

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EMEND 125 mg kapslar, hårda

EMEND 80 mg kapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 125 mg kapsel innehåller 125 mg aprepitant. Varje 80 mg kapsel innehåller 80 mg aprepitant.

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 125 mg sackaros (i 125 mg kapseln).

Hjälpämne med känd effekt

Varje kapsel innehåller 80 mg sackaros (i 80 mg kapseln).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, hård

125 mg kapseln är ogenomskinlig med vit underdel och rosa överdel, och med ”462” och ”125 mg” tryckt i svart bläck på tvären på kapselns underdel. 80 mg kapseln är ogenomskinlig med vit under- och överdel, och med ”461” och ”80 mg” tryckt i svart bläck på tvären på kapselns underdel.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot illamående och kräkningar vid högemetogen och måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

EMEND 125 mg/80 mg ges som del av kombinationsbehandling (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

EMEND ges i 3 dagar som en del av en behandling inkluderande en kortikosteroid och en 5-HT₃-antagonist. Den rekommenderade dosen är 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling Dag 1 och 80 mg oralt en gång dagligen på morgonen Dag 2 och 3.

Följande dosregimer rekommenderas hos vuxna vid profylax mot illamående och kräkningar i samband med emetogen cytostatikabehandling vid cancer:

Högemetogen cytostatikabehandling

| | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 | Dag 4 |
|---------------------------------|---|-------------|-------------|------------|
| EMEND | 125 mg | 80 mg oralt | 80 mg oralt | ingen |
| Dexametason | 12 mg oralt | 8 mg oralt | 8 mg oralt | 8 mg oralt |
| 5-HT ₃ -antagonister | Standarddos av 5-HT ₃ -antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT ₃ -antagonisten | ingen | ingen | ingen |

Dexametason ska ges 30 minuter före cytostatikabehandling Dag 1 och på morgonen Dag 2 till 4. Dosen dexametason är vald med hänsyn till interaktioner med aktiva substanser.

Måttligt emetogen cytostatikabehandling

| | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
|---------------------------------|---|-------------|-------------|
| EMEND | 125 mg oralt | 80 mg oralt | 80 mg oralt |
| Dexametason | 12 mg oralt | ingen | ingen |
| 5-HT ₃ -antagonister | Standarddos av 5-HT ₃ -antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT ₃ -antagonisten | ingen | ingen |

Dexametason ska ges 30 minuter före cytostatikabehandling Dag 1. Dosen dexametason är vald med hänsyn till interaktioner med aktiva substanser.

Pediatrisk population

Ungdomar (i åldern 12 till och med 17 år)

EMEND ges i 3 dagar som del av en behandling inkluderande en 5-HT₃-antagonist. Den rekommenderade dosen av EMEND kapslar är 125 mg oralt Dag 1 och 80 mg oralt Dag 2 och 3. EMEND ges oralt en timme före cytostatika Dag 1, 2 och 3. Om cytostatika inte ges Dag 2 och 3 ska EMEND ges på morgonen. Se produktresumén (SmPC) för den valda 5-HT₃-antagonisten avseende lämplig doseringsinformation. Om en kortikosteroid, såsom dexametason, ges samtidigt med EMEND ska dosen av kortikosteroiden ges i 50% av den vanliga dosen (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Säkerhet och effekt för 80 mg och 125 mg kapslar har inte fastställts hos barn yngre än 12 år. Inga data finns tillgängliga. För lämplig dosering hos spädbarn, småbarn och barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år se SmPC för pulver till oral suspension.

Allmänt

Effektdata för kombination med andra kortikosteroider och 5-HT₃-antagonister är begränsade. För ytterligare information om administrering av EMEND tillsammans med kortikosteroider, se avsnitt 4.5. För 5-HT₃-antagonister som administreras samtidigt hänvisas till SmPC för dessa läkemedel.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

Dosjustering är inte nödvändig för äldre (se avsnitt 5.2).

Kön

Dosjustering är inte nödvändig baserat på kön (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter med njursjukdom i slutskedet och som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Kliniska data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade och data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Aprepitant ska användas med försiktighet hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Den hårda kapseln ska sväljas hel.

EMEND kan intas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med måttlig till kraftig leverfunktionsnedsättning

Data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade och data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. EMEND ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

CYP3A4-interaktioner

EMEND ska användas med försiktighet till patienter som samtidigt använder oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt fönster, t ex ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloidderivat, fentanyl och kinidin (se avsnitt 4.5). Dessutom bör samtidig administrering av irinotekan inledas med särskild försiktighet då kombinationen kan resultera i en ökad toxicitet.

Samtidig användning av warfarin (ett CYP2C9-substrat)

För patienter som står på kronisk warfarinbehandling ska International Normalised Ratio (INR) övervakas noggrant under behandling med EMEND och i 14 dagar efter varje 3-dagarsbehandling med EMEND (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av hormonella antikonceptionsmedel

Effekten av hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av EMEND. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas under behandling med EMEND och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av EMEND (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnena

EMEND kapslar innehåller sockaros. Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd med fruktosöverkänslighet, glukos-galaktos malabsorption eller sukras-isomaltas insufficiens bör inte ta detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aprepitant (125 mg/80 mg) är ett substrat, en måttlig hämmare och en inducerare av CYP3A4. Aprepitant är även en CYP2C9-inducerare. Under behandling med EMEND hämmas CYP3A4. Efter avslutad behandling ger EMEND en övergående lätt induktion av CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering. Aprepitant interagerar troligtvis inte med transportproteinet P-glykoprotein, vilket visats genom att aprepitant inte interagerar med digoxin.

Effekten av aprepitant på farmakokinetiken hos andra läkemedel

CYP3A4-hämning

Som en måttlig CYP3A4-hämmare kan aprepitant (125 mg/80 mg) öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade aktiva substanser och som metaboliseras via CYP3A4. Den totala exponeringen för oralt administrerade CYP3A4-substrat kan öka upp till 3-faldigt under en 3-dagars behandling med EMEND. Effekten av aprepitant på plasmakoncentrationen av intravenöst administrerade CYP3A4-substrat förväntas vara mindre. EMEND ska inte användas samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt 4.3). Aprepitants hämning av CYP3A4 kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa aktiva substanser, vilket kan orsaka allvarliga eller livshotande reaktioner. Försiktighet bör iaktas under samtidig administrering av EMEND och oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt fönster, t ex ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl och kinidin (se avsnitt 4.4).

Kortikosteroider

Dexametason: Vid samtidig administrering med EMEND 125 mg/80 mg regim bör den vanliga orala dosen av dexametason minskas med ungefär 50%. I kliniska studier vid illamående och kräkningar inducerade av cytostatikabehandling (CINV) valdes dosen dexametason med hänsyn till läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.2). När EMEND gavs i en behandling om 125 mg tillsammans med oralt administrerat dexametason 20 mg Dag 1, och när EMEND, 80 mg/dag, gavs tillsammans med oralt administrerat dexametason 8 mg Dag 2 till 5, ökade AUC för dexametason (ett CYP3A4-substrat), 2,2 gånger Dag 1 och 5.

Metylprednisolon: Vid samtidig administrering med EMEND 125 mg/80 mg regim bör den vanliga intravenösa dosen av metylprednisolon minskas med ca 25%, och den vanliga orala dosen med ca 50%. När EMEND gavs i en behandling om 125 mg Dag 1 och 80 mg per dag dagarna 2 och 3, ökade AUC för metylprednisolon, ett CYP3A4-substrat, 1,3 gånger Dag 1 och 2,5 gånger Dag 3 när 125 mg metylprednisolon samtidigt administrerades intravenöst Dag 1 och 40 mg oralt Dag 2 och 3.

Under pågående behandling med metylprednisolon kan AUC för metylprednisolon, på grund av den inducerande effekten av aprepitant på CYP3A4, minska vid senare tidpunkter inom 2 veckor efter påbörjad dosering med EMEND. Denna effekt kan förväntas vara mer uttalad för oralt administrerat metylprednisolon.

Cytostatika

I farmakokinetiska studier, där EMEND gavs i en regim om 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3 påverkades inte farmakokinetiken för docetaxel som administrerades intravenöst Dag 1 och inte heller vinorelbin som gavs intravenöst Dag 1 eller Dag 8. Eftersom effekten av EMEND i högre grad påverkar farmakokinetiken för oralt givna CYP3A4-substrat än för intravenöst administrerade CYP3A4-substrat kan interaktion med följande oralt administrerade cytostatika, som huvudsakligen eller delvis metaboliseras av CYP3A4, (såsom etoposid, vinorelbin) inte uteslutas. Försiktighet bör iaktas och ytterligare övervakning kan vara lämpligt för patienter som får läkemedel vilka huvudsakligen eller delvis metaboliseras av CYP3A4 (se avsnitt 4.4). Efter marknadsföring har fall av neurotoxicitet, en möjlig biverkning av ifosfamid, rapporterats efter samtidig administrering av aprepitant och ifosfamid.

Immunosuppressiva läkemedel

Vid 3-dagars behandling mot CINV förväntas en övergående måttligt ökad exponering av immunosuppressiva läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (t ex ciklosporin, takrolimus,

everolimus och sirolimus), med en efterföljande lätt minskad exponering. Med anledning av den korta behandlingstiden och de tidsberoende begränsade förändringarna vad gäller exponering, rekommenderas inte dosreduktion av immunosuppressiva läkemedel under samtidig 3-dagars behandling med EMEND.

Midazolam

Den potentiella effekten av ökade plasmakoncentrationer av midazolam eller andra bensodiazepiner metaboliserade via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) bör övervägas vid samtidig administrering av dessa läkemedel och EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND ökade AUC för midazolam (ett känsligt CYP3A4-substrat), 2,3 gånger Dag 1 och 3,3 gånger Dag 5 när en oral engångsdos av 2 mg midazolam administrerades samtidigt Dag 1 och Dag 5 under en behandling med EMEND 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag under Dag 2 till 5.

I en annan studie med intravenös administrering av midazolam, gavs EMEND 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag under Dag 2 och 3. Midazolam 2 mg gavs intravenöst före administreringen av 3-dagarsbehandlingen med EMEND och Dag 4, 8 och 15. EMEND ökade AUC för midazolam med 25% Dag 4 och minskade AUC för midazolam med 19% Dag 8, och 4% Dag 15. Dessa effekter betraktades inte som kliniskt betydelsefulla.

I en tredje studie med intravenös och oral administrering av midazolam, gavs 125 mg EMEND Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3, samtidigt gavs 32 mg ondansetron Dag 1 samt 12 mg dexametason Dag 1 och 8 mg dagarna 2-4. Denna kombination (dvs EMEND, ondansetron och dexametason) minskade AUC för oralt givet midazolam med 16% Dag 6, 9% Dag 8, 7% Dag 15 och 17% Dag 22. Dessa effekter bedömdes inte vara kliniskt betydelsefulla.

Ytterligare en studie med intravenös administrering av midazolam och EMEND har avslutats. 2 mg intravenöst midazolam gavs 1 timme efter oral administrering av en oral engångsdos av EMEND 125 mg. Plasma AUC för midazolam ökade 1,5 gånger. Denna effekt bedömdes inte vara kliniskt betydelsefull.

Induktion

Som en lätt inducerare av CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering kan aprepitant under två veckor efter inledning och behandling minska plasmakoncentrationerna av substrat som elimineras med hjälp av dessa system. Induktionen kan bli tydlig först efter att en 3-dagars behandling med EMEND avslutats. För CYP2C9- och CYP3A4-substrat är induktionen övergående med en maximal effekt 3-5 dagar efter en avslutad 3-dagars behandling med EMEND. Effekten kvarstår under några dagar, avtar därefter långsamt och saknar klinisk betydelse två veckor efter avslutad behandling med EMEND. Lätt induktion av glukuronidering ses även då 80 mg aprepitant ges oralt i 7 dygn. Uppgifter beträffande effekter på CYP2C8 och CYP2C19 saknas. För warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin och andra aktiva läkemedelssubstanser som man vet metaboliseras av CYP2C9 bör försiktighet iaktas vid administrering under denna tidsperiod.

Warfarin

För patienter som står på kronisk warfarin-behandling ska protrombintiden (INR) övervakas noggrant under behandling med EMEND och i två veckor efter varje 3-dagarsbehandling med EMEND vid illamående och kräkningar inducerade av cytostatikabehandling (se avsnitt 4.4). När en engångsdos om 125 mg EMEND administrerades Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3 till friska frivilliga som var stabilt inställda på kronisk warfarinbehandling, sågs ingen effekt av EMEND på plasma-AUC av R(+) eller S(-) warfarin uppmätt Dag 3. Det förekom dock en minskning med 34% av dalvärdeskoncentrationen S(-) warfarin (ett CYP2C9-substrat) vilken åtföljdes av en minskning med 14% av INR 5 dagar efter avslutad behandling.

Tolbutamid

När EMEND gavs som 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag dag 2 och 3, minskade AUC för tolbutamid (ett CYP2C9-substrat) med 23% Dag 4, 28% Dag 8 och 15% Dag 15. Detta då en engångsdos av

tolbutamid 500 mg administrerades oralt före 3-dagarsbehandlingen med EMEND och Dag 4, 8 och 15.

Hormonella antikontceptionsmedel

Effekten av hormonella antikontceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av EMEND. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med EMEND och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av EMEND.

I en klinisk studie gavs en engångsdos oralt antikontceptionsmedel innehållande etinylestradiol och noretindron under dagarna 1 till 21 tillsammans med EMEND 125 mg Dag 8 och 80 mg/dag Dag 9 och 10. Dessutom gavs ondansetron 32 mg intravenöst Dag 8 och oralt dexametason 12 mg Dag 8 och 8 mg/dag dagarna 9, 10 och 11. Under dagarna 9 till 21 i denna studie, minskade de dalvärdeskoncentrationerna av etinylestradiol med så mycket som 64% och de dalvärdeskoncentrationerna av noretindron med så mycket som 60%.

5-HT₃-antagonister

I kliniska interaktionsstudier hade aprepitant ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (den aktiva metaboliten av dolasetron).

Andra läkemedels effekt på farmakokinetiken för aprepitant

Samtidig administrering av EMEND och aktiva substanser som hämmar CYP3A4-aktivitet (t ex ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och proteashämmare) bör inledas försiktigt då kombinationen resulterar i flerfaldigt ökade plasmakoncentrationer av aprepitant (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av EMEND och aktiva substanser som kraftigt inducerar CYP3A4-aktivitet (t ex rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital), bör undvikas då kombinationen resulterar i minskade plasmakoncentrationer av aprepitant, vilket kan resultera i en minskad effekt av EMEND. Samtidig administrering av EMEND och naturmedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) rekommenderas inte.

Ketokonazol

När en 125 mg engångsdos av aprepitant administrerades Dag 5 under en 10-dagarsbehandling med 400 mg ketokonazol/dag, en stark hämmare av CYP3A4, ökade AUC för aprepitant ca 5 gånger och den genomsnittliga terminala halveringstiden för aprepitant ökade ca 3 gånger.

Rifampicin

När en 375 mg engångsdos av aprepitant administrerades Dag 9 under en 14-dagarsbehandling med 600 mg/dag rifampicin (en stark inducerare av CYP3A4), minskade AUC för aprepitant 91% och den genomsnittliga terminala halveringstiden minskade 68%.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetoder för män och kvinnor

Effekten av hormonella antikontceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av EMEND. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med EMEND och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av EMEND (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

Inga data från exponering under graviditet finns tillgängliga för aprepitant. Risken för reproduktionstoxikologiska effekter av aprepitant har inte fullt karakteriserats då exponeringsnivåer över de terapeutiska hos människa vid 125 mg/80 mg doser inte kunde uppnås i djurstudier. Dessa studier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlösning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). De potentiella

effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. EMEND ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Aprepitant utsöndras i mjölken hos digivande råttor. Det är inte känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med EMEND.

Fertilitet

Sannolikheten för att aprepitant ska påverka fertiliteten har inte fastställts eftersom exponeringsnivåer över de terapeutiska exponeringsnivåerna hos människa inte kunnat uppnås i djurstudier.

