyrimų rezultatų jungtinės analizės suvestinė pateikta 1 lentelėje.

1 lentelė

Labai emetogenišką chemoterapiją gavusių suaugusių pacientų, kuriems pasireiškė atsakas, procentas pagal gydymo grupę ir fazę – 1-asis ciklas

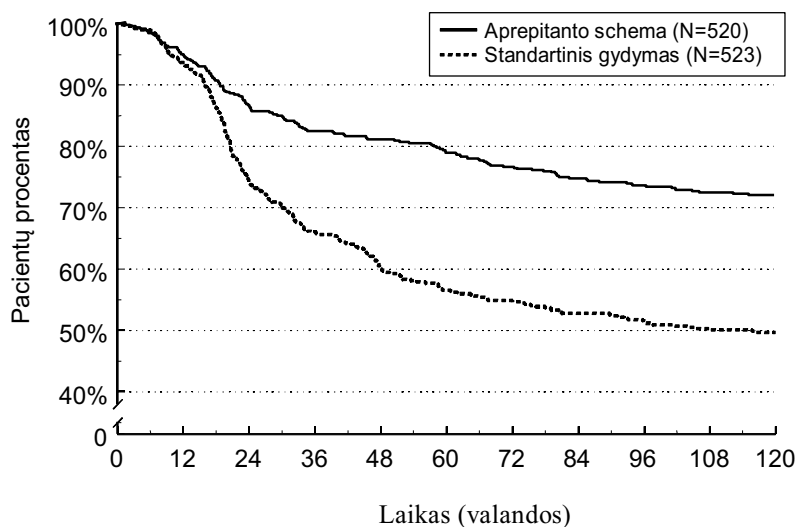
JUNGTINIAI RODIKLIAI	Aprepitanto schema (N = 521) [†] %	Standartinis gydymas (N = 524) [†] %	Skirtumai*	
			%	(95 % PI)
Visiškas atsakas (be vėmimo ir be papildomo gydymo)				
Bendras (0–120 valandų)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0–24 valandų	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 valandų	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
ATSKIRI RODIKLIAI				
Be vėmimo (be vėmimo epizodų, neatsižvelgiant į papildomą gydymą)				
Bendras (0–120 valandų)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0–24 valandų	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 valandų	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Be reikšmingo pykinimo (didžiausias VAS < 25 mm 0–100 mm skalėje)				
Bendras (0–120 valandų)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 valandų	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Pasikliautinasis intervalas apskaičiuotas neatsižvelgiant į lytį ir kartu vartojamą chemoterapiją, kurie buvo įtraukti į pirminę skirtumo santykio ir logistinio modelio analizę.

[†] Vieno aprepitanto grupės paciento duomenys buvo gauti tik ūminės fazės metu, todėl buvo pašalinti iš bendros ir vėlyvos fazės analizių; vieno standartinio gydymo grupės paciento duomenys buvo gauti tik vėlyvos fazės metu, todėl buvo pašalinti iš bendros ir ūminės fazės analizių.

Sudėtinės analizės metu nustatytas laikas iki pirmojo vėmimo pavaizduotas 1 paveikslėlyje pagal *Kaplan-Meier* diagramą.

1 paveikslėlis
Labai emetogenišką chemoterapiją gavusių suaugusių pacientų, kurie nevėmė, procentas –
1-asis ciklas



Abiejų tyrimų metu taip pat nustatytas statistiškai patikimas efektyvumo skirtumas.

Tų pačių dviejų klinikinių tyrimų metu 851 suaugęs pacientas įtrauktas į išplėstinį kelių ciklų (iki 5 papildomų chemoterapijos ciklų) tyrimą. Aprepitantas buvo efektyvus per visus gydymo ciklus.

Per randomizuotą, dvigubai aklą tyrimą, kuriame dalyvavo 866 suaugę pacientai (864 moterys ir 2 vyrai), gaunantys chemoterapiją, kurios sudėtyje buvo 750–1500 mg/m² ciklofosfamido arba 500–1500 mg/m² ciklofosfamido ir doksorubicino (≤ 60 mg/m²) arba epirubicino (≤ 100 mg/m²), aprepitanto derinys su ondansetronu ir deksametazonu (žr. 4.2 skyrių) buvo lyginamas su standartiniu vėmimą slopinančiu gydymu (placebu plus 8 mg geriamojo ondansetrono 2 kartus per parą 1-ąją dieną ir kas 12 val. 2-ąją ir 3-ąją dienomis plus 20 mg geriamojo deksametazono 1-ąją dieną).

Veiksmingumas buvo vertinamas pagal sudėtinį rodiklį – visišką atsaką (be vėmimo epizodų ir be papildomo gydymo), visų pirma pirmojo ciklo metu.

Pagrindinių tyrimo rezultatų suvestinė pateikta 2 lentelėje.

2 lentelė

Vidutiniškai emetogenišką chemoterapiją gavusių suaugusių pacientų, kuriems nustatytas atsakas, procentas pagal gydymo grupę ir fazę – 1-asis ciklas

JUNGTINIAI RODIKLIAI	Aprepitanto schema (N = 433) [†] %	Standartinis gydymas (N = 424) %	Skirtumai*	
			%	(95 % PI)
Visiškas atsakas (be vėmimo ir be papildomo gydymo)				
Bendras (0–120 valandų)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0–24 valandų	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25–120 valandų	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
ATSKIRI RODIKLIAI				
Be vėmimo (be vėmimo epizodų, neatsižvelgiant į papildomą gydymą)				
Bendras (0–120 valandų)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0–24 valandų	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25–120 valandų	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Be reikšmingo pykinimo (didžiausias VAS < 25 mm 0–100 mm skalėje)				
Bendras (0–120 valandų)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0–24 valandų	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25–120 valandų	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Pasikliautinasis intervalas apskaičiuotas neatsižvelgiant į amžiaus kategoriją (< 55 metus, ≥ 55 metus) ir tyrėjų grupę; tai buvo įtraukta į pirminę skirtumo santykio ir logistinio modelio analizę.

[†] Vieno aprepitanto grupės paciento duomenys buvo gauti tik ūminės fazės metu, todėl buvo pašalinti iš bendros ir vėlyvos fazės analizės.

To paties klinikinio tyrimo metu 744 suaugę pacientai įtraukti į išplėstinį kelių ciklų (iki 3 papildomų chemoterapijos ciklų) tyrimą. Aprepitantas buvo veiksmingas per visus gydymo ciklus.

Gydymo schema su aprepitantu buvo palyginta su standartine terapija antrajame daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame, paralelinių grupių klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 848 suaugę pacientai (652 moterys ir 196 vyrai), gydyti chemoterapija pagal schemą, pagal kurią į veną buvo skirtos reikiamos dozės oksaliplatinos, karboplatinos, epirubicino, idarubicino, ifosfamido, irinotekano, daunorubicino, doksorubicino, taip pat ciklofosfamido (< 1500 mg/m²) arba citarabino (> 1 g/m²) į veną. Pacientams, kurie buvo gydyti pagal aprepitanto turinčią schemą, chemoterapija buvo taikyta įvairiems navikams gydyti, tarp jų 52 % krūties vėžiui, 21 % virškinimo trakto vėžiui, įskaitant kolorektalinį vėžį, 13 % plaučių vėžiui ir 6 % ginekologiniam vėžiui. Gydymo schema su aprepitantu deriniu su ondansetronu ir deksametazonu (žr. 4.2 skyrių) buvo palyginta su standartine terapija (placebo derinys su geriamąja 8 mg ondansetrono doze (1-ąją dieną du kartus, 2-ąją ir 3-ąją dienomis kas 12 valandų) ir geriamąja 20 mg deksametazono doze 1-ąją dieną).

Veiksmingumas yra pagrįstas šių pagrindinių ir svarbiausių antrinių vertinamųjų baigčių įvertinimu: vėmimo nebuvimu visą laikotarpį (nuo 0 iki 120-osios valandos po chemoterapijos), gydymo schemos su aprepitantu saugumo ir toleravimo gydant chemoterapijos sukeltą pykinimą ir vėmimą (ChSPV) vertinimu ir visiško atsako (apibrėžiamas kaip be vėmimo ir be papildomo gydymo) per visą laikotarpį (nuo 0 iki 120-osios valandos po chemoterapijos) pasireiškimu. Be to, kaip tyrimo vertinamoji baigtis ir taikant post-hoc analizę ūminėje ir vėlyvojoje fazėje, buvo įvertintas reikšmingo pykinimo nebuvimas visą laikotarpį (nuo 0 iki 120-osios valandos po chemoterapijos).