Fertilitetsstudier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller parningsförmåga, fertilitet, embryonal-/fosterutveckling eller spermieantal och spermierörlighet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

EMEND kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och trötthet kan förekomma efter administrering av EMEND (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för aprepitant utvärderades hos ca 6 500 vuxna i fler än 50 studier och 184 barn och ungdomar i två pivotala pediatrika kliniska studier.

De vanligaste biverkningarna rapporterades med en högre frekvens hos vuxna behandlade med aprepitant jämfört med standardterapi hos patienter som fick högemetogen cytostatikabehandling (HEC) var: hicka (4,6% mot 2,9%), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (2,8% mot 1,1%), dyspepsi (2,6% mot 2,0%), förstoppning (2,4% mot 2,0%), huvudvärk (2,0% mot 1,8%) och aptitnedsättning (2,0% mot 0,5%). Den vanligaste biverkning som rapporterades i högre frekvens hos patienter som behandlades med aprepitant jämfört med standardterapi, hos patienter som fick måttligt emetogen cytostatikabehandling MEC, var trötthet (1,4% mot 0,9%).

De vanligaste biverkningarna rapporterades med en högre frekvens hos pediatrika patienter som fick emetogen cytostatikabehandling och behandlades med aprepitant jämfört med kontrollbehandling var hicka (3,3% mot 0,0%) och flush (1,1% mot 0,0%).

Biverkningstabell

Följande biverkningar observerades i en sammantagen analys av HEC- och MEC-studier i en högre frekvens med aprepitant jämfört med standardterapi hos vuxna eller pediatrika patienter eller i studier efter godkännandet av läkemedlet. De angivna frekvenskategorierna i tabellen baseras på studier på vuxna. De observerade frekvenserna i den pediatrika populationen var desamma eller lägre såvida det inte anges i tabellen. Några mindre vanliga biverkningar hos den vuxna populationen sågs inte i de pediatrika studierna.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Systemorganklass | Biverkning | Frekvens |
|-------------------------------|---|---------------|
| Infektioner och infestationer | candidiasis, stafylokockinfektion | sällsynt |
| Blodet och lymfsystemet | febril neutropeni, anemi | mindre vanlig |
| Immunsystemet | överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaktiska reaktioner | inte känd |
| Metabolism and nutrition | aptitnedsättning | vanlig |
| | polydipsi | sällsynt |

| Systemorganklass | Biverkning | Frekvens |
|---|--|---------------|
| Psykiska störningar | ångest | mindre vanlig |
| | desorientering, euforisk sinnestämning, | sällsynt |
| Centrala och perifera nervsystemet | huvudvärk | vanlig |
| | yrsel, somnolens | mindre vanlig |
| | kognitiv störning, letargi, dysgeusi | sällsynt |
| Ögon | konjunktivit | sällsynt |
| Öron och balansorgan | tinnitus | sällsynt |
| Hjärtat | palpitationer | mindre vanlig |
| | bradykardi, hjärt-kärlsjukdom | sällsynt |
| Blodkärl | värmevallningar/flush | mindre vanlig |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | hicka | vanlig |
| | orofaryngeal smärta, nysningar, hosta, postnasalt dropp, halsirritation | sällsynt |
| Mag-tarmkanalen | förstoppning, dyspepsi | vanlig |
| | rapning, illamående [†] , kräkningar [†] , gastroesofagal refluxsjukdom, buksmärta, muntorrhet, flatulens | mindre vanlig |
| | perforerande duodenalsår, stomatit, bukspänning, hård avföring, neutropen kolit | sällsynt |
| Hud och subkutan vävnad | utslag, akne | mindre vanlig |
| | fotosensitivitetsreaktion, hyperhidros, seborré, hudförändring, kliande utslag, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys | sällsynt |
| | klåda, urtikaria | inte känd |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | muskelsvaghet, muskelspasmer | sällsynt |
| Njurar och urinvägar | dysuri | mindre vanlig |
| | pollakisuri | sällsynt |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | trötthet | vanlig |
| | asteni, sjukdomskänsla | mindre vanlig |
| | ödem, obehagskänsla i bröstet, gångstörning | sällsynt |
| Undersökningar | förhöjt ALAT | vanlig |
| | förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfat | mindre vanlig |
| | positivt test för röda blodkroppar i urinen, minskat natrium i blodet, viktminskning, minskat antal neutrofiler, glukosuri, ökad urinmängd | sällsynt |

[†]Illamående och kräkningar var effektparametrar under de 5 första dagarna efter cytostatikabehandling och rapporterades bara som biverkningar därefter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningsprofilen hos vuxna under upprepade behandlingscykler i HEC- och MEC-studier i upp till 6 ytterligare behandlingsomgångar med cytostatika motsvarade i allmänhet de som observerades i första behandlingscykeln.

I ytterligare en kontrollerad klinisk studie på 1 169 vuxna patienter som fick aprepitant och HEC var biverkningsprofilen i allmänhet lik den som setts i de andra HEC studierna med aprepitant.

Icke-CINV-studier

Ytterligare biverkningar har observerats hos vuxna patienter som behandlats med en 40 mg engångsdos aprepitant mot postoperativt illamående och kräkningar (PONV), med incidenser högre än för ondansetron: övre buksmärter, onormala tarmljud, förstoppning*, dysartri, dyspné, hypestesi, insomni, mios, illamående, sensorisk störning, magbesvär, sub-ileus*, nedsatt synskärpa, väsande andning.

*Rapporterades hos patienter som tog en högre dos aprepitant

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering ska EMEND sättas ut och symtomatisk terapi ges samt övervakning ske. Eftersom aprepitant verkar antiemetiskt, kan framkallning av kräkning med hjälp av läkemedel vara verkningslöst.

Aprepitant är inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, ATC-kod A04AD12.

Aprepitant är en selektiv antagonist med hög affinitet till humana substans P-neurokinin-1-(NK₁)-receptorer.

3-dagars behandling med aprepitant hos vuxna

I två randomiserade, dubbelblinda studier innefattande totalt 1094 vuxna patienter som fick cytostatikabehandling inkluderande cisplatin ≥ 70 mg/m², jämfördes aprepitant i kombination med ondansetron/dexametason behandling (se avsnitt 4.2) med standardterapi (placebo plus intravenöst ondansetron 32 mg intravenöst under Dag 1 samt oralt dexametason 20 mg under Dag 1 och 8 mg två gånger dagligen under Dag 2 till 4). Trots att dosen ondansetron 32 mg intravenöst användes i kliniska studier, är detta inte längre den rekommenderade dosen. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för vald 5-HT₃-receptorantagonist.

Effekten baserades på utvärderingen av följande sammansatta mått: fullständigt svar (definierat som ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) främst under behandlingscykel 1. Resultaten utvärderades för varje enskild studie och för de två studierna i kombination.

En sammanfattning av huvudresultaten från den kombinerade analysen visas i tabell 1.

Tabell 1

Procent av vuxna patienter, som fick högemetogen cytotstatikabehandling, med behandlingsvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas – Behandlingscykel 1.

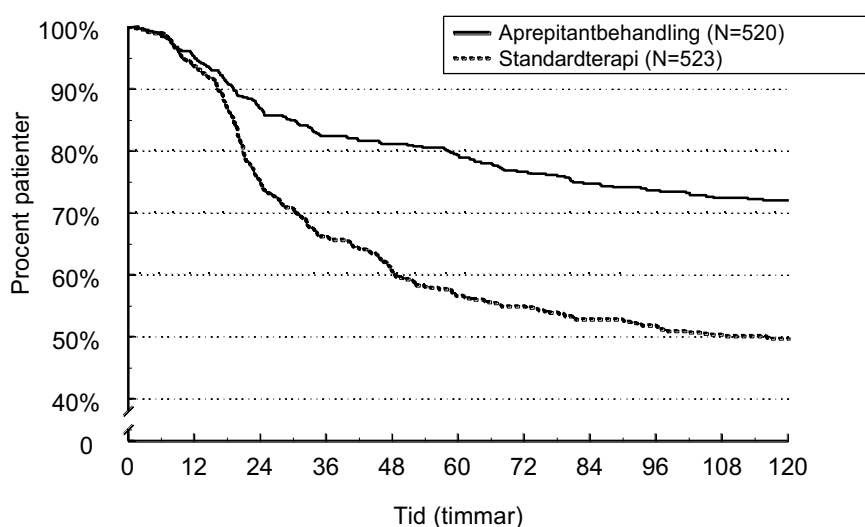
| SAMMANSATTA MÅTT | Aprepitantbehandling | Standardterapi | Skillnader* | |
|--|----------------------------|----------------------------|-------------|------------------------|
| | (N= 521) [†] % | (N= 524) [†] % | % | (95% Konfidenstervall) |
| Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 67,7 | 47,8 | 19,9 | (14,0; 25,8) |
| 0-24 timmar | 86,0 | 73,2 | 12,7 | (7,9; 17,6) |
| 25-120 timmar | 71,5 | 51,2 | 20,3 | (14,5; 26,1) |
| INDIVIDUELLA MÅTT | | | | |
| Ingen emesis (inga episoder av emesis oavsett användning av undsättande behandling) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 71,9 | 49,7 | 22,2 | (16,4; 28,0) |
| 0-24 timmar | 86,8 | 74,0 | 12,7 | (8,0; 17,5) |
| 25-120 timmar | 76,2 | 53,5 | 22,6 | (17,0; 28,2) |
| Inget signifikant illamående (maximalt VAS < 25 mm på en skala mellan 0-100 mm) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 72,1 | 64,9 | 7,2 | (1,6; 12,8) |
| 25-120 timmar | 74,0 | 66,9 | 7,1 | (1,5; 12,6) |

* Konfidenstervallen beräknades utan justering för kön och samtidig cytotstatikabehandling, vilka inkluderades i den primära analysen av oddskvoten och logistiska modeller.

[†] En patient med aprepitantbehandling hade data enbart från den akuta fasan och exkluderades från den totala analysen och analys av sen fas. En patient med standardterapi hade data enbart från den sena fasan och exkluderades från den totala analysen och analys av akut fas.

Den uppskattade tiden till första emesis i den kombinerade analysen skildras av Kaplan-Meier plotten i Figur 1.

Figur 1
Procent av vuxna patienter som fick högemetogen cytotstatikabehandling som var fria från emesis över tid – Behandlingscykel 1



Statistiskt signifikanta effektskillnader sågs även i var och en av de 2 individuella studierna. I samma 2 kliniska studier fortsatte 851 vuxna patienter in i den förlängda behandlingscykeln i upp till 5 behandlingscykler med cytotstatikabehandling. Effekten av aprepitantbehandlingen upprätthölls uppenbarligen under alla behandlingscykler.

I en randomiserad, dubbel-blind studie med totalt 866 vuxna patienter (864 kvinnor, 2 män) som fick cytostatikabehandling inkluderande cyklofosamid 750 – 1 500 mg/m²; eller cyklofosamid 500-1500 mg/m² och doxorubicin (≤ 60 mg/m²) eller epirubicin (≤ 100 mg/m²), jämfördes aprepitant i kombination med en ondansetron/dexametason behandling (se avsnitt 4.2) med standardterapi (placebo plus ondansetron 8 mg oralt (två gånger Dag 1 och var 12:e timme Dag 2 och 3) plus dexametason 20 mg oralt Dag 1).

Effekten baserades på bedömning av det sammansatta måttet: fullständigt svar (definierat som ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) i första hand under behandlingscykel 1.

En sammanfattning av de huvudsakliga studieresultaten visas i tabell 2:

Tabell 2
Procentandel vuxna patienter med behandlings svar uppdelat i behandlingsgrupp och fas
Behandlingscykel 1
Måttligt emetogen cytostatikabehandling

| SAMMANSATTA MÅTT | Aprepitant- behandling (N= 433) | Standard- terapi (N= 424) | Skillnader* | |
|--|---------------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------------------------|
| | % | % | % | (95% konfi- densintervall) |
| Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 50,8 | 42,5 | 8,3 | (1,6; 15,0) |
| 0-24 timmar | 75,7 | 69,0 | 6,7 | (0,7; 12,7) |
| 25-120 timmar | 55,4 | 49,1 | 6,3 | (-0,4; 13,0) |
| INDIVIDUELLA MÅTT | | | | |
| Ingen emesis (inga episoder av emesis oavsett användning av undsättande behandling) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 75,7 | 58,7 | 17,0 | (10,8; 23,2) |
| 0-24 timmar | 87,5 | 77,3 | 10,2 | (5,1; 15,3) |
| 25-120 timmar | 80,8 | 69,1 | 11,7 | (5,9; 17,5) |
| Inget signifikant illamående (maximalt VAS < 25 mm på en skala 0-100 mm) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 60,9 | 55,7 | 5,3 | (-1,3; 11,9) |
| 0-24 timmar | 79,5 | 78,3 | 1,3 | (-4,2; 6,8) |
| 25-120 timmar | 65,3 | 61,5 | 3,9 | (-2,6; 10,3) |

* Konfidensintervallen beräknades utan justering för ålderskategori (< 55 år, ≥ 55 år) och prövargrupp, vilka inkluderades i den primära analysen av oddskvoten och logistiska modeller.

† En patient med aprepitantbehandling hade data enbart från akut fas och exkluderades från den totala analysen och analys av sen fas.

I samma kliniska studie, fortsatte 744 vuxna patienter i en förlängningsdel med flera ytterligare behandlingscykler med cytostatikabehandling. Effekten av aprepitantbehandlingen upprätthölls under alla behandlingscykler.

I en andra klinisk multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallellgruppsstudie jämfördes aprepitantbehandlingen med standardterapi hos 848 vuxna patienter (652 kvinnor, 196 män) som fick en cytostatikabehandling med intravenös dos av oxaliplatin, karboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotekan, daunorubicin, doxorubicin; cyclofosamid intravenöst (<1500 mg/m²) eller cytarabin intravenöst (>1 g/m²). Patienter som fick aprepitantbehandlingen fick cytostatikabehandling mot ett antal olika tumörer, däribland 52% bröstcancer, 21% gastrointestinala cancerformer inklusive kolorektal cancer, 13% lungcancer och 6% gynekologiska cancerformer. Aprepitantbehandlingen i kombination med ondansetron/dexametasonbehandling (se avsnitt 4.2) jämfördes med standardterapi (placebo i kombination med ondansetron 8 mg oralt (två gånger Dag 1, och var tolfte timme Dag 2 och 3) plus dexametason 20 mg oralt Dag 1).

Effekt baserades på utvärderingen av följande primära och viktiga sekundära effektmått: Ingen emesis under den generella perioden (0 till 120 timmar efter cytostatikabehandling), utvärdering av säkerhet och tolerabilitet vid aprepitantbehandlingen mot illamående och kräkningar inducerade av cytostatikabehandling (CINV) och fullständigt behandlingssvar (definierat som avsaknad av emesis och ingen användning av undsättande behandling) under den generella perioden (0 till 120 timmar efter cytostatikabehandling). Därutöver utvärderades inget signifikant illamående under den generella perioden (0 till 120 timmar efter cytostatikabehandling) som ett explorativt effektmått, och under akut respektive fördröjd fas som post-hoc-analys.

En sammanfattning av huvudresultaten visas i tabell 3.

Tabell 3

Procentandel vuxna patienter med behandlingssvar
uppdelat i behandlingsgrupp och fas i studie 2 – Behandlingscykel 1
Måttlig emetogen cytostatikabehandling

| | Aprepitant- behandling (N= 425) % | Standard- terapi (N= 406) % | Skilnader* % | (95% KI) |
|--|--|--------------------------------------|-----------------|--------------|
| Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 68,7 | 56,3 | 12,4 | (5,9; 18,9) |
| 0-24 timmar | 89,2 | 80,3 | 8,9 | (4,0; 13,8) |
| 25-120 timmar | 70,8 | 60,9 | 9,9 | (3,5; 16,3) |
| Ingen emesis (ingen emesis oavsett användning av undsättande behandling) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 76,2 | 62,1 | 14,1 | (7,9; 20,3) |
| 0-24 timmar | 92,0 | 83,7 | 8,3 | (3,9; 12,7) |
| 25-120 timmar | 77,9 | 66,8 | 11,1 | (5,1; 17,1) |
| Inget signifikant illamående (maximalt VAS <25 mm på en skala 0-100 mm) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 73,6 | 66,4 | 7,2 | (1,0; 13,4) |
| 0-24 timmar | 90,9 | 86,3 | 4,6 | (0,2; 9,0) |
| 25-120 timmar | 74,9 | 69,5 | 5,4 | (-0,7; 11,5) |

*Konfidensintervallen beräknades utan justering för kön och område, vilka inkluderades i den primära analysen med logistiska modeller.