Svarbiausių tyrimo rezultatų suvestinė pateikta 3 lentelėje.

3 lentelė

Vidutiniškai emetogenišką chemoterapiją gavusių suaugusių pacientų, kuriems nustatytas atsakas, dalis procentais antrajame klinikiniame tyrime pagal gydymo grupę ir fazę – 1-asis ciklas

	Schema su aprepitantu (N = 425) %	Standartinis gydymas (N = 406) %	Skirtumai*	
			%	(95 % PI)
Visiškas atsakas (be vėmimo ir be papildomo gydymo)				
Bendras (0 – 120 valandų)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0 – 24 valandų	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25 – 120 valandų	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Be vėmimo (be vėmimo epizodų, neatsižvelgiant į papildomą gydymą)				
Bendras (0 – 120 valandų)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0 – 24 valandų	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25 – 120 valandų	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Be reikšmingo pykinimo (didžiausias VAS < 25 mm 0–100 mm skalėje)				
Bendras (0 – 120 valandų)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0 – 24 valandų	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25 – 120 valandų	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

* Pasikliautinas intervalas apskaičiuotas neatsižvelgiant į lytį ir regioną, kurie buvo įvertinti atliekant pagrindinę analizę taikant logistinius modelius.

Sudėtinio gydymo su aprepitantu nauda visai tyrime dalyvavusiai populiacijai iš esmės buvo pagrįsta pacientų, kuriems standartinis gydymas padėjo nepakankamai, pvz., moterims, stebėjimo rezultatais, net jeigu jie buvo reikšmingai geresni nepriklausomai nuo amžiaus, auglio tipo ar lyties. Visiškas atsakas į gydymą aprepitantu ir į įprastą gydymą buvo pasiektas, atitinkamai, 209 iš 324 (65 %) ir 161 iš 320 (50 %) moterų bei 83 iš 101 (82 %) ir 68 iš 87 (78 %) vyrų.

Vaikų populiacija

Randomizuotame dvigubai aklame aktyviu lyginamuoju vaistiniu preparatu kontroliuotame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 302 vaikai ir paaugliai nuo 6 mėn. iki 17 metų, kuriems taikyta vidutiniškai arba labai emetogeninė chemoterapija, ChSPV profilaktika schemomis su aprepitantu lyginta su su kontroline schema. Schema su aprepitantu tirta vieno (1-ojo) ciklo metu. Vėlesnių ciklų (nuo 2-ojo ir 6-ojo) metu pacientai turėjo galimybę pasirinktinai vartoti aprepitantą atviru būdu, tačiau šių pasirinktinių ciklų metu veiksmingumas nevertintas. Schemą su aprepitantu paaugliams nuo 12 iki 17 metų (n = 47) sudarė EMEND kapsulės (125 mg per burną 1-ą dieną bei po 80 mg 2-ą ir 3-ią dienomis) ir ondansetronas, vartotas 1-ą dieną. Schemą su aprepitantu vaikams nuo 6 mėn. iki 12 metų (n = 105) sudarė EMEND milteliai geriamajai suspensijai (3 mg/kg neviršijant 125 mg per burną 1-ą dieną bei po 2 mg/kg neviršijant 80 mg per burną 2-ą ir 3-ią dienomis) ir ondansetronas, vartotas 1-ą dieną. Kontrolinėje schemoje paaugliams nuo 12 iki 17 metų (n = 48) ir vaikams nuo 6 mėn. iki 12 metų (n = 102) vietoje aprepitanto buvo placebo 1-ą, 2-ą ir 3-ią dienomis (1-ą dieną kartu vartotas ondansetronas). EMEND arba placebo ir ondansetronas buvo vartojami likus atitinkamai 1 val. ir 30 min. iki chemoterapijos pradžios. Be to, abiejų grupių vaikams buvo galima gydytojo nuožiūra leisti deksametazoną į veną, kuris buvo pykinimo ir vėmimo slopinimo schemos dalis. Aprepitantą vartojusiems vaikams taikytas reikalavimas sumažinti deksametazono dozę 50 % (kontrolinę schemą gavusiems vaikams jis netaikytas). 1-o ciklo metu deksametazoną vartojo 29 % gydytų pagal schemą su aprepitantu ir 28 % gydytų pagal kontrolinę schemą vaikų.

Pykinimą ir vėmimą slopinantis EMEND veiksmingumas vertintas 5 dienas (120 val.) nuo chemoterapijos pradžios 1-ą dieną. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pilnutinis atsakas vėlyvojoje fazėje (t.y. praėjus 25-120 val. po chemoterapijos pradžios) 1-o ciklo metu. Pagrindinių tyrimo duomenų santrauka pateikiama 4 lentelėje.

4 lentelė

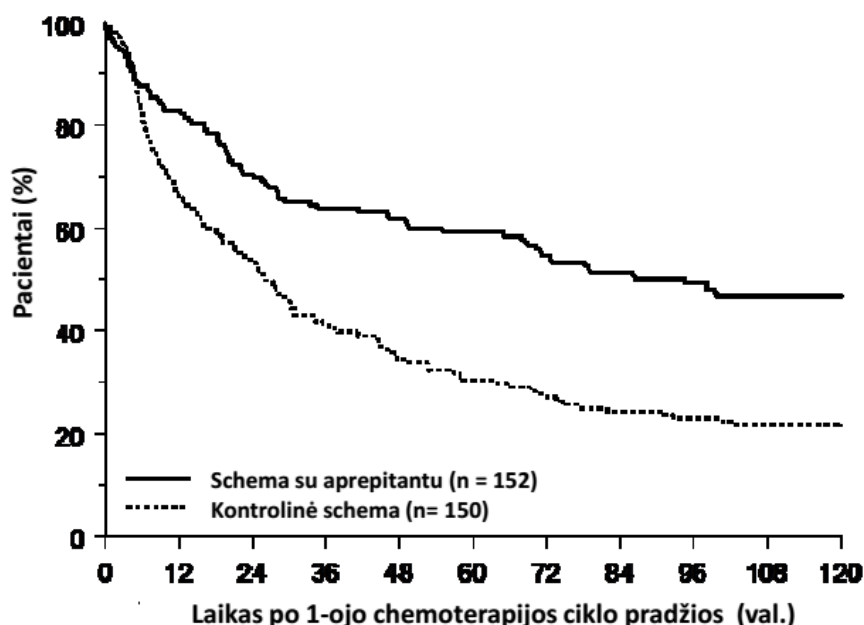
Vaikų, kuriems pasireiškė pilnutinis atsakas ir nebuvo vėmimo, skaičius (%) pagal gydymo grupes ir fazes 1-o ciklo metu numatytoje gydyti populiacijoje

	Schema su aprepitantu n/m (%)	Kontrolinė schema n/m (%)
PAGRINDINĖ VERTINAMOJI BAIGTIS		
Pilnutinis atsakas * vėlyvojoje fazėje	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
KITOS IŠ ANKSTO NUMATYTOS VERTINAMOSIOS BAIGTYS		
Pilnutinis atsakas * ūminėje fazėje	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Pilnutinis atsakas * abejose fazėse	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Nebuvo vėmimo § abejose fazėse	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
* Pilnutinis atsakas – vėmimo, žiaukčiojimo ir sauso raugčiojimo nebuvimas nevartojus gelbstimųjų vaistinių preparatų. [†] p < 0,01, palyginus su kontroline schema. [‡] p < 0,05, palyginus su kontroline schema. § Nebuvo vėmimo – nebuvo vėmimo, žiaukčiojimo ir sauso raugčiojimo. n/m = pacientų, kuriems pasireiškė pageidaujamas atsakas, skaičiaus santykis su įtrauktų pacientų skaičiumi. Ūminė fazė – pirmos 24 val. po chemoterapijos pradžios. Vėlyvoji fazė – nuo 25-os iki 120-os valandos nuo chemoterapijos pradžios. Abi fazės – pirmos 120 val. po chemoterapijos pradžios.		

Kaip pavaizduota *Kaplan-Meier* kreivėse 2 paveikslėlyje, apskaičiuotas laikas iki pirmo vėmimo po chemoterapijos pradžios taikant schemą su aprepitantu buvo ilgesnis negu kontrolinėje grupėje (mediana – atitinkamai 94,5 ir 26 val.).