Nyttan av kombinationsbehandling med aprepitant den totala studiepopulationen berodde huvudsakligen på resultat hos patienter med otillräcklig kontroll med standardbehandlingen såsom hos kvinnor, även om resultaten var numeriskt överlägsna standardterapi oberoende av ålder, tumörtyp eller kön. Fullständigt svar på aprepitantbehandlingen och standardbehandlingen nåddes hos 209 av 324 (65%) respektive 161 av 320 (50%) hos kvinnor och 83 av 101 (82%) respektive 68 av 87 (78%) hos män.

Pediatrik population

I en randomiserad, dubbel-blind, kontrollerad klinisk studie med aktiv jämförelse som inkluderade 302 barn och ungdomar (i åldern 6 månader till 17 år) som fick måttlig eller högemetogen cytostatika, jämfördes aprepitantregimen mot en kontrollregim för profylax mot CINV. Effekten av aprepitantregimen utvärderades efter en enstaka behandlingscykel (behandlingscykel 1). Patienter hade möjlighet att erhålla öppen aprepitantbehandling i efterföljande cykler (frivillig behandlingscykel 2-6), emellertid utvärderades inte effekten i dessa frivilliga cykler. Aprepitantregimen för ungdomar i åldern 12 till och med 17 års ålder (n=47) bestod av EMEND kapslar 125 mg oralt på Dag 1 och 80 mg/dag på Dag 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. Aprepitantregimen för barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år (n=105) bestod av EMEND pulver till oral suspension 3,0 mg/kg (upp till 125 mg) oralt på Dag 1 och 2,0 mg/kg (upp till 80 mg)

oralt på Dag 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. Kontrollregimen hos ungdomar i åldern 12 år till och med 17 år (n=48) och barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år (n=102) bestod av placebo för aprepitant på Dag 1, 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. EMEND eller placebo samt ondansetron gavs 1 timme respektive 30 minuter före påbörjande av cytostatikabehandling. Dexametason givet intravenöst var efter beslut av läkaren tillåtet som del av den antiemetiska behandlingen hos pediatrika patienter i båda åldersgrupperna. En dosreduktion (50%) av dexametason krävdes för pediatrika patienter som fick aprepitant. Ingen dosreduktion krävdes för pediatrika patienter som fick kontrollregimen. Bland de pediatrika patienterna använde 29% i aprepitantregimen och 28% i kontrollregimen dexametason som del av behandlingen i behandlingscykel 1.

Den antiemetiska aktiviteten för EMEND utvärderades under en 5-dagarsperiod (120 timmar) efter initiering av cytostatikabehandling på Dag 1. Det primära effektmåttet var fullständigt svar i den fördröjda fasen (25 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika) i cykel 1. En sammanfattning av huvudresultaten från studien visas i tabell 4.

Tabell 4

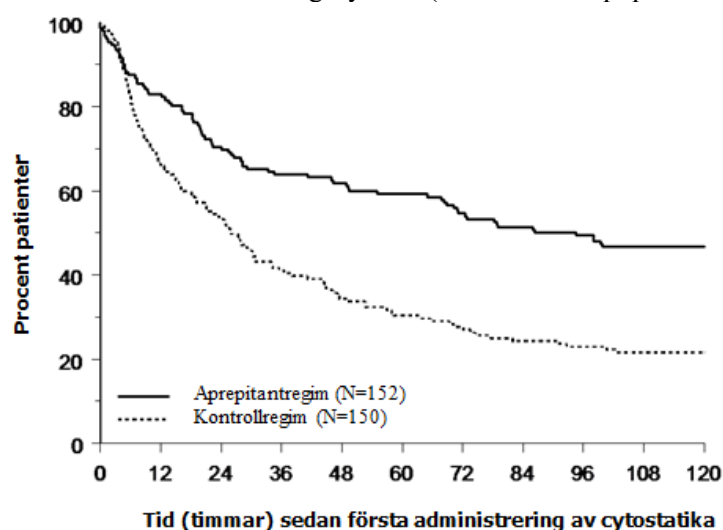
Antal (%) pediatrika patienter med fullständigt behandlingssvar och ingen emesis uppdelat efter behandlingsgrupp och fas – Behandlingscykel 1 (Intent to treat population)

| | Aprepitantregim n/m (%) | Kontrollregim n/m (%) |
|--|-----------------------------|--------------------------|
| PRIMÄRT EFEKTMÅTT | | |
| Fullständigt svar* – fördröjd fas | 77/152 (50,7) [†] | 39/150 (26,0) |
| ANDRA FÖRUTBESTÄMDA EFFEKTMÅTT | | |
| Fullständigt svar* – akut fas | 101/152 (66,4) [‡] | 78/150 (52,0) |
| Fullständigt svar* – generell fas | 61/152 (40,1) [†] | 30/150 (20,0) |
| Ingen emesis [§] – generell fas | 71/152 (46,7) [†] | 32/150 (21,3) |
| *Fullständigt svar = Ingen emesis eller kväljningar eller ulkningar och ingen användning av undsättande läkemedel. [†] p <0,01 jämfört med kontrollregim. [‡] p <0,05 jämfört med kontrollregim. [§] Ingen emesis = Ingen emesis eller kväljning eller ulkning. n/m = Antal patienter med önskat svar/antal patienter inkluderade vid tidpunkt. Akut fas: 0 till 24 timmar efter påbörjande av cytostatika. Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika. Generell fas: 0 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika. | | |

Den uppskattade tiden till första emesis efter påbörjande av cytostatikabehandling var längre vid aprepitantregimen (uppskattad mediantid till första emesis var 94,5 timmar) jämfört med kontrollregimen (uppskattad mediantid till första emesis var 26,0 timmar) vilket visas i Kaplan-Meierkurvorna i figur 2.

Figur 2

Tid till första episod av emesis från start av administrering av cytostatika - pediatrika patienter i den generella fasen – Behandlingscykel 1 (Intent to treat population)



En effektanalys av subpopulationer i behandlingscykel 1 visade, oavsett åldersgrupp, kön, användning av dexametason som antiemetikaprofylax och cytostatikas emetogenicitet, att aprepitantregimen gav bättre kontroll avseende effektmåttet fullständigt svar än kontrollregimen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aprepitant uppvisar icke-linjär farmakokinetik. Både clearance och absolut biotillgänglighet minskar med ökad dos.

Absorption

Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten av aprepitant är 67% för 80 mg kapseln och 59% för 125 mg kapseln. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) inträffade efter ca 4 timmar (t_{max}).

Oral administrering av kapseln tillsammans med en ca 800 kcal standardfrukost resulterade i en ökning av AUC för aprepitant med upp till 40%. Denna ökning ansågs inte vara kliniskt betydelsefull.

Farmakokinetiken för aprepitant är icke-linjär i det terapeutiska intervallet. Hos friska, unga vuxna var ökningarna av $AUC_{0-\infty}$ 26% större än dosproportionellt mellan engångsdoser av 80 mg och 125 mg administrerade efter födointag.

Efter oral administrering av en 125 mg engångsdos av EMEND Dag 1 och 80 mg dagligen Dag 2 och 3, var AUC_{0-24hr} (medelvärde \pm SD) $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ respektive $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ Dag 1 och 3. C_{max} var $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$ och $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$ Dag 1 respektive Dag 3.

Distribution

Aprepitant binds i hög grad till plasmaproteiner, i genomsnitt 97%. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state ($V_{d,ss}$) är ca 66 liter hos människa.

Metabolism

Aprepitant genomgår omfattande metabolism. Hos friska unga vuxna står aprepitant för ca 19% av radioaktiviteten i plasma under 72 timmar efter intravenös administrering av en 100 mg engångsdos av [^{14}C]-fosaprepitant, en prodrug av aprepitant. Detta indikerar en påtaglig närvaro av metaboliter i plasman. Tolv metaboliter av aprepitant har identifierats i plasma hos människa. Metabolismen av aprepitant sker till stor del via oxidation av morfolinringen och dess sidokedjor, och de resulterande metaboliterna är enbart svagt aktiva. *In vitro* studier på levermikrosomer från människa indikerar att aprepitant metaboliseras primärt av CYP3A4 och potentiellt med ett mindre bidrag av CYP1A2 och CYP2C19.

Eliminering

Aprepitant utsöndras inte oförändrad i urinen. Metaboliterna utsöndras i urinen och via gallvägarna i faeces. Efter en intravenöst administrerad 100 mg engångsdos av [¹⁴C]-fosaprepitant, en prodrug av aprepitant, till friska frivilliga återfanns 57% av radioaktiviteten i urinen och 45% i faeces.

Aprepitants plasmaclearance är dosberoende, minskar med ökad dos och varierar mellan ca 60 till 72 ml/min i det terapeutiska doseringsintervallet. Den terminala halveringstiden varierade mellan ca 9 och 13 timmar.

Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

Äldre: Efter oral administrering av en 125 mg engångsdos aprepitant Dag 1 och 80 mg dagligen Dag 2 till 5 var AUC_{0-24hr} för aprepitant 21% högre Dag 1 och 36% högre Dag 5 hos äldre (≥ 65 år) jämfört med yngre vuxna. C_{max} var 10% högre Dag 1 och 24% högre Dag 5 hos äldre jämfört med yngre vuxna. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt betydelsefulla. Ingen dosjustering av EMEND är nödvändig för äldre patienter.

Kön: Efter oral administrering av en 125 mg engångsdos aprepitant, är C_{max} för aprepitant 16% högre för kvinnor jämfört med män. Aprepitants halveringstid är 25% lägre för kvinnor jämfört med män och t_{max} inträffar vid ungefär samma tidpunkt. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt betydelsefulla. Ingen dosjustering av EMEND är nödvändig baserat på kön.

Nedsatt leverfunktion: Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala klass A) påverkar inte farmakokinetiken för aprepitant i en klinisk relevant grad. Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Baserat på tillgängliga data kan inte slutsatser dras rörande påverkan av måttligt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för aprepitant (Child-Pugh klass B). Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data från patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Nedsatt njurfunktion: En 240 mg engångsdos av EMEND administrerades till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min) och till patienter med njursjukdom i slutskedet (ESRD) som behöver hemodialys.

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion minskade AUC_{0-∞} för totalt aprepitant (obundet och proteinbundet) med 21% och C_{max} minskade med 32% jämfört med friska frivilliga. Hos patienter med ESRD som genomgick hemodialys minskade AUC_{0-∞} för totalt aprepitant med 42% och C_{max} minskade med 32%. På grund av små minskningar i proteinbindningsgraden av aprepitant hos patienter med njursjukdom, påverkades AUC av det farmakologiskt aktiva obundna läkemedlet inte signifikant jämfört med friska frivilliga. Hemodialys utförd 4 eller 48 timmar efter dosering hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för aprepitant; mindre än 0,2% av dosen återfanns i dialysatet.

Dosjustering av EMEND är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter med ESRD som genomgår hemodialys.

Pediatrisk population: Som del av en 3-dagarsregim gav dosering med aprepitant kapslar (125/80/80 mg) hos ungdomar (i åldern 12 till och med 17 år) AUC_{0-24hr} över 17 µg•h/ml på Dag 1 med koncentrationer (C_{min}) vid slutet av Dag 2 och 3 över 0,4 µg/ml hos en majoritet av patienter. Medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var ungefär 1,3 µg/ml på Dag 1 och inträffade efter ungefär 4 timmar. Som del av en 3-dagarsregim gav dosering med aprepitant pulver till oral suspension (3/2/2 mg/kg) hos patienter i åldern 6 månader till yngre än 12 år AUC_{0-24hr} över 17 µg•h/ml på Dag 1 med koncentrationer (C_{min}) vid slutet av Dag 2 och 3 över 0,1 µg/ml hos en majoritet av patienter. Medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var ungefär 1,2 µg/ml på Dag 1 och inträffade efter 5 till 7 timmar.

En populationsfarmakokinetisk analys av aprepitant hos pediatrika patienter (i åldern 6 månader till och med 17 år) tyder på att kön och etnisk tillhörighet inte har någon klinisk betydelse på farmakokinetiken för aprepitant.

Förhållande mellan koncentration och effekt

Med hjälp av användning av en högspecifik NK₁-receptor markör, har positronemissionstomografi (PET)-studier med friska unga män visat att aprepitant penetrerar hjärnan och upptar NK₁-receptorer på ett dos- och plasma-koncentrationsberoende sätt. De plasmakoncentrationer av aprepitant som uppnåddes med 3-dagarsbehandlingen med EMEND hos vuxna förutspås uppta mer än 95% av hjärnans NK₁-receptorer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Det bör dock noteras att systemexponeringen hos gnagare var densamma eller till och med lägre än terapeutisk exponering hos människa vid 125 mg/80 mg doser. Dessutom, även om inga biverkningar observerades i reproduktionsstudierna vid humana exponeringsnivåer, var exponeringarna i djur inte tillräckliga för att göra en adekvat riskbedömning hos människa.

I en toxicitetsstudie med unga råttor som behandlats från postnatal dag 10 till dag 63, ledde aprepitant från 250 mg/kg b.i.d till en tidigare vaginalöppning hos honor och från 10 mg/kg b.i.d till en fördröjd preputial separation hos hanar. Det fanns inga marginaler till kliniskt relevant exponering. Det fanns inga behandlingsrelaterade effekter på parning, fertilitet eller embryonal/fetal överlevnad och inga patologiska förändringar i de reproduktiva organen. I en toxicitetsstudie med unga hundar som behandlats från postnatal dag 14 till dag 42, sågs från 4 mg/kg/dag en minskad testikelvikt och storlek på Leydig-celler hos hanar från 6 mg/kg/dag och ökad livmodervikt, hypertrofi av uterus och cervix samt ödem i vaginalvävnad hos hondjur från 4 mg/kg/dag. Det fanns inga marginaler till kliniskt relevant exponering för aprepitant. Vid korttidsbehandling i enlighet med rekommenderad dosregim anses det osannolikt att dessa fynd är kliniskt relevanta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Sackaros

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Hydroxypropylcellulosa (E463)

Natriumlaurilsulfat.

Kapsel hölje (125 mg)

Gelatin

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Kapsel hölje (80 mg)

Gelatin

Titandioxid (E171)

Tryckbläck

Shellack

Kaliumhydroxid

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Olika förpackningsstorlekar inkluderande förpackningar med olika styrkor är tillgängliga.

Aluminiumblister innehållande en 80 mg kapsel.

Aluminiumblister innehållande två 80 mg kapslar.

5 aluminiumblister som vardera innehåller en 80 mg kapsel.

Aluminiumblister som innehåller en 125 mg kapsel.

5 aluminiumblister som vardera innehåller en 125 mg kapsel.

Aluminiumblister innehållande en 125 mg kapsel och två 80 mg kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/262/001

EU/1/03/262/002

EU/1/03/262/003

EU/1/03/262/004

EU/1/03/262/005

EU/1/03/262/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 november 2003

Datum för den senaste förnyelsen: 22 september 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EMEND 125 mg pulver till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse innehåller 125 mg aprepitant. Efter beredning innehåller 1 ml oral suspension 25 mg aprepitant.

Hjälpämne med känd effekt

En dospåse innehåller ungefär 125 mg sackaros och 468,7 mg laktos (vattenfritt).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension.

Rosa till ljusrosa pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot illamående och kräkningar vid högemetogen och måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos barn, småbarn och spädbarn i åldern 6 månader till yngre än 12 år.