2 paveikslėlis

Laikas nuo chemoterapijos pradžios iki pirmojo vėmimo epizodo numatytos gydyti populiacijos vaikams abejų 1-o ciklo fazių metu



Veiksmingumo 1-o ciklo metu pagal subpopuliacijas analizė parodė geresnę schemų su aprepitantu poveikį pagal pilnutinio atsako vertinamasias baigtis nepriklausomai nuo amžiaus grupės, lyties, deksametazono vartojimo pykinimo ir vėmimo profilaktikai bei chemoterapijos emetogeniškumo.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Aprepitantui būdinga nelinijinė farmakokinetika. Ir klirensas, ir absoliutus biologinis prieinamumas mažėja didėjant dozei.

Absorbcija

Geriamojo aprepitanto absoliutaus biologinio prieinamumo vidurkis yra 67 %, kai vartojama 80 mg kapsulė, ir 59 %, kai vartojama 125 mg kapsulė. Vidutinė didžiausia aprepitanto koncentracija plazmoje (C_{max}) susidaro maždaug po 4 valandų (t_{max}). Kai kapsulių vartojama kartu su maždaug 800 kcal standartiniais pusryčiais, aprepitanto AUC padidėja iki 40 %. Manoma, kad šis padidėjimas kliniškai nereikšmingas.

Gydymui vartojamų aprepitanto dozių farmakokinetika yra nelinijinė. Sveikų, jaunų žmonių, pavalgius vartojusių nuo 80 mg iki 125 mg vienkartinę dozę, $AUC_{0-\infty}$ padidėjo 26 % daugiau negu turėtų didėti proporcingai suvartotai dozei.

Išgėrus vienkartinę 125 mg EMEND dozę 1-ąją dieną ir po 80 mg vieną kartą per parą 2-ąją ir 3-iąją dienomis, AUC_{0-24h} (vidurkis \pm SN) buvo $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g} \times \text{val./ml}$ ir $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g} \times \text{val./ml}$ atitinkamai 1-ąją ir 3-iąją dienomis. C_{max} buvo $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ ir $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ atitinkamai 1-ąją ir 3-iąją dienomis.

Pasiskirstymas

Aprepitantas labai gerai, t. y. vidutiniškai 97 %, jungiasi su baltymais. Žmogaus organizme geometrinis tariamojo pasiskirstymo tūrio vidurkis ($V_{d_{ss}}$), kai nusistovi pastovi koncentracija plazmoje, yra maždaug 66 l.

Biotransformacija

Aprepitantas yra ekstensyviai metabolizuojamas. Sveikiems, jauniems žmonėms lieka plazmoje apie 19 % radioaktyvumo, praėjus daugiau kaip 72 valandoms po vienkartinės intraveninės 100 mg [^{14}C]-aprepitanto pirmtako fozaprepitanto dozės sušvirkštimo. Tai rodo, kad plazmoje yra daug metabolitų. Žmogaus kraujo plazmoje nustatyta dvylika aprepitanto metabolitų. Daugiausia aprepitanto metabolizmas vyksta morfolino žiedo ir jo šoninių grandinių oksidacijos būdu, o susidarę metabolitai yra mažai aktyvūs. Tyrimai *in vitro*, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas, parodė, kad daugiausia aprepitanto metabolizuoja CYP3A4, mažiau – CYP1A2 ir CYP2C19.

Eliminacija

Nepakitusio aprepitanto neišsiskiria su šlapimu. Metabolitų išsiskiria su šlapimu ir per tulžį su išmatomis. Po vienkartinės intraveninės 100 mg [^{14}C]-aprepitanto pirmtako fozaprepitanto dozės sušvirkštimo sveikiems asmenims 57 % radioaktyvumo nustatyta šlapime ir 45 % – išmatose.

Aprepitanto plazmos klirensas priklauso nuo dozės, jis mažėja didėjant dozei ir yra maždaug 60-72 ml/min gydymųjų dozių ribose. Galutinis pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 9-13 valandų.

Specialių grupių pacientų farmakokinetika

Lytis. Po vienkartinės geriamosios 125 mg aprepitanto dozės moterų aprepitanto C_{max} buvo 16 % didesnė negu vyrų. Moterų aprepitanto pusinės eliminacijos periodas yra 25 % mažesnis negu vyrų, o t_{max} – maždaug vienodas. Manoma, kad šie skirtumai kliniškai nereikšmingi. Pagal lytį EMEND dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija. Lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh klasė A) kliniškai reikšmingai neveikia aprepitanto farmakokinetikos. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Nepakanka turimų duomenų, kad būtų galima įvertinti vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimo (Child-Pugh klasė B) įtaką aprepitanto farmakokinetikai. Pacientų, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh klasė C), klinikinių ar farmakokinetikos duomenų nėra.

Sutrikusi inkstų funkcija. Vienkartinė 240 mg aprepitanto dozė buvo skirta pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai (kreatinino klirensas < 30 ml/min), taip pat tiems, kuriems buvo terminalinė inkstų ligos stadija (TILS) ir juos reikėjo hemodializuoti.

Pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai, viso (nesusijungusio ir susijungusio su baltymais) aprepitanto AUC_{0-∞} sumažėjo 21 %, o C_{max} sumažėjo 32 % lyginant su sveikų asmenų. Pacientų, hemodializuojamų dėl TILS, viso aprepitanto AUC_{0-∞} sumažėjo 42 %, o C_{max} sumažėjo 32 %. Kadangi sergant inkstų liga vidutiniškai sumažėja aprepitanto jungimasis su baltymais, pacientų, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi, farmakologiškai aktyvaus laisvojo aprepitanto AUC reikšmingai nepakito lyginant su sveikų asmenų. Hemodializė, atlikta praėjus 4 valandoms ar 48 valandoms po dozės vartojimo, reikšmingai aprepitanto farmakokinetikos neveikė; mažiau kaip 0,2 % dozės nustatyta dializate.

EMEND dozės nereikia koreguoti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir dializuojamiems asmenims, kuriems yra TILS.

Vaikų populiacija. 12-17 metų paaugliams 3 dienas vartojus aprepitanto kapsules (125, 80 ir 80 mg), kurios buvo gydymo schemos dalis, daugumai jų pirmą parą AUC_{0-24 val.} buvo > 17 µg×val./ml, o minimali koncentracija plazmoje (C_{min}) 2-os ir 3-ios paros pabaigoje > 0,4 µg/ml. Didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) mediana 1-ą parą buvo maždaug 1,3 µg/ml, C_{max} susidarydavo maždaug po 4 val. Vaikams nuo 6 mėn. iki 12 metų 3 dienas vartojus aprepitanto miltelius geriamajai suspensijai (3, 2 ir 2 mg/kg), kurie buvo gydymo schemos dalis, daugumai jų pirmą parą AUC_{0-24 val.} buvo > 17 µg×val./ml, o C_{min} 2-os ir 3-ios paros pabaigoje > 0,1 µg/ml. Didžiausios koncentracijos plazmoje (C_{max}) mediana 1-ą parą buvo maždaug 1,2 µg/ml, C_{max} susidarydavo po 5-7 val.

Aprepitanto populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, lytis ir rasė neturi kliniškai reikšmingos įtakos jo farmakokinetikai 6 mėn. – 17 metų vaikų organizme.

Ryšys tarp koncentracijos ir efekto

Vartojant labai specifinį NK₁ receptorių išeiklį, sveikų, jaunų vyrų pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimai parodė, kad aprepitanto patenka į smegenis ir jungiasi su NK₁ receptoriais. Tai priklauso nuo dozės ir koncentracijos plazmoje. Prognozuojama, kad aprepitanto koncentracija suaugusiųjų plazmoje, susidariusi vartojant EMEND pagal trijų dozių schemą, užtikrins, kad būtų užimta daugiau kaip 95 % smegenų NK₁ receptorių.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų vienkartinės dozės ir kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Tačiau reikia pažymėti, kad bendroji graužikų ekspozicija buvo panaši ar net mažesnė negu gydomoji žmonių ekspozicija, vartojant 125 mg/80 mg dozę. Nors tiriant nepastebėta poveikio dauginimosi funkcijai, kai ekspozicija vaistui buvo tokia pat kaip žmonių ekspozicija, tačiau gyvūnų ekspozicijos nepakanka, kad būtų galima įvertinti riziką žmogui.

Tiriant toksinį poveikį žiurkių jaunikliams, nuo 10-os iki 63-ios dienos po atsivedimo jiems buvo duodama aprepitanto. 250 mg/kg 2 kartus per parą ir didesnės dozės sukėlė ankstesnę makšties atsivėrimą patelėms, o 10 mg/kg 2 kartus per parą ir didesnės – suvėlino apyvarpės atsiskyrimą patinams. Ribų su kliniškai reikšminga ekspozicija nebuvo. Su vaistiniu preparatu susijusio poveikio poravimuisi, vaisingumui arba embriono ir vaisiaus išgyvenamumui nenustatyta, patologinių lytinių organų pokyčių nerasta. Tiriant toksinį poveikį šunų jaunikliams, kuriems aprepitanto buvo duodama nuo 14-os iki 42-os dienos po atsivedimo. 6 mg/kg paros dozės gavusių patinų sėklidės buvo lengvesnės ir Leydig ląstelės – mažesnės; 4 mg/kg ir didesnės paros dozės gavusių patelių gimdos svoris buvo didesnis, joms rasta gimdos ir jos kaklelio hipertrofija bei makšties audinių edema. Ribų su kliniškai reikšminga aprepitanto ekspozicija nebuvo. Manoma, kad šį vaistinį preparatą vartojant trumpai ir rekomenduojamomis dozėmis, šie duomenys neturėtų būti kliniškai reikšmingi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Hidroksipropilceliuliozė (E 463)
Natrio laurilsulfatas
Sacharozė
Bevandenė laktozė
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Natrio stearilfumaratas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto paketėlio – 2 metai.

Ištirpinus miltelius – geriamąją suspensiją galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) iki 3 val. arba šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 72 val.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Ištirpinto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PET/aliuminio/MTPE paketėliai.

Vienkartinio vartojimo dėžutė.

Kiekvienoje dėžutėje yra vienas miltelių geriamajai suspensijai paketėlis, vienas 1 ml ir vienas 5 ml polipropilėninis geriamasis švirkštas su silikoniniu „o“ žiedu, vienas dangtelis ir viena polipropilėninė maišymo taurelė.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kiekvieno vienkartinio vartojimo paketėlio turinį reikia suspenduoti 4,6 ml vandens, kad galutinė koncentracija būtų 25 mg/ml.

- Išsamiau apie suspensijos ruošimą ir vartojimą žiūrėti pakuotės lapelyje ir geriamosios suspensijos ruošimo instrukcijoje sveikatos priežiūros specialistams.
- 4,6 ml vandens, kurį reikia supilti į matavimo taurelę, atmatuokite naudodami 5 ml geriamąjį švirkštą.
- Visą paketėlio turinį supilkite į 4,6 ml vandens ir išmaišykite.
- Išmaišę suspensiją, atmatuokite reikiamą jos tūrį (dozę) geriamuoju švirkštu. Pasirinkite geriamąjį švirkštą pagal dozę: jeigu dozė yra 1 ml arba mažesnė, naudokite 1 ml geriamąjį švirkštą, jeigu ji didesnė kaip 1 ml, naudokite 5 ml geriamąjį švirkštą. Šią dozę duokite gerti. Paruošta vartoti doze užpildytą geriamąjį švirkštą galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 72 val. iki vartojimo.
- Paruoštą vartoti geriamosios suspensijos dozę galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) iki 3 val.
- Visą likusią suspensiją ir atliekas išmeskite.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/262/011

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2003 m. lapkričio 11 d.
Paskutinio perregistravimo data 2008 m. rugsėjo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ – STANDARTINĖ DĖŽUTĖ (KARTONINĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EMEND 80 mg kietosios kapsulės
aprepitantas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 80 mg aprepitanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 kietoji kapsulė
2 dienų gydymo pakuotėje yra: 2 × 80 mg kietosios kapsulės
5 × 1 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (IAI)

EU/1/03/262/001 1 kietoji kapsulė
EU/1/03/262/002 2 × 1 kietoji kapsulė
EU/1/03/262/003 5 × 1 kietoji kapsulė

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

EMEND 80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS
(JOJE YRA 2 80 MG KIETOSIOS KAPSULĖS)**

VIDINĖ PAKUOTĖ – TRIGUBA – 2 dienų gydymo pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EMEND 80 mg kietosios kapsulės
aprepitantas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 80 mg aprepitanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

2 dienų gydymo pakuotėje yra:
2 × 80 mg kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Papildomos informacijos, kaip vartoti EMEND, rasite pakuotės lapelyje.

KAIP ir KADA vartoti EMEND

Gydytojas Jums paskyrė vėmimą slopinantį vaistą EMEND, kuris apsaugos Jus nuo chemoterapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo.

KAIP:

EMEND 80 mg kietosios kapsulės vartojamos tik vieną kartą per parą 2 dienas iš eilės.
EMEND kapsules galima vartoti valgant ar nevalgus.

Iš karto neištraukite visų kapsulių.

Norėdami išimti kapsulę, stumkite ją iš šios pusės.

Gydymo pradžia

KADA:

Išgerkite vieną EMEND 80 mg kapsulę kas rytą. Pradėkite kitą dieną po chemoterapijos.

I diena

II diena

EMEND 80 mg kapsulė

Pykinimas ir vėmimas gali prasidėti kitomis dienomis po chemoterapijos, todėl svarbu, kad EMEND vartotumėte 2 dienas iš eilės kaip paskyrė gydytojas.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (IAI)

EU/1/03/262/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EMEND 80 mg kietosios kapsulės
aprepitantas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ – STANDARTINĖ DĖŽUTĖ (KARTONINĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EMEND 125 mg kietosios kapsulės
aprepitantas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 125 mg aprepitanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 kietoji kapsulė
5 × 1 kietoji kapsulė

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-I) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (IAI)

EU/1/03/262/004 1 kietoji kapsulė
EU/1/03/262/004 5 × 1 kietoji kapsulė

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

EMEND 125 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS TEKSTAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EMEND 125 mg kietosios kapsulės
aprepitantas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ PAKUOTĖ – TRIGUBA PAKUOTĖ (KARTONO) – 3 dienų gydymo pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EMEND 125 mg kietoji kapsulė
EMEND 80 mg kietosios kapsulės
aprepitantas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje 125 mg kietojoje kapsulėje yra 125 mg aprepitanto.
Kiekvienoje 80 mg kietojoje kapsulėje yra 80 mg aprepitanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

3 dienų gydymo pakuotėje yra:
1 × 125 mg kietoji kapsulė ir
2 × 80 mg kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (IAI)

EU/01/03/262/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

EMEND 125 mg/80 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS
(JOJE YRA 1 125 MG KIETOJI KAPSULĖ IR 2 80 MG KIETOSIOS KAPSULĖS)**

VIDINĖ PAKUOTĖ – TRIGUBA – 3 dienų gydymo pakuotė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EMEND 125 mg kietoji kapsulė
EMEND 80 mg kietosios kapsulės
aprepitantas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje 125 mg kietojoje kapsulėje yra 125 mg aprepitanto.
Kiekvienoje 80 mg kietojoje kapsulėje yra 80 mg aprepitanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

3 dienų gydymo pakuotėje yra:
1 × 125 mg kietoji kapsulė ir
2 × 80 mg kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Daugiau informacijos, kaip vartoti EMEND, rasite pakuotės lapelyje.

KAIP ir KADA vartoti EMEND

Gydytojas Jums paskyrė vėmimą slopinantį vaistą EMEND, kuris apsaugos Jus nuo chemoterapijos sukeliama pykinimo ir vėmimo.

KAIP:

EMEND vartojama tik vieną kartą per parą 3 dienas iš eilės.
EMEND kapsules galima vartoti valgant ar nevalgus.

Iš karto neištraukite visų kapsulių.

Norėdami išimti kapsulę, stumkite ją iš šono.

Gydymo pradžia

KADA:

Išgerkite vieną EMEND 125 mg kapsulę 1 valandą PRIEŠ chemoterapijos pradžia.

I diena

EMEND 125 mg kapsulė

KADA:

Išgerkite vieną EMEND 80 mg kapsulę kas rytą kitas dvi dienas.

II diena

III diena

EMEND 80 mg kapsulė

Pykinimas ir vėmimas gali prasidėti kitą dieną po chemoterapijos, todėl svarbu, kad EMEND vartotumėte 3 dienas iš eilės kaip paskyrė gydytojas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (IAI)

EU/1/03/262/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ (EMEND 125 mg milteliai geriamajai suspensijai)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EMEND 125 mg milteliai geriamajai suspensijai
aprepitantas
Vaikams nuo 6 mėn. iki < 12 metų

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename paketėlyje yra 125 mg aprepitanto. 1 ml geriamosios suspensijos, gautos ištirpinus miltelius, yra 25 mg aprepitanto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sacharozės ir laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai geriamajai suspensijai.