EMEND pulver till oral suspension ges som del av kombinationsbehandling (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Endast hälso- och sjukvårdspersonal ska bereda och mäta upp dosen av den orala suspensionen.

Dosering

Pediatrisk population

Spädbarn, småbarn och barn (i åldern 6 månader till yngre än 12 år, kroppsvikt minst 6 kg)

EMEND ges i 3 dagar som del av en behandling inkluderande en 5-HT₃-antagonist. Den rekommenderade dosen av EMEND pulver till oral suspension baseras på kroppsvikt, se tabellen nedan. EMEND ges oralt en timme före påbörjande av cytostatikabehandling Dag 1, 2 och 3. Om cytostatika inte ges Dag 2 och 3 ska EMEND ges på morgonen. Se produktresumén (SmPC) för den valda 5-HT₃-antagonisten avseende lämplig doseringsinformation. Om en kortikosteroid, såsom dexametason, ges samtidigt med EMEND ska dosen av kortikosteroiden ges i 50% av den vanliga dosen (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Rekommenderad dos av EMEND oral suspension hos pediatrika patienter i åldern 6 månader till yngre än 12 år

| | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
|-----------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| EMEND oral suspension | 3 mg/kg oralt Maximal dos 125 mg | 2 mg/kg oralt Maximal dos 80 mg | 2 mg/kg oralt Maximal dos 80 mg |
| 25 mg/ml | | | |

Effekten för 125 mg pulver till oral suspension har inte fastställts hos barn i åldern 12 år och äldre. För ungdomar i åldern 12-17 år finns EMEND kapslar som innehåller 80 mg eller 125 mg aprepitant.

Säkerhet och effekt för EMEND pulver till oral suspension har inte fastställts hos spädbarn yngre än 6 månader eller med en kroppsvikt mindre än 6 kg. Inga data finns tillgängliga.

Allmänt

Effektdata för kombination med andra kortikosteroider och 5-HT₃-antagonister är begränsade. För ytterligare information om administrering av EMEND tillsammans med kortikosteroider, se avsnitt 4.5. För 5-HT₃-antagonister som administreras samtidigt hänvisas till SmPC för dessa läkemedel.

Särskilda patientgrupper

Kön

Dosjustering är inte nödvändig baserat på kön (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter med njursjukdom i slutskedet och som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Kliniska data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade och data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Aprepitant ska användas med försiktighet hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

Den orala suspensionen kan intas med eller utan mat.

För detaljer rörande beredning och administrering av suspensionen, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med pimoqid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med måttlig till gravt nedsatt leverfunktion

Data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade och data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. EMEND ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

CYP3A4-interaktioner

EMEND ska användas med försiktighet till patienter som samtidigt använder oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt

fönster, t ex ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloidderivat, fentanyl och kinidin (se avsnitt 4.5). Dessutom bör samtidig administrering av irinotekan inledas med särskild försiktighet då kombinationen kan resultera i en ökad toxicitet.

Samtidig användning av warfarin (ett CYP2C9-substrat)

För patienter som står på kronisk warfarinbehandling ska International Normalised Ratio (INR) övervakas noggrant under behandling med EMEND och i 14 dagar efter varje 3-dagarsbehandling med EMEND (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av hormonella antikonceptionsmedel

Effekten av hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av EMEND. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas under behandling med EMEND och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av EMEND (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

EMEND pulver till oral suspension innehåller sackaros och laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, fruktosintolerans, glukos-galaktos malabsorption, total laktasbrist eller sukras-isomaltasbrist.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aprepitant (125 mg/80 mg) är ett substrat, en måttlig hämmare och en inducerare av CYP3A4. Aprepitant är även en CYP2C9-inducerare. Under behandling med EMEND hämmas CYP3A4. Efter avslutad behandling ger EMEND en övergående lätt induktion av CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering. Aprepitant interagerar troligtvis inte med transportproteinet P-glykoprotein, vilket visats genom att aprepitant inte interagerar med digoxin.

Effekten av aprepitant på farmakokinetiken hos andra aktiva substanser

CYP3A4-hämning

Som en måttlig CYP3A4-hämmare kan aprepitant (125 mg/80 mg) öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade aktiva substanser som metaboliseras via CYP3A4. Den totala exponeringen för oralt administrerade CYP3A4-substrat kan öka upp till 3-faldigt under en 3-dagars behandling med EMEND. Effekten av aprepitant på plasmakoncentrationen av intravenöst administrerade CYP3A4-substrat förväntas vara mindre. EMEND ska inte användas samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt 4.3). Aprepitants hämning av CYP3A4 kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa aktiva substanser, vilket kan orsaka allvarliga eller livshotande reaktioner. Försiktighet bör iaktas under samtidig administrering av EMEND och oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt fönster, t ex ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl och kinidin (se avsnitt 4.4).

Kortikosteroider

Dexametason: Vid samtidig administrering med EMEND 125 mg/80 mg regim bör den vanliga orala dosen av dexametason minskas med ungefär 50%. I kliniska studier vid illamående och kräkningar inducerade av cytostatikabehandling (CINV) valdes dosen dexametason med hänsyn till läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.2).

När EMEND gavs i en behandling om 125 mg tillsammans med oralt administrerat dexametason 20 mg Dag 1, och när EMEND, 80 mg/dag, gavs tillsammans med oralt administrerat dexametason 8 mg Dag 2 till 5, ökade AUC för dexametason, ett CYP3A4-substrat, 2,2 gånger Dag 1 och 5.

Metylprednisolon: Vid samtidig administrering med EMEND 125 mg/80 mg regim bör den vanliga intravenösa dosen av metylprednisolon minskas med ca 25% , och den vanliga orala dosen med ca 50%. När EMEND gavs i en behandling om 125 mg Dag 1 och 80 mg per dag Dagarna 2 och 3,

ökade AUC för metylprednisolon, ett CYP3A4-substrat, 1,3 gånger Dag 1 och 2,5 gånger Dag 3 när 125 mg metylprednisolon samtidigt administrerades intravenöst Dag 1 och 40 mg oralt Dag 2 och 3.

Under pågående behandling med metylprednisolon kan AUC för metylprednisolon, på grund av den inducerande effekten av aprepitant på CYP3A4, minska vid senare tidpunkter inom 2 veckor efter påbörjad dosering med EMEND. Denna effekt kan förväntas vara mer uttalad för oralt administrerat metylprednisolon.

Cytostatika

I farmakokinetiska studier, där EMEND gavs i en regim om 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3 påverkades inte farmakokinetiken för docetaxel som administrerades intravenöst Dag 1 och inte heller vinorelbin som gavs intravenöst Dag 1 eller Dag 8. Eftersom effekten av EMEND i högre grad påverkar farmakokinetiken för oralt givna CYP3A4-substrat än för intravenöst administrerade CYP3A4-substrat kan interaktion med följande oralt administrerade cytostatika, som huvudsakligen eller delvis metaboliseras av CYP3A4, (såsom etoposid, vinorelbin) inte uteslutas. Försiktighet bör iaktas och ytterligare övervakning kan vara lämpligt för patienter som får läkemedel vilka huvudsakligen eller delvis metaboliseras av CYP3A4 (se avsnitt 4.4). Efter marknadsföring har fall av neurotoxicitet, en möjlig biverkning av ifosfamid, rapporterats efter samtidig administrering av aprepitant och ifosfamid.

Immunosuppressiva läkemedel

Vid 3-dagars behandling mot CINV förväntas en övergående måttligt ökad exponering av immunosuppressiva läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (t ex ciklosporin, takrolimus, everolimus och sirolimus), med en efterföljande lätt minskad exponering. Med anledning av den korta behandlingstiden och de tidsberoende begränsade förändringarna vad gäller exponering, rekommenderas inte dosreduktion av immunosuppressiva läkemedel under samtidig 3-dagars behandling med EMEND.

Midazolam

Den potentiella effekten av ökade plasmakoncentrationer av midazolam eller andra bensodiazepiner metaboliserade via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) bör övervägas vid samtidig administrering av dessa läkemedel och EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND ökade AUC för midazolam (ett känsligt CYP3A4-substrat), 2,3 gånger Dag 1 och 3,3 gånger Dag 5 när en oral engångsdos av 2 mg midazolam administrerades samtidigt Dag 1 och Dag 5 under en behandling med EMEND 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag under Dag 2 till 5.

I en annan studie med intravenös administrering av midazolam, gavs EMEND 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag under Dag 2 och 3. Midazolam 2 mg gavs intravenöst före administreringen av 3-dagarsbehandlingen med EMEND och Dag 4, 8 och 15. EMEND ökade AUC för midazolam med 25% Dag 4 och minskade AUC för midazolam med 19% Dag 8, och 4% Dag 15. Dessa effekter betraktades inte som kliniskt betydelsefulla.

I en tredje studie med intravenös och oral administrering av midazolam, gavs 125 mg EMEND Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3, samtidigt gavs 32 mg ondansetron Dag 1 samt 12 mg dexametason Dag 1 och 8 mg dagarna 2-4. Denna kombination (dvs EMEND, ondansetron och dexametason) minskade AUC för oralt givet midazolam med 16% Dag 6, 9% Dag 8, 7% Dag 15 och 17% Dag 22. Dessa effekter bedömdes inte vara kliniskt betydelsefulla.

Ytterligare en studie med intravenös administrering av midazolam och EMEND har avslutats. 2 mg intravenöst midazolam gavs 1 timme efter oral administrering av en engångsdos av EMEND 125 mg. Plasma AUC för midazolam ökade 1,5 gånger. Denna effekt bedömdes inte vara kliniskt betydelsefull.

Induktion

Som en lätt inducerare av CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering kan aprepitant under två veckor efter inledning och behandling minska plasmakoncentrationerna av substrat som elimineras med hjälp av dessa system. Induktionen kan bli tydlig först efter att en 3-dagarsbehandling med EMEND

avslutats. För CYP2C9- och CYP3A4-substrat är induktionen övergående med en maximal effekt 3-5 dagar efter en avslutad 3-dagarsbehandling med EMEND. Effekten kvarstår under några dagar, avtar därefter långsamt och saknar klinisk betydelse två veckor efter avslutad behandling med EMEND. Lätt induktion av glukuronidering ses även då 80 mg aprepitant ges oralt i 7 dygn. Uppgifter beträffande effekter på CYP2C8 och CYP2C19 saknas. För warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin och andra aktiva läkemedelssubstanser som man vet metaboliseras av CYP2C9 bör försiktighet iakttas vid administrering under denna tidsperiod.

Warfarin

För patienter som står på kronisk warfarin-behandling ska protrombintiden (INR) övervakas noggrant under behandling med EMEND och i två veckor efter varje 3-dagarsbehandling med EMEND vid illamående och kräkningar inducerade av cytostatikabehandling (se avsnitt 4.4). När en engångsdos om 125 mg EMEND administrerades Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3 till friska frivilliga som var stabilt inställda på kronisk warfarinbehandling, sågs ingen effekt av EMEND på plasma-AUC av R(+) eller S(-) warfarin uppmätt Dag 3. Det förekom dock en minskning med 34% av dalvärdeskoncentrationen S(-) warfarin (ett CYP2C9-substrat) vilken åtföljdes av en minskning med 14% av INR 5 dagar efter avslutad behandling.

Tolbutamid

När EMEND gavs som 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3, minskade AUC för tolbutamid (ett CYP2C9-substrat) med 23% Dag 4, 28% Dag 8 och 15% Dag 15. Detta då en engångsdos av tolbutamid 500 mg administrerades oralt före 3-dagarsbehandlingen med EMEND och Dag 4, 8 och 15.

Hormonella antikonceptionsmedel

Effekten av hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av EMEND. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med EMEND och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av EMEND.

I en klinisk studie gavs en engångsdos oralt antikonceptionsmedel innehållande etinylestradiol och noretindron under dagarna 1 till 21, tillsammans med EMEND, 125 mg Dag 8 och 80 mg/dag Dagarna 9 och 10. Dessutom gavs ondansetron 32 mg intravenöst Dag 8 och oralt dexametason 12 mg Dag 8 och 8 mg/dag Dagarna 9, 10 och 11. Under dagarna 9 till 21 i denna studie, minskade dalvärdeskoncentrationerna av etinylestradiol med så mycket som 64% och dalvärdeskoncentrationerna av noretindron med så mycket som 60%.

5-HT₃-antagonister

I kliniska interaktionsstudier hade aprepitant ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (den aktiva metaboliten av dolasetron).

Andra läkemedels effekt på farmakokinetiken för aprepitant

Samtidig administrering av EMEND och aktiva substanser som hämmar CYP3A4-aktivitet (t ex ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och proteashämmare) bör inledas försiktigt då kombinationen förväntas resultera i flerfaldigt ökade plasmakoncentrationer av aprepitant (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av EMEND och aktiva substanser som kraftigt inducerar CYP3A4-aktivitet (t ex rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital), bör undvikas då kombinationen resulterar i minskade plasmakoncentrationer av aprepitant, vilket kan resultera i en minskad effekt av EMEND. Samtidig administrering av EMEND och växtbaserade läkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) rekommenderas inte.

Ketokonazol

När en 125 mg engångsdos av aprepitant administrerades Dag 5 under en 10-dagarsbehandling med 400 mg ketokonazol/dag, en stark hämmare av CYP3A4, ökade AUC för aprepitant ca 5 gånger och den genomsnittliga terminala halveringstiden för aprepitant ökade ca 3 gånger.

Rifampicin

När en 375 mg engångsdos av aprepitant administrerades Dag 9 under en 14-dagarsbehandling med 600 mg/dag rifampicin, en stark inducerare av CYP3A4, minskade AUC för aprepitant 91% och den genomsnittliga terminala halveringstiden minskade 68%.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetoder för män och kvinnor

Effekten av hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av EMEND. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med EMEND och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av EMEND (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Graviditet

Inga data från exponering under graviditet finns tillgängliga för aprepitant. Risken för reproduktionstoxikologiska effekter av aprepitant har inte fullt karakteriserats då exponeringsnivåer över de terapeutiska hos människa vid 125 mg/80 mg doser inte kunde uppnås i djurstudier. Dessa studier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okända. EMEND ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Aprepitant utsöndras i mjölken hos digivande råttor. Det är inte känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med EMEND.

Fertilitet

Sannolikheten för att aprepitant ska påverka fertiliteten har inte fastställts eftersom exponeringsnivåer över de terapeutiska exponeringsnivåerna hos människa inte kunnat uppnås i djurstudier. Fertilitetsstudier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller parningsförmåga, fertilitet, embryonal-/fosterutveckling eller spermieantal och spermierörlighet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

EMEND kan ha mindre effekt på förmågan att cykla och använda maskiner. Yrsel och trötthet kan förekomma efter administrering av EMEND (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för aprepitant utvärderades hos ca 6 500 vuxna i fler än 50 studier och 184 barn och ungdomar i 2 pivotala pediatrika kliniska studier.

De vanligaste biverkningarna rapporterade med en högre frekvens hos vuxna behandlade med aprepitant jämfört med standardterapi hos patienter som fick högemetogen cytostatikabehandling (HEC) var: hicka (4,6% mot 2,9%), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (2,8% mot 1,1%), dyspepsi (2,6% mot 2,0%), förstoppning (2,4% mot 2,0%), huvudvärk (2,0% mot 1,8%) och aptitnedsättning (2,0% mot 0,5%). Den vanligaste biverkning som rapporterades i högre frekvens hos patienter som behandlades med aprepitant jämfört med standardterapi, hos patienter som fick måttligt emetogen cytostatikabehandling (MEC) var trötthet (1,4% mot 0,9%).

De vanligaste biverkningarna rapporterade med en högre frekvens hos pediatrika patienter som fick emetogen cytostatikabehandling och behandlades med aprepitant jämfört med kontrollbehandling var hicka (3,3% mot 0,0%) och flush (1,1% mot 0,0%).