Vienas paketėlis, du geriamieji švirškštai, vienas dangtelis ir viena maišymo taurelė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-I) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/03/262/011

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

EMEND 125 mg milteliai geriamajai suspensijai

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

EMEND 125 mg miltelių geriamajai suspensijai paketėlis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EMEND 125 mg milteliai geriamajai suspensijai
aprepitantas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

EMEND 125 mg kietoji kapsulė EMEND 80 mg kietosios kapsulės aprepitantas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija. Taip pat atidžiai perskaitykite šią informaciją, jeigu EMEND vartoja Jūsų vaikas.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums arba Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys).
- Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EMEND ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EMEND
3. Kaip vartoti EMEND
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EMEND
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EMEND ir kam jis vartojamas

EMEND sudėtyje yra veikliosios medžiagos aprepitanto, kuris priklauso vaistų grupei, vadinamai "neurokinino 1 (NK₁) receptorių antagonistais". Pykinimą ir vėmimą kontroliuoja tam tikra galvos smegenų sritis. EMEND veikia blokuodamas signalų patekimą į šią sritį, tokiu būdu sumažindamas pykinimą ir vėmimą. EMEND kapsulės yra skirtos suaugusiesiems ir vaikams nuo 12 metų vartoti **kartu su kitais vaistais** norint išvengti pykinimo ir vėmimo taikant chemoterapiją, t.y. vartojant vaistus nuo vėžio, kurie šiuos sutrikimus sukelia stipriai arba vidutiniškai, pvz., cisplatiną, ciklofosfamidą, doksorubiciną arba epirubiciną.

2. Kas žinotina prieš vartojant EMEND

EMEND vartoti negalima

- jeigu Jums arba Jūsų vaikui yra alergija aprepitantui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- kartu su vaistais, kurių sudėtyje yra pimozido (vartojamo psichikos sutrikimams gydyti), terfenadino ir astemizolo (vartojamų šienligei ir kitoms alerginėms būklėms gydyti), cisaprido (vartojamo virškinimo sutrikimams gydyti). Pasakykite gydytojui, jeigu Jūs vartojate arba Jūsų vaikas vartoja šių vaistų, nes kartais reikia keisti gydymą prieš pradėdant vartoti EMEND.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti EMEND arba prieš duodami šio vaisto vaikui.

Prieš pradėdami vartoti EMEND pasakykite gydytojui, jei Jūs sergate arba Jūsų vaikas serga kepenų liga, nes kepenys yra svarbios suardant vaistą Jūsų organizme. Dėl šios priežasties gydytojas gali stebėti Jūsų arba Jūsų vaiko kepenų būklę.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite EMEND 80 mg ir 125 mg kapsulių vaikams iki 12 metų, kadangi 80 mg ir 125 mg kapsulių poveikis jiems netirtas.

Kiti vaistai ir EMEND

EMEND gali veikti kitų vaistų, vartojamų kartu su EMEND ar po gydymo juo, poveikį. Yra vaistų, kurių negalima vartoti kartu su EMEND (tokių kaip pimozidas, terfenadinas, astemizolas ir cisapridas) arba reikia keisti jų dozę (taip pat žr. „EMEND vartoti negalima“).

Jeigu Jūs vartojate arba Jūsų vaikas vartoja EMEND kartu su kitais vaistais, įskaitant išvardintus žemiau, tai gali turėti įtakos EMEND ar kitų vaistų poveikiui. Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu Jūs vartojate arba Jūsų vaikas vartoja bet kuriuos iš šių vaistų:

- apsaugojimo nuo nėštumo vaistų, įskaitant kontraceptines tabletes, odos pleistrus, implantuos ir tam tikras hormonus atpalaiduojančias vartojimo į gimdą sistemas (angl. *IUD*), kurie gali būti nepakankamai veiksmingi EMEND vartojimo laikotarpiu. Gydymo EMEND metu ir dar du mėnesius po jo būtina taikyti kitas nehormonines papildomas kontracepcijos priemones,
- ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo, everolimuzo (imunosupresantų),
- alfentanilio, fentanilio (skausmui gydyti),
- chinidino (nereguliariam širdies ritmui gydyti),
- irinotekano, etopozido, vinorelbino, ifosfamido (vaistų vėžiui gydyti),
- vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų darinių, tokių kaip ergotaminas ir diergotaminas (migrenai gydyti),
- varfarino ir acenokumarolio (kurie skystina kraują; gali reikėti atlikti kraujo tyrimus),
- rifampicino, klaritromicino, telitromicino (antibiotikų infekcijoms gydyti),
- fenitoino (vaistu traukuliams gydyti),
- karbamazepino (depresijai ir epilepsijai gydyti),
- midazolamo, triazolamo, fenobarbitalio (raminamųjų arba padedančių miegoti vaistų),
- jonažolės (augalinių vaistų depresijai gydyti),
- proteazių inhibitorių (ŽIV infekcijoms gydyti),
- ketokonazolo, išskyrus šampūną (Kušingo sindromui, pasireiškiančiam kai organizmas gamina per daug kortizolio, gydyti),
- itraconazolo, vorikonazolo, pozakonazolo (priešgrybelinių vaistais),
- nefazodono (depresijai gydyti),
- kortikosteroidų (pavyzdžiui, deksametazono ir metilprednizolono),
- vaistų nerimui slopinti (pavyzdžiui, alprazolamo),
- tolbutamido (vaistų, vartojamų cukriniam diabetui gydyti).

Jeigu Jūs vartojate ar neseniai vartojote arba Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo metu šio vaisto vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai neabejotinai būtina. Jeigu Jūs arba Jūsų dukra yra nėščia, žindo kūdikį, galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju.

Informaciją apie pastojimo kontrolę rasite poskyryje „Kiti vaistai ir EMEND“.

Nežinoma, ar EMEND išsiskiria su motinos pienu, todėl šio vaisto vartojimo metu žindyti kūdikio nerekomenduojama. Prieš pradėdant vartoti šį vaistą, svarbu pasakyti gydytojui, jeigu Jūs arba Jūsų dukra žindo ar ketina žindyti kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Reikia turėti omenyje, kad kai kuriems pacientams, vartojusiems EMEND, pasitaikė galvos svaigimas ir mieguistumas. Jeigu Jums arba Jūsų vaikui, pavartojus šio vaisto, pasireikštų galvos svaigimas arba mieguistumas, tai negalima vairuoti automobilio, važiuoti dviračiu ir dirbti su mechanizmais ar įrengimais (žr. Galimas šalutinis poveikis).

EMEND sudėtyje yra sacharozės

EMEND kapsulių sudėtyje yra sacharozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūs netoleruojate arba Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

EMEND sudėtyje yra natrio

Šio vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti EMEND

Visada vartokite šį vaistą arba duokite jo vaikui tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Norėdami apsisaugoti nuo pykinimo ir vėmimo, visada vartokite EMEND kartu su kitais vaistais. Baigus gydymą EMEND, apsaugai nuo pykinimo ir vėmimo gydytojas gali nurodyti Jums arba Jūsų vaikui toliau vartoti kitų vaistų, t.y. kortikosteroidų (pvz., deksametazono) arba 5-HT₃ antagonistų (pvz., ondansetrono). Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Rekomenduojama geriamoji EMEND dozė yra:

1-ąją dieną:

- viena 125 mg kapsulė likus 1 valandai iki chemoterapijos

ir

2-ąją dieną ir 3-ąją dieną:

- viena 80 mg kapsulė per parą,
- jeigu chemoterapija netaikoma, tai EMEND geriamas ryte,
- jeigu taikoma chemoterapija, tai EMEND geriamas likus 1 valandai iki jos.

EMEND galima vartoti valgio metu arba nevalgus.

Kapsulę nurykite visą, užgerdami skysčiu.

Ką daryti pavartojus per didelę EMEND dozę?

Nevartokite daugiau kapsulių negu nurodė gydytojas. Jei Jūs išgėrėte arba Jūsų vaikas išgėrė per daug kapsulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti EMEND

Jei Jūs praleidote arba Jūsų vaikas praleido dozę, kreipkitės patarimo į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pastebėję Jums arba Jūsų vaikui pasireiškusi bet kuri iš šių nepageidaujamų poveikių, kurie gali būti sunkūs, EMEND nebevartokite ir nedelsdami pasakykite gydytojui, nes Jums arba Jūsų vaikui gali prireikti skubaus gydymo:

- Dilgėlinė, išbėrimas, niežėjimas, pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas (dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)); tai yra alerginės reakcijos požymiai.