Biverkningstabell

Följande biverkningar observerades i en sammantagen analys av HEC- och MEC-studierna i en högre frekvens med aprepitant jämfört med eller vid användning efter godkännandet av läkemedlet. De angivna frekvenskategorierna i tabellen baseras på studier på vuxna. De observerade frekvenserna i den pediatrika populationen var desamma eller lägre såvida det inte anges i tabellen. Några mindre vanliga biverkningar hos den vuxna populationen sågs inte i de pediatrika studierna.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanlig ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Systemorganklass | Biverkning | Frekvens |
|---|--|---------------|
| Infektioner och infestationer | candidiasis, stafylokockinfektion | sällsynt |
| Blodet och lymfsystemet | febril neutropeni, anemi | mindre vanlig |
| Immunsystemet | överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaktiska reaktioner | inte känd |
| Metabolism and nutrition | aptitnedsättning | vanlig |
| | polydipsi | sällsynt |
| Psykiska störningar | ångest | mindre vanlig |
| | desorientering, euforisk sinnestämning | sällsynt |
| Centrala och perifera nervsystemet | huvudvärk | vanlig |
| | yrsel, somnolens | mindre vanlig |
| | kognitiv störning, letargi, dysgeusi | sällsynt |
| Ögon | konjunktivit | sällsynt |
| Öron och balansorgan | tinnitus | sällsynt |
| Hjärtat | palpitationer | mindre vanlig |
| | bradykardi, hjärt-kärlsjukdom | sällsynt |
| Blodkärl | värmevallningar/flush | mindre vanlig |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | hicka | vanlig |
| | orofaryngeal smärta, nysningar, hosta, postnasalt dropp, halsirritation | sällsynt |
| Mag-tarmkanalen | förstoppning, dyspepsi | vanlig |
| | rapning, illamående [†] , kräkningar [†] , gastroesofagal refluxsjukdom, buksmärta, muntorrhet, flatulens | mindre vanlig |
| | perforerande duodenalsår, stomatit, bukspänning, hård avföring, neutropen kolit | sällsynt |
| Hud och subkutan vävnad | utslag, akne | mindre vanlig |
| | fotosensitivitetsreaktion, hyperhidros, seborré, hudförändring, kliande utslag, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys | sällsynt |
| | klåda, urtikaria | inte känd |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | muskelsvaghet, muskelspasmer | sällsynt |

| Systemorganklass | Biverkning | Frekvens |
|---|--|---------------|
| Njurar och urinvägar | dysuri | mindre vanlig |
| | pollakisuri | sällsynt |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | trötthet | vanlig |
| | asteni, sjukdomskänsla | mindre vanlig |
| | ödem, obehagskänsla i bröstet, gångstörning | sällsynt |
| Undersökningar | förhöjt ALAT | vanlig |
| | förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfat | mindre vanlig |
| | positivt test för röda blodkroppar i urinen, minskat natrium i blodet, viktminskning, minskat antal neutrofiler, glukosuri, ökad urinmängd | sällsynt |

†Illamående och kräkningar var effektparametrar under de 5 första dagarna efter cytostatikabehandling och rapporterades bara som biverkningar därefter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningsprofilen hos vuxna under upprepade behandlingscykler i HEC- och MEC-studier i upp till 6 ytterligare behandlingsomgångar med cytostatika motsvarade i allmänhet de som observerades i första behandlingscykeln.

I ytterligare en kontrollerad klinisk studie på 1169 patienter som fick aprepitant och HEC var biverkningsprofilen i allmänhet lik den som setts i de andra HEC studierna med aprepitant.

Icke-CINV-studier

Ytterligare biverkningar har observerats hos patienter som behandlats med en 40 mg engångsdos aprepitant mot postoperativt illamående och kräkningar (PONV) med incidenser högre än för ondansetron: övre buksmärtor, onormala tarmljud, förstoppning*, dysartri, dyspné, hypestesi, insomni, mios, illamående, sensorisk störning, magbesvär, sub-ileus*, nedsatt synskärpa, väsande andning.

*Rapporterades hos patienter som tog en högre dos aprepitant.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering ska EMEND sättas ut och symtomatisk terapi ges samt övervakning ske. Eftersom aprepitant verkar antiemetiskt, kan framkallning av kräkning med hjälp av läkemedel vara verkningslös.

Aprepitant är inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, ATC-kod A04AD12.

Aprepitant är en selektiv antagonist med hög affinitet till humana substans P-neurokinin-1-(NK₁)-receptorer.

3-dagars behandling med aprepitant hos vuxna

I två randomiserade, dubbelblinda studier innefattande totalt 1 094 vuxna patienter som fick cytostatika inkluderande cisplatin ≥ 70 mg/m² jämfördes aprepitant i kombination med ondansetron/dexametasonbehandling (se avsnitt 4.2) med standardterapi (placebo plus intravenöst ondansetron 32 mg intravenöst under Dag 1 samt oralt dexametason 20 mg under Dag 1 och 8 mg två gånger dagligen under Dag 2 till 4). Trots att dosen ondansetron 32 mg intravenöst användes i kliniska studier, är detta inte längre den rekommenderade dosen. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för vald 5-HT₃-receptorantagonist.

Effekten baserades på utvärderingen av följande sammansatta mått: fullständigt svar (definierat som ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) främst under behandlingscykel 1. Resultaten utvärderades för varje enskild studie och för de två studierna i kombination.

En sammanfattning av huvudresultaten från den kombinerade analysen visas i tabell 1.

Tabell 1

Procent av vuxna patienter, som fick högemetogen cytostatikabehandling, med behandlingsvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas – Behandlingscykel 1.

| SAMMANSATTA MÅTT | Aprepitantregim | Standardterapi | Skillnader* | |
|---|----------------------------|----------------------------|-------------|------------------------|
| | (N= 521) [†] % | (N= 524) [†] % | % | (95% Konfidenstervall) |
| Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 67,7 | 47,8 | 19,9 | (14,0; 25,8) |
| 0-24 timmar | 86,0 | 73,2 | 12,7 | (7,9; 17,6) |
| 25-120 timmar | 71,5 | 51,2 | 20,3 | (14,5; 26,1) |
| INDIVIDUELLA MÅTT | | | | |
| Inga episoder av emesis oavsett användning av undsättande behandling | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 71,9 | 49,7 | 22,2 | (16,4; 28,0) |
| 0-24 timmar | 86,8 | 74,0 | 12,7 | (8,0; 17,5) |
| 25-120 timmar | 76,2 | 53,5 | 22,6 | (17,0; 28,2) |
| Inget signifikant illamående (maximalt VAS < 25 mm på en skala mellan 0-100 mm) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 72,1 | 64,9 | 7,2 | (1,6; 12,8) |
| 25-120 timmar | 74,0 | 66,9 | 7,1 | (1,5; 12,6) |

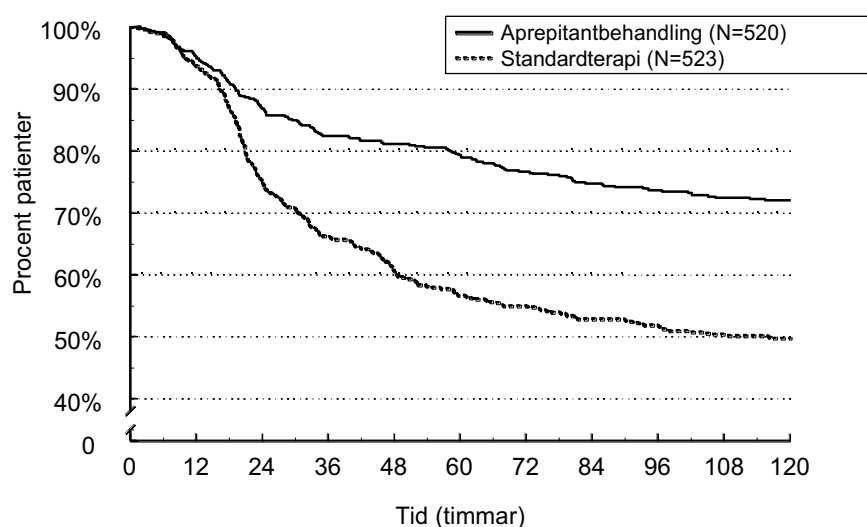
* Konfidenstervallen beräknades utan justering för kön och samtidig cytostatikabehandling, vilka inkluderades i den primära analysen av oddskvoten och logistiska modeller.

[†] En patient med aprepitantregimen hade data enbart från den akuta fasen och exkluderades från den totala analysen och analys av sen fas. En patient med standardterapi hade data enbart från den sena fasen och exkluderades från den totala analysen och analys av akut fas.

Den uppskattade tiden till första emesis i den kombinerade analysen skildras av Kaplan-Meier plotten i Figur 1.

Figur 1

Procent av vuxna patienter som fick högemetogen cytostatikabehandling som var fria från emesis över tid – Behandlingscykel 1



Statistiskt signifikanta effektskillnader sågs även i var och en av de 2 individuella studierna. I samma 2 kliniska studier fortsatte 851 vuxna patienter in i den förlängda behandlingscykeln i upp till 5 behandlingscykler med cytostatika. Effekten av aprepitantregimen upprätthölls under alla behandlingscykler.

I en randomiserad, dubbel-blind studie med totalt 866 vuxna patienter (864 kvinnor, 2 män) som fick cytostatika inkluderande cyklofosamid 750 – 1500 mg/m²; eller cyklofosamid 500-1500 mg/m² och doxorubicin (≤ 60 mg/m²) eller epirubicin (≤ 100 mg/m²), jämfördes aprepitant i kombination med en ondansetron/dexametasonbehandling (se avsnitt 4.2) med standardterapi (placebo plus ondansetron 8 mg oralt (två gånger Dag 1 och var 12:e timme Dagarna 2 och 3) plus dexametason 20 mg oralt Dag 1).

Effekten baserades på bedömning av det sammansatta måttet: fullständigt svar (definierat som ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) i första hand under behandlingscykel 1.

En sammanfattning av de huvudsakliga studieresultaten visas i tabell 2:

Tabell 2
Procentandel vuxna patienter med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas
Behandlingscykel 1
Måttligt emetogen cytostatikabehandling

| SAMMANSATTA MÅTT | Aprepitant- regim (N= 433) | Standard- terapi (N= 424) | Skillnader* | |
|--|----------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------------------------|
| | % | % | % | (95% konfi- densintervall) |
| Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 50,8 | 42,5 | 8,3 | (1,6; 15,0) |
| 0-24 timmar | 75,7 | 69,0 | 6,7 | (0,7; 12,7) |
| 25-120 timmar | 55,4 | 49,1 | 6,3 | (-0,4; 13,0) |
| INDIVIDUELLA MÅTT | | | | |
| Ingen emesis (inga episoder av emesis oavsett användning av undsättande behandling) | | | | |

| | | | | |
|--|------|------|------|--------------|
| Generellt (0-120 timmar) | 75,7 | 58,7 | 17,0 | (10,8; 23,2) |
| 0-24 timmar | 87,5 | 77,3 | 10,2 | (5,1; 15,3) |
| 25-120 timmar | 80,8 | 69,1 | 11,7 | (5,9; 17,5) |
| Inget signifikant illamående (maximalt VAS < 25 mm på en skala 0-100 mm) | | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 60,9 | 55,7 | 5,3 | (-1,3; 11,9) |
| 0-24 timmar | 79,5 | 78,3 | 1,3 | (-4,2; 6,8) |
| 25-120 timmar | 65,3 | 61,5 | 3,9 | (-2,6; 10,3) |

* Konfidensintervallen beräknades utan justering för ålderskategori (< 55 år, ≥ 55 år) och prövargrupp, vilka inkluderades i den primära analysen av oddskvoten och logistiska modeller.

† En patient med aprepitantbehandling hade data enbart från akut fas och exkluderades från den totala analysen och analys av sen fas.

I samma kliniska studie, fortsatte 744 vuxna patienter i en förlängningsdel med upp till 3 ytterligare behandlingscykler med cytostatika. Effekten av aprepitantregimen upprätthölls under alla behandlingscykler.

I en andra klinisk multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallellgruppsstudie jämfördes aprepitantregimen med standardterapi hos 848 vuxna patienter (652 kvinnor, 196 män) som fick en cytostatikaregim med intravenös dos av oxaliplatin, karboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotekan, daunorubicin, doxorubicin; cyclofosfamid intravenöst (<1500 mg/m²) eller cytarabin intravenöst (>1 g/m²). Patienter som fick aprepitantregimen fick cytostatika mot ett antal olika tumörer, däribland 52% bröstcancer, 21% gastrointestinala cancerformer inklusive kolorektal cancer, 13% lungcancer och 6% gynekologiska cancerformer. Aprepitantregimen i kombination med ondansetron/dexametasonbehandling (se avsnitt 4.2) jämfördes med standardterapi (placebo i kombination med ondansetron 8 mg oralt (två gånger Dag 1, och var 12:e timme Dagarna 2 och 3) plus dexametason 20 mg oralt Dag 1).

Effekt baserades på utvärderingen av följande primära och viktiga sekundära effektmått: Ingen emesis under den generella perioden (0 till 120 timmar efter cytostatikabehandling), utvärdering av säkerhet och tolerabilitet vid aprepitantregimen mot illamående och kräkningar inducerade av cytostatika (CINV) och fullständigt behandlingssvar (definierat som avsaknad av emesis och ingen användning av undsättande behandling) under den generella perioden (0 till 120 timmar efter cytostatika). Därutöver utvärderades inget signifikant illamående under den generella perioden (0 till 120 timmar efter cytostatika) som ett explorativt effektmått, och under akut respektive fördröjd fas som post-hoc-analys.

En sammanfattning av huvudresultaten visas i tabell 3.

Tabell 3

Procentandel vuxna patienter med behandlingssvar
uppdelat i behandlingsgrupp och fas i studie 2 – Behandlingscykel 1
Måttlig emetogen cytostatikabehandling

| | Aprepitant- regim (N= 425) % | Standard- terapi (N= 406) % | Skillnader* % (95% KI) |
|--|---------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 68,7 | 56,3 | 12,4 (5,9; 18,9) |
| 0-24 timmar | 89,2 | 80,3 | 8,9 (4,0; 13,8) |
| 25-120 timmar | 70,8 | 60,9 | 9,9 (3,5; 16,3) |
| Ingen emesis (ingen emesis oavsett användning av undsättande behandling) | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 76,2 | 62,1 | 14,1 (7,9; 20,3) |
| 0-24 timmar | 92,0 | 83,7 | 8,3 (3,9; 12,7) |
| 25-120 timmar | 77,9 | 66,8 | 11,1 (5,1; 17,1) |
| Inget signifikant illamående (maximalt VAS <25 mm på en skala 0-100 mm) | | | |
| Generellt (0-120 timmar) | 73,6 | 66,4 | 7,2 (1,0; 13,4) |
| 0-24 timmar | 90,9 | 86,3 | 4,6 (0,2; 9,0) |
| 25-120 timmar | 74,9 | 69,5 | 5,4 (-0,7; 11,5) |

*Konfidensintervallen beräknades utan justering för kön och område, vilka inkluderades i den primära analysen med logistiska modeller.

Nyttan av kombinationsbehandling med aprepitant i den totala studiepopulationen berodde huvudsakligen på resultat hos patienter med otillräcklig kontroll med standardregim, såsom hos kvinnor, även om resultaten var numeriskt överlägsna standardterapi oberoende av ålder, tumörtyp eller kön. Fullständigt svar på aprepitantregimen och standardbehandlingen nåddes hos 209 av 324 (65%) respektive 161 av 320 (50%) hos kvinnor och 83 av 101 (82%) respektive 68 av 87 (78%) hos män.

Pediatrik population

I en randomiserad, dubbel-blind, kontrollerad klinisk studie med aktiv jämförelse som inkluderade 302 barn och ungdomar (i åldern 6 månader till 17 år) som fick måttlig eller högemetogen cytostatika, jämfördes aprepitantregimen mot en kontrollregim för profylax mot CINV. Effekten av aprepitantregimen utvärderades efter en enstaka behandlingscykel (behandlingscykel 1). Patienter hade möjlighet att erhålla öppen aprepitantbehandling i efterföljande cykler (frivillig behandlingscykel 2-6), emellertid utvärderades inte effekten i dessa frivilliga cykler. Aprepitantregimen för ungdomar i åldern 12 till och med 17 års ålder (n=47) bestod av EMEND kapslar 125 mg oralt på Dag 1 och 80 mg/dag på Dag 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. Aprepitantregimen för barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år (n=105) bestod av EMEND pulver till oral suspension 3,0 mg/kg (upp till 125 mg) oralt på Dag 1 och 2,0 mg/kg (upp till 80 mg) oralt på Dag 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. Kontrollregimen hos ungdomar i åldern 12 år till och med 17 år (n=48) och barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år (n=102) bestod av placebo för aprepitant på Dag 1, 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. EMEND eller placebo samt ondansetron gavs 1 timme respektive 30 minuter före påbörjande av cytostatikabehandling. Dexametason givet intravenöst var efter beslut av läkaren tillåtet som del av den antiemetiska behandlingen hos pediatrika patienter i båda åldersgrupperna. En dosreduktion (50%) av dexametason krävdes för pediatrika patienter som fick aprepitant. Ingen dosreduktion krävdes för pediatrika patienter som fick kontrollregimen. Bland de pediatrika patienterna använde 29% i aprepitantregimen och 28% i kontrollregimen dexametason som del av behandlingen i behandlingscykel 1.

Den antiemetiska aktiviteten för EMEND utvärderades under en 5-dagarsperiod (120 timmar) efter initiering av cytostatikabehandling på Dag 1. Det primära effektmåttet var fullständigt svar i den fördröjda fasen (25 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika) i cykel 1. En sammanfattning av huvudresultaten från studien visas i tabell 4.

Tabell 4

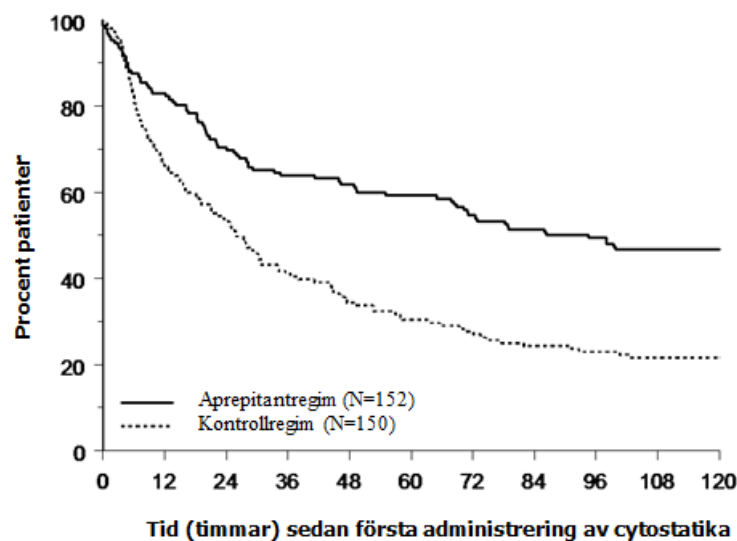
Antal (%) pediatrika patienter med fullständigt behandlingssvar och ingen emesis uppdelat efter behandlingsgrupp och fas – Behandlingscykel 1 (Intent to treat population)

| | Aprepitantregim n/m (%) | Kontrollregim n/m (%) |
|--|-----------------------------|--------------------------|
| PRIMÄRT EFEKTMÅTT | | |
| Fullständigt svar* – fördröjd fas | 77/152 (50,7) [†] | 39/150 (26,0) |
| ANDRA FÖRUTBESTÄMDA EFEKTMÅTT | | |
| Fullständigt svar* – akut fas | 101/152 (66,4) [‡] | 78/150 (52,0) |
| Fullständigt svar* – generell fas | 61/152 (40,1) [†] | 30/150 (20,0) |
| Ingen emesis [§] – generell fas | 71/152 (46,7) [†] | 32/150 (21,3) |
| *Fullständigt svar = Ingen emesis eller kväljningar eller ulkningar och ingen användning av undsättande läkemedel. [†] p <0,01 jämfört med kontrollregim. [‡] p <0,05 jämfört med kontrollregim. [§] Ingen emesis = Ingen emesis eller kväljning eller ulkning. n/m = Antal patienter med önskat svar/antal patienter inkluderade vid tidpunkt. Akut fas: 0 till 24 timmar efter påbörjande av cytostatika. Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika. Generell fas: 0 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika. | | |

Den uppskattade tiden till första emesis efter påbörjande av cytostatikabehandling var längre vid aprepitantregimen (uppskattad mediantid till första emesis var 94,5 timmar) jämfört med kontrollregimen (uppskattad mediantid till första emesis var 26,0 timmar) vilket visas i Kaplan-Meierkurvorna i figur 2.

Figur 2

Tid till första episod av emesis från start av administrering av cytostatika - pediatrika patienter i den generella fasen – Behandlingscykel 1 (Intent to treat population)



En effektanalys av subpopulationer i behandlingscykel 1 visade, oavsett åldersgrupp, kön, användning av dexametason som antiemetikaprofylax och cytostatikas emetogenicitet, att aprepitantregimen gav bättre kontroll avseende effektmåttet fullständigt svar än kontrollregimen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aprepitant uppvisar icke-linjär farmakokinetik. Både clearance och absolut biotillgänglighet minskar med ökad dos.

Absorption

Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten av aprepitant är 67% för 80 mg kapseln och 59% för 125 mg kapseln. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) inträffade efter ca 4 timmar (t_{max}). Oral administrering av kapseln tillsammans med en ca 800 kcal standardfrukost resulterade i en ökning av AUC för aprepitant med upp till 40%. Denna ökning ansågs inte vara kliniskt betydelsefull.

Farmakokinetiken för aprepitant är icke-linjär genom i det terapeutiska intervallet. Hos friska, unga vuxna var ökningarna av $AUC_{0-\infty}$ 26% större än dosproportionellt mellan engångsdoser av 80 mg och 125 mg administrerade efter födointag.

Efter oral administrering av en 125 mg engångsdos av EMEND Dag 1 och 80 mg dagligen Dag 2 och 3, var AUC_{0-24hr} (medelvärde \pm SD) $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ respektive $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ Dag 1 och 3. C_{max} var $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ och $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ Dag 1 respektive Dag 3.

Distribution

Aprepitant binds i hög grad till plasmaproteiner, i genomsnitt 97%. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state (V_{dss}) är ca 66 liter hos människa.

Metabolism

Aprepitant genomgår omfattande metabolism. Hos friska unga vuxna står aprepitant för ca 19% av radioaktiviteten i plasma under 72 timmar efter intravenös administrering av en 100 mg engångsdos av [^{14}C]-fosaprepitant, en prodrug av aprepitant. Detta indikerar en påtaglig närvaro av metaboliter i plasman. Tolv metaboliter av aprepitant har identifierats i plasma hos människa. Metabolismen av aprepitant sker till stor del via oxidation av morfolinringen och dess sidokedjor, och de resulterande metaboliterna är enbart svagt aktiva. *In vitro* studier på levermikrosomer från människa indikerar att aprepitant metaboliseras primärt av CYP3A4 och potentiellt med ett mindre bidrag av CYP1A2 och CYP2C19.

Eliminering

Aprepitant utsöndras inte oförändrad i urinen. Metaboliterna utsöndras i urinen och via gallvägarna i faeces. Efter en intravenöst administrerad 100 mg engångsdos av [^{14}C]-fosaprepitant, en prodrug av aprepitant, till friska frivilliga återfanns 57% av radioaktiviteten i urinen och 45% i faeces.

Aprepitants plasmaclearance är dosberoende, minskar med ökad dos och varierar mellan ca 60 till 72 ml/min i det terapeutiska doseringsintervallet. Den terminala halveringstiden varierade mellan ca 9 och 13 timmar.

Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

Kön: Efter oral administrering av en 125 mg engångsdos aprepitant, är C_{max} för aprepitant 16% högre för kvinnor jämfört med män. Aprepitants halveringstid är 25% lägre för kvinnor jämfört med män och t_{max} inträffar vid ungefär samma tidpunkt. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt betydelsefulla. Ingen dosjustering av EMEND är nödvändig baserat på kön.

Nedsatt leverfunktion: Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A) påverkar inte farmakokinetiken för aprepitant i en klinisk relevant grad. Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Baserat på tillgängliga data kan inte slutsatser dras rörande påverkan av måttligt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för aprepitant (Child-Pugh klass B). Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data från patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Nedsatt njurfunktion: En 240 mg engångsdos av aprepitant administrerades till patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) och till patienter med njursjukdom i slutskedet (ESRD) som behöver hemodialys.

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion minskade $\text{AUC}_{0-\infty}$ för totalt aprepitant (obundet och proteinbundet) med 21% och C_{max} minskade med 32% jämfört med friska frivilliga. Hos patienter med ESRD som genomgick hemodialys minskade $\text{AUC}_{0-\infty}$ för totalt aprepitant med 42% och C_{max} minskade med 32%. På grund av små minskningar i proteinbindningsgraden av aprepitant hos patienter med njursjukdom, påverkades AUC av det farmakologiskt aktiva obundna läkemedlet inte signifikant jämfört med friska frivilliga. Hemodialys utförd 4 eller 48 timmar efter dosering hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för aprepitant; mindre än 0,2% av dosen återfanns i dialysatet.

Dosjustering av EMEND är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter med ESRD som genomgår hemodialys.

Pediatrik population: Som del av en 3-dagarsregim gav dosering med aprepitant kapslar (125/80/80 mg) hos ungdomar (i åldern 12 till och med 17 år) $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ över $17 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ på Dag 1 med koncentrationer (C_{min}) vid slutet av Dag 2 och 3 över $0,4 \mu\text{g/ml}$ hos en majoritet av patienter. Medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var ungefär $1,3 \mu\text{g/ml}$ på Dag 1 och inträffade efter ungefär 4 timmar. Som del av en 3-dagarsregim gav dosering med aprepitant pulver till oral suspension (3/2/2 mg/kg) hos patienter i åldern 6 månader till yngre än 12 år $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ över $17 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ på Dag 1 med koncentrationer (C_{min}) vid slutet av Dag 2 och 3 över $0,1 \mu\text{g/ml}$ hos en majoritet av patienter. Medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var ungefär $1,2 \mu\text{g/ml}$ på Dag 1 och inträffade efter 5 till 7 timmar.

En populationsfarmakokinetisk analys av aprepitant hos pediatrika patienter (i åldern 6 månader till och med 17 år) tyder på att kön och etnisk tillhörighet inte har någon klinisk betydelse på farmakokinetiken för aprepitant.

Förhållande mellan koncentration och effekt

Med hjälp av användning av en högspecifik NK_1 -receptor markör, har positronemissionstomografi (PET)-studier med friska unga män visat att aprepitant penetrerar hjärnan och upptar NK_1 -receptorer på ett dos- och plasma-koncentrationsberoende sätt. De plasmakoncentrationer av aprepitant som uppnåddes med 3-dagarsregimen med EMEND hos vuxna förutspås uppta mer än 95% av hjärnans NK_1 -receptorer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Det bör dock noteras att systemexponeringen hos gnagare var densamma eller till och med lägre än terapeutisk exponering hos människa vid 125 mg/80 mg doser. Dessutom, även om inga biverkningar observerades i reproduktionsstudierna vid humana exponeringsnivåer, var exponeringarna i djur inte tillräckliga för att göra en adekvat riskbedömning hos människa.

I en toxicitetsstudie med unga råttor som behandlats från postnatal dag 10 till dag 63, ledde aprepitant från 250 mg/kg b.i.d till en tidigare vaginalöppning hos honor och från 10 mg/kg b.i.d. till en fördröjd preputial separation hos hanar. Det fanns inga marginaler till kliniskt relevant exponering. Det fanns inga behandlingsrelaterade effekter på parning, fertilitet eller embryonal/fetal överlevnad och inga patologiska förändringar i de reproduktiva organen. I en toxicitetsstudie med unga hundar som behandlats från postnatal dag 14 till dag 42, sågs från en minskad testikelvikt och storlek på Leydig-celler hos hanar från 6 mg/kg/dag och ökad livmodervikt, hypertrofi av uterus och cervix samt ödem i vaginalvävnad hos hondjur från 4 mg/kg/dag. Det fanns inga marginaler till kliniskt relevant exponering för aprepitant. Vid korttidsbehandling i enlighet med rekommenderad dosregim anses det osannolikt att dessa fynd är kliniskt relevanta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylcellulosa (E463)
Natriumlaurilsulfat
Sackaros
Laktos (vattenfritt)
Röd järnoxid (E172)
Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad dospåse: 2 år.

Efter beredning: Den orala suspensionen kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30°C) i upp till 3 timmar. Den kan även förvaras i kylskåp (mellan 2°C och 8°C) i upp till 72 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PET/aluminium/LLDPE dospåsar.

Kartong för engångsbruk

En kartong innehåller en dospåse med pulver till oral suspension, en 1 ml och en 5 ml oral doseringsspruta (polypropen med o-ring av silikon), ett lock samt en blandningsbägare (polypropen).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Innehållet från en dospåse för engångsbruk ska lösas upp i 4,6 ml vatten vilket ger en färdig koncentration om 25 mg per ml.

- För ytterligare detaljer rörande beredning och administrering av suspensionen, se bipacksedeln och instruktionen för sjukvårdspersonal för beredning av den orala suspensionen
- Använd den 5 ml orala doseringssprutan för att mäta upp 4,6 ml vatten. Håll sedan vattnet i blandningsbägaren
- Håll hela innehållet från dospåsen i vattnet och blanda
- Efter att innehållet i bägaren har blandats, mät upp den rekommenderade volymen (dosen) av suspension med den orala doseringssprutan. Välj den orala doseringsspruta som är lämpligast för den ordinerade dosen. Använd 1 ml doseringsspruta om dosen är 1 ml eller mindre och använd 5 ml doseringsspruta om dosen är mer än 1 ml. Ge dosen oralt. Om dosen inte administreras omedelbart efter uppmätning, kan den fyllda orala doseringssprutan förvaras i kylskåp (mellan 2°C och 8°C) i upp till 72 timmar innan användning.
- Den orala suspensionen kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30°C) i upp till 3 timmar innan administrering.
- Kassera eventuell kvarvarande suspension och avfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/262/011

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 november 2003
Datum för den senaste förnyelsen: 22 september 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn på och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och – åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING –STANDARD FÖRPACKNING (KARTONG)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EMEND 80 mg kapslar, hårda
aprepitant

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En hård kapsel innehåller 80 mg aprepitant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sackaros. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 kapsel, hård
Förpackning för 2 dagars behandling innehåller: 2x80 mg kapslar, hårda
5x1 kapsel, hård

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/262/001 1 kapsel, hård
EU/1/03/262/002 2x1 kapsel, hård
EU/1/03/262/003 5x1 kapsel, hård

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

EMEND 80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN
(INKLUDERANDE 2 HÅRDA KAPSLAR 80 mg)**

INNERFÖRPACKNING –VIKBAR-FÖRPACKNING FÖR 2 DAGARS BEHANDLING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EMEND 80 mg kapslar, hårda
aprepitant

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En hård kapsel innehåller 80 mg aprepitant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sackaros. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Förpackning för 2 dagars behandling innehåller:
2x80 mg kapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Se bifogad bipacksedel för ytterligare information om hur EMEND ska tas.

NÄR och HUR EMEND ska tas

Din läkare har förskrivit EMEND, ett antiemetikum, för att förebygga illamående och kräkningar i samband med cytostatikabehandling.

HUR:

EMEND 80 mg hårda kapslar tas endast en gång dagligen i 2 på varandra följande dagar.
EMEND kapslar kan intas med eller utan mat.

Tryck inte ut alla kapslar på en gång.

För att trycka ut kapseln, tryck från denna sida.

Behandlingsstart

NÄR:

Ta en EMEND 80 mg kapsel varje morgon. Starta på dagen efter din cytostatikabehandling.