Kiti pastebėti šalutiniai poveikiai yra išvardyti žemiau.

Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių) yra:

- vidurių užkietėjimas, nevirškinimas;
- galvos skausmas;
- nuovargis;
- apetito praradimas;
- žagsėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje.

Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių) yra:

- svaigulys, mieguistumas;
- spuogai, išbėrimas;
- nerimastingumas;
- raugėjimas, pykinimas, vėmimas, rėmuo, skrandžio skausmas, burnos sausmė, vėjavimas;
- padažnėjęs skausmingas arba deginantis šlapinimasis;
- silpnumas, bloga savijauta;
- karščio pylimas arba veido ar odos raudonis;
- greitas ar nereguliarus širdies plakimas;
- karščiavimas su padidėjusiu infekcijos pavojumi, sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius kraujyje.

Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių) yra:

- sunkumas mąstyti, energijos stoka, skonio jutimo pakitimas;
- odos jautrumas saulei, padidėjęs prakaitavimas, riebaluota oda, odos žaizdos, niežtintis išbėrimas, *Stevens-Johnson* sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė (reta ir sunki odos reakcija);
- euforija (ypatingo džiaugsmo pojūtis), orientacijos sutrikimas;
- bakterinė infekcija, grybelinė infekcija;
- sunkus vidurių užkietėjimas, skrandžio opa, plonųjų žarnų ir storosios žarnos uždegimas, opelės burnoje, pilvo pūtimas;
- dažnas šlapinimasis, didesnis nei įprastai šlapimo kiekis, cukraus buvimas šlapime;
- diskomfortas krūtinėje, patinimas, eisenos pakitimas;
- kosulys, gleivės užpakalinėje ryklės sienelėje, ryklės perštėjimas, čiaudulys, gerklės skausmas;
- išskyros iš akių ir akių niežėjimas;
- spengimas ausyse;
- raumenų spazmai, raumenų silpnumas;
- padidėjęs troškulys;
- sulėtėjęs širdies plakimas, širdies ir kraujagyslių liga;
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius, sumažėjęs natrio kiekis kraujyje, kūno svorio sumažėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jums arba Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EMEND

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Neišimkite kapsulės iš lizdinės plokštelės, kol nesate pasiruošę jos vartoti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EMEND sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra aprepitantas. Vienoje 125 mg kietoje kapsulėje yra 125 mg aprepitanto. Vienoje 80 mg kietoje kapsulėje yra 80 mg aprepitanto.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, mikrokristalinė celiuliozė (E 460), hidroksipropilceliuliozė (E 463), natrio laurilsulfatas, želatina, titano dioksidas (E 171), šelakas, kalio hidroksidas, juodasis geležies oksidas (E 172); 125 mg kietoje kapsulėje taip pat yra raudonojo geležies oksido (E 172) ir geltonojo geležies oksido (E 172).

EMEND išvaizda ir kiekis pakuotėje

125 mg kietoji kapsulė yra nepermatoma, su rausvu dangteliu ir baltu korpusu, ant kurio radialiai juodu rašalu atspausdinta „462“ ir „125 mg“.

80 mg kietoji kapsulė yra nepermatoma, su baltu dangteliu ir korpusu, ant kurio radialiai juodu rašalu atspausdinta „461“ ir „80 mg“.

EMEND 125 mg ir 80 mg kietosios kapsulės tiekiamos tokių dydžių pakuotėmis:

- Aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra viena 80 mg kapsulė.
- 2 dienų gydymo pakuotė, kurioje yra dvi 80 mg kapsulės.
- 5 aliuminio lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po vieną 80 mg kapsulę.
- Aliuminio lizdinė plokštelė, kurioje yra viena 125 mg kapsulė.
- 5 aliuminio lizdinės plokštelės, kurių kiekvienoje yra po vieną 125 mg kapsulę.
- 3 dienų gydymo pakuotė, kurioje yra viena 125 mg kapsulė ir dvi 80 mg kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Šis pakuotés lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

EMEND 125 mg milteliai geriamajai suspensijai aprepitantas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija. Šis lapelis parengtas tėvams arba globėjams, kurie duos šio vaisto vaikui – prašome jį atidžiai perskaityti.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EMEND ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EMEND
3. Kaip vartoti EMEND
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EMEND
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EMEND ir kam jis vartojamas

EMEND sudėtyje yra veikliosios medžiagos aprepitanto. Jis priklauso vaistų, vadinamų neurokinino 1 (NK1) receptorių antagonistais, grupei. Pykinimą ir vėmimą kontroliuoja tam tikra galvos smegenų sritis. EMEND veikia blokuodamas signalų patekimą į šią sritį, tokiu būdu sumažindamas pykinimą ir vėmimą. Milteliai geriamajai suspensijai yra skirti vaikams nuo 6 mėn. iki < 12 metų vartoti **kartu su kitais vaistais** norint išvengti pykinimo ir vėmimo taikant chemoterapiją, t.y. vartojant vaistus nuo vėžio, kurie šiuos sutrikimus sukelia stipriai arba vidutiniškai, pvz., cisplatiną, ciklofosfamidą, doksorubiciną arba epirubiciną.

2. Kas žinotina prieš vartojant EMEND

EMEND vartoti negalima

- jeigu vaikas yra alergiškas aprepitantui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu vaikas vartoja vaisto, kurio sudėtyje yra pimizido (psichikos sutrikimams gydyti);
- jeigu vaikas vartoja terfenadiną arba astemizolą (šienligei ir kitokioms alergijoms gydyti);
- jeigu vaikas vartoja cisapridą (virškinimo sutrikimams gydyti).

Jeigu vaikas vartoja kurį nors iš šių vaistų, EMEND jam neduokite ir pasakykite apie tai gydytojui. Tai svarbu dėl to, kad aukščiau minėtus vaistus reikia pakeisti prieš pradėdami vartoti EMEND. Jeigu abejojate, tai, prieš duodami šio vaisto vaikui, pasitarkite su gydytoju, slaugytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš duodami šio vaisto vaikui.

Kepenų sutrikimai

Prieš pradėdami vartoti EMEND, pasakykite gydytojui, jeigu vaiko kepenys nėra sveikos, kadangi jos svarbios šio vaisto ardymui organizme. Gydytojui gali tekti tirti kepenų funkciją gydymo metu.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite EMEND miltelių geriamajai suspensijai vaikams, kurie yra jaunesni kaip 6 mėn. arba sveria mažiau kaip 6 kg, taip pat paaugliams nuo 12 iki 18 metų, kadangi miltelių geriamajai suspensijai poveikis jiems netirtas.

Kiti vaistai ir EMEND

Jeigu vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Tai svarbu dėl to, kad gydymo EMEND metu ir po gydymo kitų vaistų poveikis gali būti pakitęs. Be to, kai kurie kiti vaistai gali turėti įtakos EMEND poveikiui.

Neduokite vaikui EMEND ir pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vaikas vartoja kurio nors šių vaistų (taip pat žr. „EMEND vartoti negalima“). Prieš pradėdant vartoti EMEND reikia pakeisti šiuos vaistus:

- pimozidą (nuo psichikos sutrikimų);
- terfenadiną arba astemizolą (nuo šienligės ir kitokios alergijos);
- cisapridą (nuo virškinimo sutrikimų).

Jeigu vaikas vartoja kurį nors iš šių vaistų, EMEND jam neduokite ir pasakykite apie tai gydytojui.