Dag 1

Dag 2

EMEND 80 mg kapsel

Då yrsel och illamående kan förekomma dagarna efter din cytostatikabehandling, är det viktigt att du tar EMEND 2 dagar i följd som din läkare föreskrivit.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS OÅTKOMLIGT FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/262/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER TEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EMEND 80 mg kapslar, hårda
aprepitant

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING –STANDARD FÖRPACKNING (KARTONG)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EMEND 125 mg kapslar, hårda
aprepitant

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En hård kapsel innehåller 125 mg aprepitant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sackaros. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 kapsel, hård
5x1 kapsel, hård

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/262/004 1 kapsel, hård
EU/1/03/262/005 5x1 kapsel, hård

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

EMEND 125 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER TEXT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EMEND 125 mg kapslar, hårda
aprepitant

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MSD

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING –VIKBAR FÖRPACKNING FÖR 3 DAGARS BEHANDLING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EMEND 125 mg kapslar, hårda
EMEND 80 mg kapslar, hårda
aprepitant

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En 125 mg hård kapsel innehåller 125 mg aprepitant.
En 80 mg hård kapsel innehåller 80 mg aprepitant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sackaros. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Förpackning för 3 dagars behandling innehåller:
1x125 mg kapsel, hård och
2x80 mg kapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/262/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

EMEND 125 mg/80 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INRE FÖRPACKNINGEN
(INKLUDERANDE 1 HÅRD KAPSEL 125 mg OCH 2 HÅRDA KAPSLAR 80 mg)**

INRE FÖRPACKNING –VIKBAR FÖRPACKNING FÖR 3 DAGARS BEHANDLING

1. LÄKEMEDELETS NAMN

EMEND 125 mg kapslar, hårda
EMEND 80 mg kapslar, hårda
aprepitant

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) INNEHÅLLSÄMNE(N)

En 125 mg hård kapsel innehåller 125 mg aprepitant.
En 80 mg hård kapsel innehåller 80 mg aprepitant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sackaros. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Förpackning för 3 dagars behandling innehåller:
1x125 mg kapsel, hård
2x80 mg kapslar, hårda

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Se bifogad bipacksedel för ytterligare information om hur EMEND ska tas.

NÄR och HUR EMEND ska tas

Din läkare har förskrivit EMEND, ett antiemetikum, för att förebygga illamående och kräkningar i samband med cytostatikabehandling.

HUR:

EMEND tas endast en gång dagligen 3 dagar i följd.
EMEND kapslar kan intas med eller utan mat.

Tryck inte ut alla kapslar på en gång.

För att trycka ut kapseln, tryck från denna sida.

Behandlingsstart

NÄR:

Ta en EMEND 125 mg kapsel via munnen 1 timme INNAN du inleder din cytostatikabehandling.

Dag 1

EMEND 125 mg kapsel

NÄR:

Ta en EMEND 80 mg kapsel varje morgon de efterföljande två dagarna.

Dag 2

Dag 3

EMEND 80 mg kapsel

Då yrsel och illamående kan förekomma dagarna efter din cytostatikabehandling, är det viktigt att du tar EMEND 3 dagar i följd som din läkare föreskrivit.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS
OÅTKOMLIGT FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR I FÖREKOMMANDE FALL, OM DET ÄR
NÖDVÄNDIGT**

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/262/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING –KARTONG EMEND 125 mg pulver till oral suspension

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EMEND 125 mg pulver till oral suspension
aprepitant
För barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dospåse innehåller 125 mg aprepitant. Efter beredning innehåller 1 ml oral suspension 25 mg aprepitant.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även sackaros och laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till oral suspension.

En dospåse, två orala doseringsprutor, ett lock och en blandningsbägare.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/262/011

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

EMEND 125 mg pulver till oral suspension

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

DOSPÅSE för EMEND 125 mg pulver till oral suspension

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EMEND 125 mg pulver till oral suspension
aprepitant
oral användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

EMEND 125 mg kapslar, hårda

EMEND 80 mg kapslar, hårda

aprepitant

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig. Om du är förälder till ett barn som tar EMEND, läs noga igenom denna information.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller barnet. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar liknande sjukdomstecken.
- Om du eller barnet får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad EMEND är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar eller ger EMEND
3. Hur du tar eller ger EMEND
4. Eventuella biverkningar
5. Hur EMEND ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad EMEND är och vad det används för

EMEND innehåller den aktiva substansen aprepitant och tillhör en grupp läkemedel som kallas "neurokinin 1 (NK₁)-receptorantagonister". I hjärnan finns ett särskilt område som styr illamående och kräkningar. EMEND fungerar genom att blockera signaler till det området och minskar på detta sätt illamående och kräkningar. EMEND kapslar används hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder **i kombination med andra läkemedel** för att förhindra illamående och kräkningar som orsakas av cytostatika (behandling vid cancer) som mycket ofta eller ofta orsakar illamående och kräkningar (såsom cisplatin, cyklofosamid, doxorubicin eller epirubicin).

2. Vad du behöver veta innan du tar eller ger EMEND

Ta inte EMEND

- om du eller barnet är allergisk mot aprepitant eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- tillsammans med läkemedel som innehåller pimozid (används för behandling av psykiatriska sjukdomar), terfenadin och astemizol (används vid hörsnuva och andra allergiska tillstånd), cisaprid (används för att behandla matsmältningsbesvär). Tala om för läkaren om du eller barnet använder dessa läkemedel eftersom behandlingen måste anpassas innan du eller barnet börjar använda EMEND.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar EMEND eller ger detta läkemedel till barnet.

Om du eller barnet har någon leversjukdom tala med läkare innan behandling med EMEND. Levern har en viktig funktion vid nedbrytning av läkemedlet i kroppen. Läkaren kan därför behöva övervaka din eller barnets leverfunktion.

Barn och ungdomar

Ge inte EMEND 80 mg och 125 mg kapslar till barn under 12 års ålder, eftersom 80 mg och 125 mg kapslarna inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och EMEND

EMEND kan påverka andra läkemedel både under och efter behandlingen med EMEND. En del läkemedel ska inte användas tillsammans med EMEND (t ex pimozid, terfenadin, astemizol och cisaprid), eller kräver en dosjustering av det läkemedlet (se även Ta inte EMEND).

Effekterna av EMEND eller andra läkemedel kan påverkas om du eller barnet tar EMEND tillsammans med andra läkemedel, inklusive de som nämns nedan. Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller barnet tar något av följande läkemedel:

- preventivmedel som t ex p-piller, p-plåster, implantat och vissa livmoderinlägg (spiraler) som frisätter hormoner kan få sämre effekt om de används tillsammans med EMEND. Alternativ eller kompletterande icke-hormonell preventivmetod bör användas vid pågående behandling med EMEND och i upp till 2 månader efter användning av EMEND.
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus (immunosuppressiva läkemedel)
- alfentanil, fentanyl (läkemedel mot smärta)
- kinidin (för behandling av oregelbunden hjärtrytm)
- irinotekan, etoposid, vinorelbin, ifosfamid (cancerläkemedel)
- läkemedel som innehåller ergotalkaloidderivat som ergotamin och diergotamin (används för behandling av migrän)
- warfarin, acenokumarol (blodförtunnande läkemedel, blodprover kan krävas)
- rifampicin, klaritromycin, telitromycin (antibiotika, används för behandling av infektioner)
- fenytoin (ett kramplösande läkemedel)
- karbamazepin (används för behandling av depression och epilepsi)
- midazolam, triazolam, fenobarbital (läkemedel som är lugnande och hjälper dig att sova)
- johannesört (ett naturläkemedel för behandling av depression)
- proteashämmare (för behandling av hiv-infektioner)
- ketokonazol undantaget schampo (för behandling av Cushings syndrom – när kroppen producerar ett överskott av kortisol)
- itrakonazol, vorikonazol, posakonazol (mot svampinfektioner)
- nefazodon (för behandling av depression)
- kortikosteroider (som dexametason och metylprednisolon)
- ångstdämpande läkemedel (som alprazolam)
- tolbutamid (ett läkemedel som används vid diabetes)

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller barnet tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Detta läkemedel ska inte användas om du eller barnet är gravid om det inte är absolut nödvändigt. Om du eller barnet är gravid eller ammar, tror att du eller barnet kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du eller barnet använder detta läkemedel.

För information om preventivmetoder, se Andra läkemedel och EMEND.

Det är inte känt om EMEND passerar över i modersmjölk och amning rekommenderas därför inte vid behandling med detta läkemedel. Det är viktigt att tala om för läkaren om du eller barnet ammar eller planerar att amma innan du tar eller ger detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Man bör beakta att vissa personer upplever yrsel och sömnhet efter användning av EMEND.

Om du eller barnet blir yr eller sömrig efter användning av detta läkemedel, undvik att köra bil, cykla eller använda maskiner eller verktyg (se avsnitt ”Eventuella biverkningar”).

EMEND innehåller sackaros

EMEND kapslar innehåller sackaros. Om din läkare har informerat dig eller barnet om att du eller barnet är överkänslig mot vissa sockerarter, kontakta läkaren innan användning av detta läkemedel.

EMEND innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar eller ger EMEND

Ta alltid detta läkemedel eller ge detta läkemedel till barnet exakt enligt anvisningar från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker. Ta alltid EMEND tillsammans med andra läkemedel för att förhindra illamående och kräkningar. Efter behandling med EMEND kommer läkaren be dig eller barnet att fortsätta ta andra läkemedel däribland en kortikosteroid (såsom dexametason) och en "5HT₃-antagonist" (såsom ondansetron) för att förhindra illamående och kräkningar. Rådfråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Den rekommenderade orala dosen av EMEND är:

Dag 1:

- en 125 mg kapsel 1 timme innan du startar din cytostatikabehandling

och

Dag 2 och 3:

- en 80 mg kapsel varje dag
- om ingen cytostatika ges, ta EMEND på morgonen
- om cytostatika ges, ta EMEND 1 timme innan behandlingstillfälle med cytostatika påbörjas.

EMEND kan tas med eller utan mat.

Kapseln ska sväljas hel tillsammans med vätska.

Om du tar mera EMEND än vad du borde

Ta inte fler kapslar än vad läkaren rekommenderar. Om du eller barnet har tagit för många kapslar, kontakta genast din läkare.

Om du har glömt att ta EMEND

Om du eller barnet har missat en dos, kontakta din läkare för rådgivning.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Sluta att ta EMEND och kontakta en läkare omedelbart om du eller barnet märker någon av följande biverkningar som kan vara allvarlig och för vilken du eller barnet kan behöva akutvård:

- nässelfeber, utslag, klåda, svårighet att andas eller svälja (ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data) – dessa är tecken på en allergisk reaktion.

Andra biverkningar som har rapporterats finns uppräknade nedan.

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är:

- förstoppning, matsmältningsbesvär
- huvudvärk
- trötthet
- minskad aptit
- hicka
- förhöjd nivå av leverenzymmer i blodet

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) är:

- yrsel, sömnhet
- akne, hudutslag
- ångest
- rapning, illamående, kräkningar, halsbränna, magont, muntorrhet, gaser i magen
- ökad smärtsam eller brännande urinering
- svaghet, allmän sjukdomskänsla
- värmevallningar/ansiktsrodnad eller hudrodnad
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- feber med ökad risk för infektion, minskat antal röda blodkroppar.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare) är:

- svårighet att tänka, avsaknad av energi, smakförändringar
- hudkänslighet mot solljus, ökad svettning, fet hy, hudsår, kliande utslag, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (sällsynt, svår hudreaktion)
- eufori (extrem lyckokänsla), desorientering
- bakterieinfektion, svampinfektion
- svår förstoppning, magsår, inflammation i tunntarm och tjocktarm, sår i munnen, uppsvälldhet i magen
- tätare vattenkastning, större urinmängd än vanligt, förekomst av socker eller blod i urinen
- obehagskänsla i bröstet, svullnad, förändrad gång
- hosta, snuva som rinner ner i svalget, irritation i svalget, nysning, halsont
- rinnande och kliande ögon
- öronsusningar
- muskelspasmer, muskelsvaghet
- ökad törst
- långsamma hjärtslag, hjärt-kärlsjukdom
- färre vita blodkroppar, låga natriumnivåer i blodet, viktninskning.

Rapportering av biverkningar

Om du eller barnet får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt [via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur EMEND ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter "Utg.dat". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Tryck inte ut kapseln från blistret förrän du ska ta den.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är aprepitant. Varje 125 mg hård kapsel innehåller 125 mg aprepitant. Varje 80 mg hård kapsel innehåller 80 mg aprepitant.
- Övriga innehållsämnen är: sackaros, mikrokristallin cellulosa (E460), hydroxietylcellulosa (E463), natriumlaurilsulfat, gelatin, titandioxid (E171), shellack, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172); 125 mg hård kapsel innehåller även röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Den hårda kapseln om 125 mg är ogenomskinlig med vit underdel och rosa överdel. ”462” och ”125 mg” är tryckt med svart bläck på tvären på kapselns underdel.

Den hårda kapseln om 80 mg är ogenomskinlig med vit under- och överdel, och med ”461” och ”80 mg” tryckt med svart bläck på tvären på kapselns underdel.

EMEND 125 mg och 80 mg hårda kapslar tillhandahålls i följande förpackningsstorlekar:

- Aluminiumblistor innehållande en 80 mg kapsel
- Förpackning för 2-dagars behandling innehållande två 80 mg kapslar
- 5 aluminiumblistor som vardera innehåller en 80 mg kapsel
- Aluminiumblistor innehållande en 125 mg kapsel
- 5 aluminiumblistor som vardera innehåller en 125 mg kapsel
- Förpackning för 3-dagars behandling innehållande en 125 mg kapsel och två 80 mg kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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: 0+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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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

Bipacksedel: Information till användaren

EMEND 125 mg pulver till oral suspension aprepitant

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig. Denna bipacksedel är skriven för förälder eller vårdnadshavare som kommer att ge detta läkemedel till barnet, läs noga igenom denna information.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt barnet. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar liknande sjukdomstecken.
- Om barnet får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad EMEND är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ger EMEND
3. Hur du ger EMEND
4. Eventuella biverkningar
5. Hur EMEND ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad EMEND är och vad det används för

EMEND innehåller den aktiva substansen aprepitant. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas "neurokinin 1 (NK₁)-receptorantagonister".

I hjärnan finns ett särskilt område som styr illamående och kräkningar. EMEND fungerar genom att blockera signaler till det området och minskar på detta sätt illamående och kräkningar.

Pulvret till oral suspension används hos barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år **i kombination med andra läkemedel** för att förhindra illamående och kräkningar som orsakas av cytostatika (behandling vid cancer) som mycket ofta eller ofta orsakar illamående och kräkningar (såsom cisplatin, cyklofosamid, doxorubicin eller epirubicin).

2. Vad du behöver veta innan du ger EMEND

Ge inte EMEND

- om barnet är allergisk mot aprepitant eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om barnet använder läkemedel som innehåller pimozid (mot psykiska hälsoproblem)
- om barnet använder terfenadin och astemizol (mot hösnuva och andra allergiska tillstånd)
- om barnet använder cisaprid (mot matsmältningsbesvär).

Ge inte detta läkemedel om något av ovanstående gäller för barnet. Tala om för barnets läkare om barnet använder dessa läkemedel eftersom behandlingen behöver ändras innan barnet börjar använda detta läkemedel. Om du är osäker, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du ger detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du ger detta läkemedel till barnet.

Leverbesvär

Om barnet har leverbesvär tala med läkare innan behandling med EMEND. Detta beror på att levern har en viktig funktion vid nedbrytning av läkemedlet i kroppen. Läkaren kan därför behöva övervaka barnets leverfunktion under behandlingen.

Barn och ungdomar

Ge inte EMEND pulver till oral suspension till barn under 6 månader eller barn som väger mindre än 6 kg, eller till ungdomar mellan 12 och 18 år eftersom pulver till oral suspension inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och EMEND

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om barnet använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Detta beror på att EMEND kan påverka effekten av andra läkemedel, under och efter behandling med EMEND. Dessutom kan andra läkemedel påverka effekten av detta läkemedel.