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vaikas vartoja kurio nors iš šių vaistų:

- vaistų, veikiančių imuninę sistemą, pvz., ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo arba everolimuzo;
- alfentanilio arba fentanilio (skausmui malšinti);
- chinidino (nereguliariam širdies ritmui gydyti);
- vaistų nuo vėžio, pvz., irinotekano, etopozido, vinorelbino arba ifosfamido;
- vaistų, kurių sudėtyje yra skalsių alkaloidų darinių, pvz., ergotamino arba diergotamino (migrenai gydyti);
- kraują skystinančių vaistų, pvz., varfarino arba acenokumarolio (gali reikėti EMEND vartojančio vaiko kraujo tyrimų);
- antibiotikų infekcijoms gydyti, pvz., rifampicino, klaritromicino arba telitromicino;
- fenitoino (traukuliams gydyti);
- karbamazepino (depresijai ar epilepsijai gydyti);
- midazolamo, triazolamo, fenobarbitalio (raminamųjų ar migdomųjų);
- jonažolės preparatų (augalinių vaistų depresijai gydyti);
- proteazės inhibitorių (ŽIV infekcijoms gydyti);
- ketokonazolo, išskyrus šampūną (Kušingo sindromui, pasireiškiančiam kai organizmas gamina per daug kortizolio, gydyti);
- vaistų nuo grybelio, pvz., itrakonazolo, vorikonazolo arba posakonazolo;
- nefazodono (depresijai gydyti);
- kortikosteroidų (pvz., deksametazono arba metilprednizolono);
- raminamųjų, pvz., alprazolamo;
- tolbutamido (diabetui gydyti);
- kontraceptikų, įskaitant tabletes, pleistrus, implantus ir kai kurias gimdos spirales, kurios atpalaiduoja hormonus. Kartu vartojant EMEND, šie vaistai gali tinkamai neveikti. Vartojant EMEND ir paskui dar iki 2 mėn. gali reikėti kito kontracepcijos metodo arba papildomos nehormoninės kontracepcijos.

Jeigu vaikas vartoja kurį nors iš aukščiau išvardytų vaistų arba jeigu dėl to abejojate, tai prieš duodami jam EMEND pasitarkite su gydytoju, slaugytoju arba vaistininku.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumo ir žindymo laikotarpiais šio vaisto vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Informacijos apie nėštumą, žindymą ir kontracepciją klauskite gydytojo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Reikia turėti omenyje, kad kai kuriems žmonėms gali pasireikšti galvos svaigimas ir mieguistumas vartojant EMEND. Jeigu vaikui pasireikštų galvos svaigimas arba mieguistumas, tai jam negalima važiuoti dviračiu ir dirbti su mechanizmais ar įrengimais.

EMEND sudėtyje yra sacharozės ir laktozės

Miltelių geriamajai suspensijai sudėtyje yra sacharozės ir laktozės. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš duodami šio vaisto vaikui.

EMEND sudėtyje yra natrio

Šio vaisto paketyje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

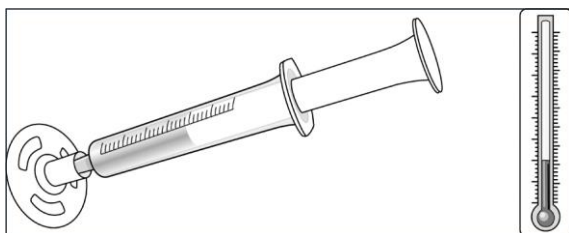
3. Kaip vartoti EMEND

Sveikatos priežiūros specialistams. Žr. geriamosios suspensijos ruošimo instrukciją sveikatos priežiūros specialistams šio pakuotės lapelio pabaigoje. Ten nurodoma, kaip paruošti EMEND miltelių geriamajai suspensijai dozę.

Tėvams ir globėjams. Visada duokite šio vaisto vaikui tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Labai svarbu vartoti šį vaistą tiksliai taip kaip aprašyta žemiau.

Kiekvienai EMEND dozei gausite geriamąjį švirkštą, užpildytą vaikui skirta doze. Laikykite geriamąjį švirkštą šaldytuve (2°C – 8°C), kol duosite vaisto vaikui.



Gavus šį vaistą iš sveikatos priežiūros specialisto, jį reikia suvartoti per 2 paras.

Prieš vartojant, paruoštą vaistą galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30°C) iki 3 val.



Geriamajame švirkšte esantis vaistas gali turėti įvairių rožinių atspalvių (nuo šviesiai iki tamsiai rožinio). Tai normalu - vaistas tinkamas vartoti.

- Nuimkite geriamojo švirkšto dangtelį.

- Įkiškite geriamojo švirkšto viršūnę vaikui į burną išilgai dešinio arba kairio skruosto vidinio paviršiaus.
- Lėtai nuspauskite stūmoklį iki galo, kad suleistumėte visą vaisto dozę iš geriamojo švirkšto.

Jeigu vaikas negali išgerti visos dozės, kvieskite jį gydantį sveikatos priežiūros specialistą.

Baigę neišmeskite vaistų į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Kiek šio vaisto duoti

- Reikiamą miltelių geriamajai suspensijai dozę apskaičiuos gydytojas pagal vaiko kūno svorį.
- Nekeiskite dozės ir nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Kada duoti šį vaistą

1-ąją dieną:

- duokite šį vaistą likus 1 valandai iki chemoterapijos.

2-ąją dieną ir 3-ąją dieną:

- jeigu chemoterapija netaikoma, šio vaisto duokite ryte;
- jeigu taikoma chemoterapija, šio vaisto duokite likus 1 valandai iki jos.

EMEND galima duoti valgio metu arba nevalgius.

Šio vaisto visada duokite vaikui kartu su kitais vaistais, skirtais pykinimui ir vėmimui išvengti. Baigus vartoti EMEND, gydytojas gali patarti toliau duoti vaikui vaistų nuo pykinimo ir vėmimo, tarp kurių gali būti:

- kortikosteroidas (pvz., deksametazonas) ir
- 5-HT₃ antagonistas (pvz., ondansetronas).

Jeigu abejojate, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

Ką daryti padavus per didelę EMEND dozę?

Neduokite vaikui daugiau šio vaisto negu nurodė gydytojas. Jei vaikui paduotumėte per daug šio vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus paduoti EMEND

Jeigu vaikas praleido šio vaisto dozę, pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jūs pastebėtumėte arba vaikas pastebėtų kurį nors žemiau nurodytą sunkų šalutinį poveikį, nes vaikui gali prireikti skubaus gydymo:

- alerginė reakcija (galimi jos požymiai yra dilgėlinė, išbėrimas, niežulys, pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas (šių sutrikimų dažnis nežinomas).

Nutraukite šio vaisto vartojimą ir pasakykite gydytojui, jeigu Jūs pastebėtumėte kurį nors aukščiau nurodytą sunkų šalutinį poveikį.

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu Jūs pastebėtumėte arba Jūsų vaikas pastebėtų kurį nors žemiau nurodytą šalutinį poveikį.

Dažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 10 žmonių):

- vidurių užkietėjimas ar nevirškinimas;
- galvos skausmas;
- nuovargio pojūtis;
- apetito stoka;
- žagsėjimas;
- padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje (nustatomas tyrimais).

Nedažnas (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių):

- svaigulys, mieguistumas;
- spuogai, išbėrimas;
- nerimas;
- raugėjimas, pykinimas, vėmimas, rėmuo, pilvo skausmas, sausa burna, dujų išėjimas;
- skausmingas ar deginantis šlapinimasis;
- silpnumas, bendras negalavimas;
- karščio pylimas arba veido ar odos raudonis;
- dažna ar nereguliari širdies veikla;
- karščiavimas su padidėjusiu infekcijos pavojumi, sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (nustatomas tyrimais).

Retas (gali pasireikšti iki 1 iš 1000 žmonių):

- pasunkėjęs mąstymas, energijos stoka, pakitęs skonis;
- odos jautrumas saulei, padidėjęs prakaitavimas, riebaluota oda, odos žaizdos, niežtintis išbėrimas, Stevens-Johnson sindromas ar toksinė epidermio nekrolizė (retos ir sunkios odos reakcijos);
- euforija (itin gera nuotaika), sutrikusi orientacija;
- bakterinė infekcija, grybelinė infekcija;
- stiprus vidurių užkietėjimas, skrandžio opa, plonųjų žarnų ir storosios žarnos uždegimas, opelės burnoje, pilvo pūtimas;
- dažnas šlapinimasis ar padidėjęs šlapimo kiekis, cukrus ar kraujas šlapime;
- diskomfortas krūtinėje, patinimai, pakitusi eisena;
- kosulys, gleivės ant užpakalinės ryklės sienelės, ryklės suerzinimas, čiaudulys, gerklės skausmas;
- akių išskyros ir niežulys;
- spengimas ausyse;
- raumenų spazmai, raumenų silpnumas;
- didelis troškulys;
- sulėtėjusi širdies veikla, širdies ir kraujagyslių liga;
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis, sumažėjęs natrio kiekis kraujyje, sumažėjęs kūno svoris.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EMEND

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Prieš tirpinant miltelius

EMEND laikymu paprastai pasirūpina sveikatos priežiūros specialistai. Jums svarbi informacija dėl šio vaisto laikymo pateikiama žemiau.

Ant dėžutės ir paketėlio po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto duoti vaikui negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros laikymo sąlygų nereikalaujama.

Laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Ištirpinus miltelius

Prieš vartojant, paruoštą geriamąją suspensiją galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) iki 3 val. arba šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 72 val.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EMEND sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra aprepitantas. Kiekviename paketėlyje yra 125 mg aprepitanto. 1 ml geriamosios suspensijos, gautos ištirpinus miltelius, yra 25 mg aprepitanto.
- Pagalbinės medžiagos yra hidroksipropilceliuliozė (E 463), natrio laurilsulfatas, sacharozė ir laktozė (žr. 2 skyriaus dalį „EMEND sudėtyje yra sacharozės ir laktozės“), raudonasis geležies oksidas (E 172) ir natrio stearilfumaratas.

EMEND išvaizda ir kiekis pakuotėje

Milteliai geriamajai suspensijai – tai milteliai nuo rožinės iki šviesiai rožinės spalvos vienkartiniam paketėlyje.

Vienkartinė kartono dėžutė

Dėžutėje yra vienas paketėlis, vienas 1 ml ir vienas 5 ml polipropilėninis geriamasis švirštas su silikoniniu „o“ žiedu, vienas dangtelis ir viena polipropilėninė maišymo taurelė.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

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: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

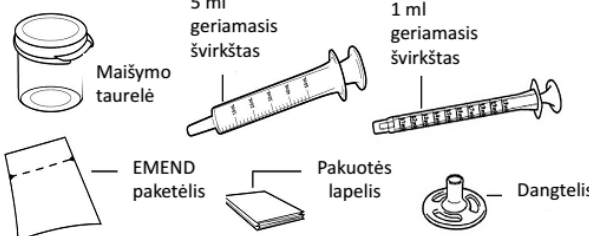

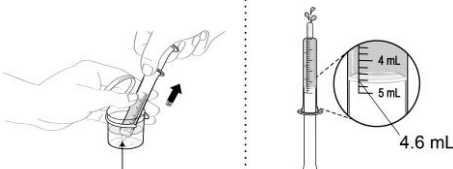


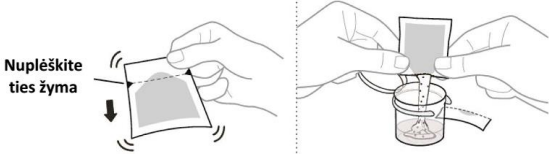
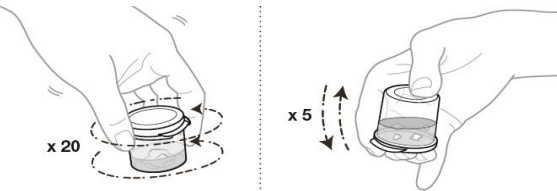
Kiti informacijos šaltiniai

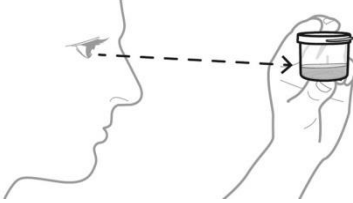
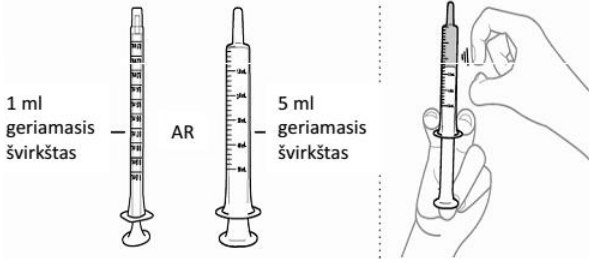
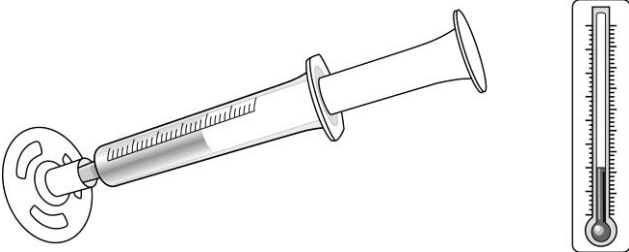
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Geriamosios suspensijos ruošimo instrukcija sveikatos priežiūros specialistams

<p>Kiekvienoje EMEND pakuotėje yra miltelių geriamajai suspensijai paketėlis, vienas 1 ml ir vienas 5 ml geriamasis švirkštas, vienas dangtelis ir viena maišymo taurelė.</p>	
<p>1. Pripilkite maišymo taurelę kambario temperatūros geriamojo vandens.</p>	
<p>2. Užpildykite 5 ml geriamąjį švirkštą 4,6 ml vandens iš maišymo taurelės. Patikrinkite, ar geriamajame švirkšte nėra oro (jei yra, pašalinkite).</p>	
<p>3. Išpilkite visą nesuvaratotą vandenį, likusį maišymo taurelėje.</p>	
<p>4. Supilkite 4,6 ml vandens iš geriamojo švirkšto atgal į maišymo taurelę.</p>	
<p>5. Kiekviename EMEND miltelių geriamajai suspensijai paketėlyje yra 125 mg aprepitanto, kurį reikia suspenduoti 4,6 ml vandens, kad galutinė koncentracija būtų 25 mg/ml. Laikydami EMEND miltelių geriamajai suspensijai paketėlį vertikaliai, prieš jį atplėsdami sukratykite jo turinį į dugną.</p> <p>6. Supilkite visą paketėlio turinį į maišymo taurelę, kurioje yra 4,6 ml vandens, ir užspauskite dangtelį.</p>	
<p>7. Sumaišykite EMEND suspensiją, švelniai pasukiodami ją 20 kartų, paskui 5 kartus švelniai apverskite maišymo taurelę. Nekratykite maišymo taurelės, kad nesuputotų. Suspensija turi būti nuo drumstai rožinės iki šviesiai rožinės spalvos.</p>	

<p>8. Patikrinkite, ar EMEND suspensijoje nėra gumulėlių ir putų:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jeigu yra gumulėlių, kartokite 7 veiksmą, kol jų neliks; - jeigu yra putų, tai palaukite, kol jos išnyks, prieš pereidami prie 9 veiksmo. 															
<p>9. Įtraukite paskirtą dozę iš maišymo taurelės į geriamąjį švirkštą kaip nurodyta toliau pateiktoje lentelėje.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pasirinkite geriamąjį švirkštą pagal dozę: <ul style="list-style-type: none"> - 1 ml geriamąjį švirkštą, jeigu dozė yra 1 ml arba mažesnė; - 5 ml geriamąjį švirkštą, jeigu dozė yra didesnė kaip 1 ml; - dažnai taurelėje lieka šiek tiek vaisto. <p>Patikrinkite, ar geriamajame švirkšte nėra oro (jei yra – pašalinkite).</p> <p>Patikrinkite, ar geriamajame švirkšte yra paskirta dozė.</p>															
<table border="1"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">1 Diena</td> <td style="text-align: center;">2 Diena</td> <td style="text-align: center;">3 Diena</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">EMEND geriamoji suspensija</td> <td style="text-align: center;">3 mg/kg per burną Maksimali dozė 125 mg</td> <td style="text-align: center;">2 mg/kg per burną Maksimali dozė 80 mg</td> <td style="text-align: center;">2 mg/kg per burną Maksimali dozė 80 mg</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">25 mg/ml</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		1 Diena	2 Diena	3 Diena	EMEND geriamoji suspensija	3 mg/kg per burną Maksimali dozė 125 mg	2 mg/kg per burną Maksimali dozė 80 mg	2 mg/kg per burną Maksimali dozė 80 mg	25 mg/ml						
	1 Diena	2 Diena	3 Diena												
EMEND geriamoji suspensija	3 mg/kg per burną Maksimali dozė 125 mg	2 mg/kg per burną Maksimali dozė 80 mg	2 mg/kg per burną Maksimali dozė 80 mg												
25 mg/ml															
<p>10. Užspauskite geriamojo švirkšto dangtelį (jis turi spragtelėti).</p> <p>11. Jeigu išmatuota dozė iš karto nebuvo suvartota, geriamąjį švirkštą ar švirkštus laikykite šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje) ne ilgiau kaip 72 val. iki vartojimo. Atiduodami paruoštą dozę ar dozes vaiką prižiūrinčiam asmeniui, pasakykite, kad geriamąjį švirkštą aš švirkštus laikytų šaldytuve, kol reikės vartoti dozę.</p> <p>12. Prieš vartojant, geriamąją suspensiją galima laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) iki 3 val.</p>															
<p>Nesuvartotą suspensiją ir atliekas reikia išmesti. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.</p>															