Ge inte EMEND och tala om för läkare eller apotekspersonal om barnet tar något av följande läkemedel (se även avsnitt "Ta inte EMEND"). Detta beror på att deras behandling kommer att behöva ändras innan behandling med EMEND påbörjas:

- pimoqid – mot psykiska hälsoproblem
- terfenadin och astemizol – mot hösnuva och andra allergiska tillstånd
- cisaprid – mot matsmältningsbesvär

Ge inte detta läkemedel och tala om för läkare eller apotekspersonal om något av ovanstående gäller för barnet.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om barnet tar något av följande läkemedel:

- läkemedel som påverkar immunsystemet såsom ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus
- alfentanil, fentanyl -läkemedel mot smärta
- kinidin - mot oregelbunden hjärtrytm
- läkemedel för behandling av cancer - såsom irinotekan, etoposid, vinorelbin, ifosfamid
- läkemedel som innehåller "ergotalkaloidderivat" - såsom ergotamin och diergotamin - för behandling av migrän
- blodförtunnande läkemedel - såsom warfarin, acenokumarol. Ditt barn kan behöva ta blodprover under behandling med EMEND.
- antibiotika för behandling av infektioner - såsom rifampicin, klaritromycin, telitromycin
- fenytoin mot krampanfall
- karbamazepin - mot depression och epilepsi
- midazolam, triazolam, fenobarbital - lugnande och hjälper dig att sova
- johannesört - ett växtbaserat läkemedel mot depression
- proteashämmare mot hiv-infektioner
- ketokonazol undantaget schampo (för behandling av Cushings syndrom – när kroppen producerar ett överskott av kortisol)
- läkemedel mot svampinfektioner såsom itrakonazol, vorikonazol, posakonazol
- nefazodon - mot depression
- kortikosteroider - såsom dexametason och metylprednisolon
- ångstdämpande läkemedel - såsom alprazolam
- tolbutamid - mot diabetes
- preventivmedel som t ex p-piller, p-plåster, implantat och vissa livmoderinlägg (spiraler) som frisätter hormoner kan få sämre effekt om de används tillsammans med detta läkemedel. Alternativ eller kompletterande icke-hormonell preventivmetod bör användas vid pågående behandling med detta läkemedel och i upp till 2 månader efter avslutad behandling.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om något av ovanstående gäller för barnet (eller om du är osäker) innan du ger detta läkemedel.

Graviditet och amning

Detta läkemedel ska inte användas under graviditet eller amning om det inte är absolut nödvändigt.

För information om graviditet, amning och preventivmetoder, rådfråga läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Man bör beakta att vissa personer upplever yrsel och sömnhet efter användning av EMEND. Om barnet blir yr eller sömrig efter användning av EMEND, bör barnet inte cykla eller använda verktyg eller maskiner.

EMEND innehåller sackaros och laktos

Pulvret till oral suspension innehåller sackaros och laktos. Om en läkare har informerat dig om att barnet är överkänslig mot vissa sockerarter, kontakta läkaren innan du ger detta läkemedel till barnet.

EMEND innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du ger EMEND

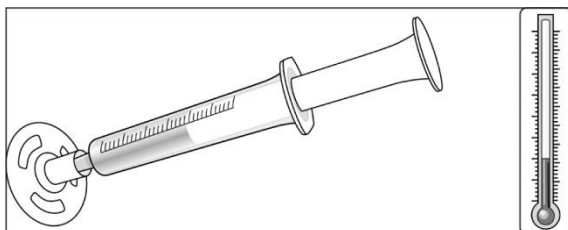
Sjukvårdspersonal: Se instruktionen för sjukvårdspersonal för beredning av den orala suspensionen i slutet på denna bipacksedel. Denna instruktion beskriver hur en dos av EMEND pulver till oral suspension ska beredas.

Föräldrar och vårdnadshavare: Ge alltid detta läkemedel till barnet exakt enligt anvisningar från läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Rådfråga barnets läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Det är mycket viktigt att detta läkemedel ges exakt såsom det beskrivs nedan.

För varje dos av EMEND, kommer du att få en förfylld oral doseringsspruta som innehåller barnets ordinerade dos.

Förvara doseringssprutan i kylskåp (mellan 2°C och 8°C) tills du ger läkemedlet till barnet.



Använd detta läkemedel inom 2 dagar från det att du fått läkemedlet från sjukvårdspersonalen.

Läkemedlet kan förvaras vid rumstemperatur (vid högst 30°C) i upp till 3 timmar innan det ges.



Färgen på läkemedlet i den orala doseringsprutan kan vara olika rosa nyanser (ljusrosa till mörkt rosa). Det är normalt och läkemedlet är okej att använda.

- Ta av locket från den orala doseringsprutan.
- Placera spetsen på den orala doseringsprutan i barnets mun och rikta den mot den inre sidan av den högra eller vänstra kinden.
- Tryck långsamt kolven hela vägen ner så att allt läkemedel i den orala doseringsprutan ges.

Ring barnets sjukvårdspersonal om barnet inte kan ta hela dosen.

Kasta inte läkemedel i avloppet eller bland hushållsavfall när du är klar. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Rekomenderad dos

- Läkaren räknar ut rätt dos av pulver till oral suspension baserat på barnets vikt
- Ändra inte dosen eller avbryt inte behandlingen utan att först tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

När ska EMEND ges

Dag 1:

- Ge detta läkemedel en timme innan behandlingstillfälle med cytostatika påbörjas

Dag 2 och dag 3:

- Om barnet inte ska få cytostatika, ge detta läkemedel på morgonen
- Om barnet ska få cytostatika, ge detta läkemedel en timme innan behandlingstillfälle med cytostatika påbörjas.

EMEND kan ges med eller utan mat.

Ge alltid detta läkemedel tillsammans med andra läkemedel för att förhindra illamående och kräkningar. Efter behandling med EMEND kan läkaren be barnet att fortsätta ta andra läkemedel för att förebygga illamående och kräkningar vilket kan inkludera:

- en kortikosteroid - såsom dexametason och
- en "5HT₃-antagonist" - såsom ondansetron

Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Om du ger mer EMEND än vad du borde

Ge inte barnet mer av detta läkemedel än vad läkaren rekommenderar. Om du ger barnet mer än vad du borde, kontakta genast din läkare.

Om du har glömt att ge EMEND

Om barnet har missat en dos av detta läkemedel, kontakta din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Sluta ge detta läkemedel och kontakta en läkare omedelbart om du eller barnet märker någon av följande allvarliga biverkningar. Barnet kan behöva akutvård:

- allergisk reaktion – tecken kan vara nässelfeber, utslag, klåda, svårighet att andas eller svälja (ingen känd frekvens för dessa biverkningar).

Sluta ge detta läkemedel och kontakta en läkare omedelbart om du märker någon av de allvarliga biverkningarna ovan.

Andra biverkningar

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du eller barnet märker någon av följande biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- förstoppning eller matsmältningsbesvär
- huvudvärk
- känsla av trötthet
- minskad aptit
- hicka
- förhöjd nivå av leverenzym i blodet (visats vid provtagning).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- känsla yrsel, sömnhet
- akne, hudutslag
- ångestkänsla
- rapning, illamående, kräkningar, halsbränna, magont, muntorrhet, gaser i magen
- smärta eller brännande känsla vid urinering
- känsla av svaghet, allmän sjukdomskänsla
- värmevallningar/ansiktsrodnad eller hudrodnad
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- feber med ökad risk för infektion, lågt antal röda blodkroppar (visats vid provtagning).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- svårighet att tänka, avsaknad av energi, smakförändringar
- hudkänslighet mot solljus, ökad svettning, fet hy, sår på huden, kliande utslag, Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (sällsynt, svår hudreaktion)
- eufori (extrem lyckokänsla), känsla av förvirring
- bakterieinfektion, svampinfektion
- svår förstoppning, magsår, inflammerad tunntarm och tjocktarm, sår i munnen, uppsvällhet i magen
- tätare urineringar eller större urinmängd än vanligt, socker eller blod i urinen
- obehagskänsla i bröstet, svullnad, förändrad gång
- hosta, slem bak i svalget, irritation i svalget, nysning, halsont
- rinnande och kliande ögon
- öronsusningar
- muskelspasmer, muskelsvaghet
- stark känsla av törst
- långsamma hjärtslag, hjärt-kärlsjukdom
- lågt antal vita blodkroppar, låg natriumnivå i blodet, viktninskning.

Rapportering av biverkningar

Om barnet får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur EMEND ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Före beredning:

Emend kommer i allmänhet att förvaras av sjukvårdspersonal. Förvaringsanvisningarna är följande, om du skulle behöva dem:

Ge inte detta läkemedel till barnet efter det utgångsdatum som anges på kartongen och dospåsen efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Efter beredning:

Den orala suspensionen kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30°C) i upp till 3 timmar innan administrering. Den kan även förvaras i kylskåp (mellan 2°C och 8°C) i upp till 72 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är aprepitant. En dospåse innehåller 125 mg aprepitant. Efter beredning innehåller 1 ml oral suspension 25 mg aprepitant.
- Övriga innehållsämnen är: hydroxiipropylcellulosa (E463), natriumlaurilsulfat, sackaros och laktos (se avsnitt-2 under "EMEND innehåller sackaros och laktos"), röd järnoxid (E172) och natriumstearylfumarat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pulvret till oral suspension är ett rosa till ljusrosa pulver i en dospåse för engångsbruk.

Kartong för engångsbruk

Förpackningsstorlek: en kartong som innehåller en dospåse, en 1 ml och en 5 ml oral doseringspruta (polypropen med silikon o-ring), ett lock och en blandningsbägare (polypropen).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

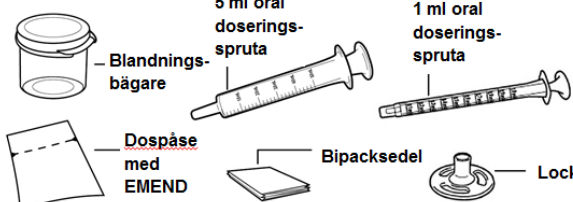
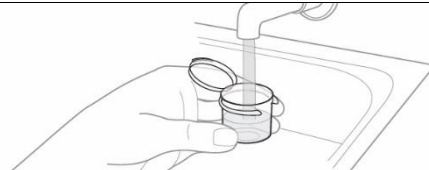
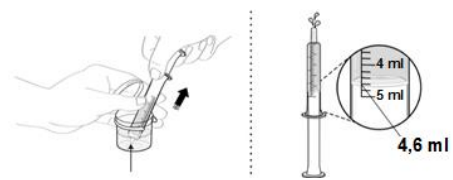
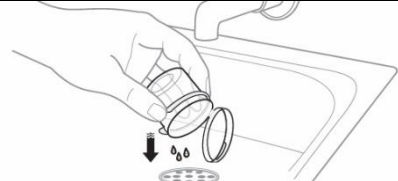

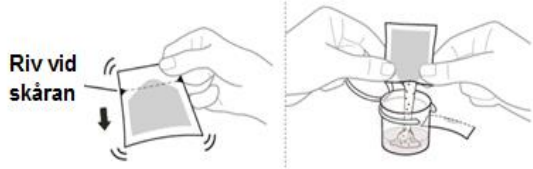
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

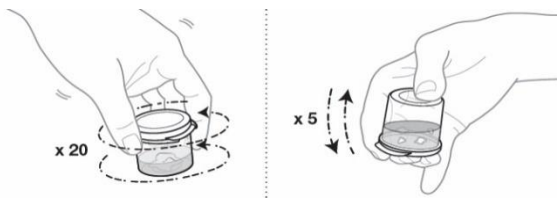
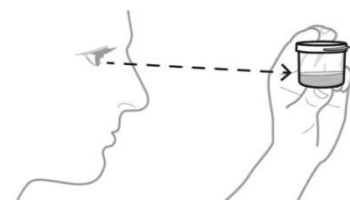

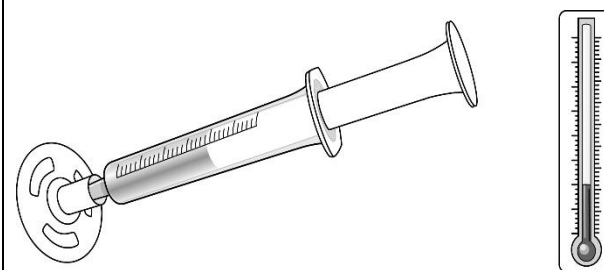
Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Instruktion för sjukvårdspersonal för beredning av den orala suspensionen

| | |
|---|--|
| <p>Varje förpackning med EMEND innehåller en dospåse med pulver till oral suspension, en 1 ml och en 5 ml oral doserings-spruta, ett lock och en blandningsbägare.</p> |  |
| <p>1. Fyll blandningsbägaren med rumstempererat dricksvatten.</p> |  |
| <p>2. Fyll den orala doserings-sprutan (5 ml) med 4,6 ml vatten från blandningsbägaren. Se till att ingen luft finns i den orala doserings-sprutan (ta bort eventuell luft).</p> |  |
| <p>3. Häll ut allt kvarvarande vatten ur blandningsbägaren.</p> |  |
| <p>4. Tillsätt vattnet i den orala doseringssprutan (4,6 ml) tillbaka till blandningsbägaren.</p> |  |
| <p>5. Varje dospåse med EMEND för oral suspension innehåller 125 mg aprepitant som ska lösas upp i 4,6 ml vatten. Detta ger en färdig koncentration om 25 mg/ml.</p> <p>Håll dospåsen med EMEND pulver till oral suspension upprätt och skaka innehållet till botten innan du öppnar den.</p> <p>6. Häll ut hela innehållet i dospåsen i blandningsbägaren som innehåller 4,6 ml vatten och klicka fast locket.</p> |  |

| | | | |
|--|--|--|--|
| <p>7. Blanda EMEND suspensionen genom att rotera försiktigt 20 gånger och sedan försiktigt vända upp och ner på blandningsbägaren 5 gånger.</p> <p>För att förhindra skumbildning, skaka inte blandningsbägaren. Blandningen ska vara grumligt rosa till ljusrosa.</p> |  | | |
| <p>8. Kontrollera om blandningen med EMEND innehåller klumpar eller skum:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Om det finns klumpar, upprepa steg 7 tills inga klumpar finns kvar. - Om det finns skum, vänta tills skummet försvinner innan du går vidare till steg 9. |  | | |
| <p>9. Fyll den orala doseringssprutan med den ordinerade dosen från blandningsbägaren enligt tabellen nedan.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Välj den orala doseringssprutan baserat på dos: <ul style="list-style-type: none"> - Använd 1 ml oral doseringsspruta om dosen är 1 ml eller lägre. - Använd 5 ml oral doseringsspruta om dosen är högre än 1 ml. - Det är vanligt att det finns kvar läkemedel i bägaren. <p>Se till att det inte finns luft i den orala doseringssprutan (ta bort eventuell luft). Se till att innehållet i den orala doseringssprutan motsvarar den ordinerade dosen.</p> |  | | |
| <p>EMEND oral suspension 25 mg/ml</p> | <p>Dag 1 3 mg/kg oralt Maximal dos 125 mg</p> | <p>Dag 2 2 mg/kg oralt Maximal dos 80 mg</p> | <p>Dag 3 2 mg/kg oralt Maximal dos 80 mg</p> |
| <p>10. Sätt på locket på den orala doseringssprutan tills ett klickljud hörs.</p> <p>11. Om dosen inte ges direkt efter att den mätts upp, förvara fyllda orala doseringssprutor i kylskåp mellan 2°C-8°C i upp till 72 timmar innan användning. När dosen/doserna lämnas ut till vårdnashavaren, instruera dem att den orala doseringssprutan ska förvaras i kylskåp tills de är redo att ge dosen.</p> <p>12. Den orala suspensionen kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30°C) i upp till 3 timmar före administrering av dosen.</p> |  | | |

| | |
|--|--|
| Kasta eventuellt kvarvarande suspension och avfall. Oanvänt läkemedel och avfall ska hanteras enligt lokala regelverk. | |
|--|--|