

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 40 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 40 mg апрепитант (aprepitant).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа 40 mg захароза

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Капсулите са непрозрачни, с бяло тяло и жълто, с цвят на горчица капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото "464" и "40 mg".

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

EMEND 40 mg е показан за предотвратяване на постоперативно гадене и повръщане (PONV) при възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Указанията за клинично приложение трябва да са съобразени с нуждите от профилактично лечение на постоперативно гадене и повръщане (PONV).

Препоръчаната перорална доза EMEND е еднократна доза от 40 mg преди въвеждане в анестезия.

Твърдата капсула трябва да се поглъща цяла.

#### Специални популации

*Старческа възраст ( $\geq 65$  години)*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2.).

#### *Пол*

Не се налага коригиране на дозата в зависимост от пола (вж. точка 5.2.)

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с терминално бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа (вж. точка 5.2.).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежко

чернодробно увреждане няма данни. Апрепитант трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на EMEND при деца и юноши на възраст под 18 години все още не е установена. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

Твърдата капсула трябва да се гълта цяла.  
EMEND може да се приема със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане

Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежка форма на чернодробно увреждане няма данни. EMEND трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.2).

#### СУРЗА4 взаимодействия

EMEND 40 mg трябва да се прилага внимателно при пациенти, получаващи едновременно пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд или алкалоидните деривати на моравото рогче. Потискането на цитохром Р450 изоензим 3А4 (СУРЗА4) от апрепитант може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези активни вещества, които могат да причинят сериозни нежелани реакции (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които силно индуцират активността на СУРЗА4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) трябва да се избягва, тъй като комбинацията води до понижени плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на EMEND и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които потискат активността на СУРЗА4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазни инхибитори) трябва да става внимателно, тъй като се очаква комбинирането да доведе до повишени плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.5).

#### Едновременно приложение с хормонални контрацептиви

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде намалена по време на приложението на EMEND и 28 дни след това. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND (вж. точка 4.5).

За допълнителна информация относно потенциала на взаимодействие на апрепитант при високи и многократни дози, моля прочетете Кратката характеристика на продукта за EMEND 80 mg твърди капсули и EMEND 125 mg твърди капсули.

Помощни вещества

EMEND съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Апрепитант е субстрат и доза-зависим инхибитор и индуктор на CYP3A4. Апрепитант е също индуктор на CYP2C9. По време на лечение еднократна доза от 40 mg апрепитант, препоръчвана за постоперативно гадене и повръщане (PONV), води до слабо потискане на CYP3A4. След края на лечението, EMEND причинява слабо преходно индуциране на CYP2C9, CYP3A4 и глюкурониране. Апрепитант е бил предмет на проучване при по-високи дози. При лечение за индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане (CINV), 3-дневна схема с 125 mg/80 mg, апрепитант представлява умерен инхибитор на CYP3A4. При апрепитант не се наблюдава взаимодействие с P-гликопротеиновия транспортер, което се доказва от липсата на взаимодействие на апрепитант с дигоксин.

Ефект на апрепитант върху фармакокинетиката на други активни вещества

##### CYP3A4 инхибиране

Като слаб инхибитор на CYP3A4, апрепитант (40 mg) може да повиши плазмените концентрации на перорално прилагани активни вещества, които се метаболизират чрез CYP3A4. Общата експозиция на перорално прилагани субстрати на CYP3A4 може да се увеличи приблизително 1,5 пъти след еднократна доза 40 mg апрепитант; очаква се ефектът на апрепитант върху плазмените концентрации на интравенозно прилагани субстрати на CYP3A4 да е по-слаб.

EMEND 40mg трябва да се прилага внимателно при пациенти, лекувани с пимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд или алкалоидните деривати на моравото рогче. Потискането от апрепитант на CYP3A4 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези активни вещества, които могат да причинят сериозни нежелани реакции.

##### Кортикостероиди:

Дексаметазон: Еднократна доза 40 mg апрепитант, прилагана едновременно с еднократна перорална доза дексаметазон 20 mg, увеличава AUC на дексаметазон 1,45 пъти. Не се препоръчва коригиране на дозата.

Метилпреднизолон: Въпреки че едновременното приложение на метилпреднизолон и еднократна доза 40 mg апрепитант не е било предмет на проучване, еднократната доза от 40 mg апрепитант причинява слабо потискане на CYP3A4 и не се очаква да промени плазмените концентрации на метилпреднизолон до клинично значима степен. Поради това не се налага коригиране на дозата.

##### Мидазолам

AUC на перорално прилаган мидазолам се повишава 1,2 пъти, когато еднократна доза апрепитант се приложи едновременно с еднократна перорална доза мидазолам; този ефект не се счита за клинично значим.

##### Индукция

Като слаб индуктор на CYP2C9, CYP3A4 и глюкуронирането, апрепитант може да понижи, плазмените концентрации на субстрати, елиминирани по тези пътища, в рамките на две седмици след започване на лечението. За субстрати на CYP2C9 и CYP3A4 индукцията е преходна, с максимален ефект достиган след 3-5 дни. Ефектът се задържа няколко дни и се очаква да е клинично незначим след две седмици от спирането на лечението с EMEND. Няма данни за ефектите върху CYP2C8 и CYP2C19. Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, за които е известно, че се метаболизират чрез CYP2C9 (напр. фенитоин,

варфарин), може да доведе до понижаване на плазмената концентрация на тези активни вещества. Базирайки се на проучвания за взаимодействие с толбутамид и перорални контрацептиви, общата експозиция на едновременно приложените активни вещества, метаболизирани посредством CYP2C9 или CYP3A4, може да се понижи до 15-30 %.

#### *Хормонални контрацептиви*

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да се понижи по време и до 28 дни след приложение на EMEND. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND.

#### *5-HT<sub>3</sub> антагонисти*

При клинични проучвания за взаимодействие апрепитант не показва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ондансетрон, гранисетрон или хидродоласетрон (активният метаболит на доласетрон).

#### Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на апрепитант

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които потискат CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазен инхибитор) трябва да става внимателно, тъй като се очаква комбинирането да доведе до няколко пъти повишение на плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.4). Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които силно индуцират CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) трябва да се избягва, тъй като комбинацията води до понижени плазмени концентрации на апрепитант, което може да доведе до намалена ефикасност. Едновременното приложение на EMEND и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

#### *Кетоконазол*

Когато еднократна доза от 125 mg апрепитант се прилага в Ден 5 от 10-дневна схема с 400 mg/ден кетоконазол, силен CYP3A4 инхибитор, AUC на апрепитант се увеличава приблизително 5 пъти, а средният терминален полуживот на апрепитант се удължава приблизително 3 пъти.

#### *Рифампицин*

Когато еднократна доза от 375 mg апрепитант се приложи в Ден 9 от 14-дневна схема с 600 mg/ден рифампицин, силен CYP3A4 индуктор, AUC на апрепитант намалява с 91 %, а средният терминален полуживот на апрепитант се скъсява с 68 %.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Контрацепция при мъже и жени

По време на и 28 дни след приложението на EMEND, ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена. По време на лечението с EMEND и 2 месеца след приема на последната доза трябва да се използват алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### Бременност

Няма клинични данни за експозиция на апрепитант при бременни. Проучванията при животни не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вж. точка 5.3). Потенциалните ефекти на промените в неврокининовата регулация върху репродукцията не са известни. EMEND не трябва да се използва по време на бременност, ако това не е категорично необходимо.

### Кърмене

Апрепитант се екскретира в млякото при пълхове с лактация. Не е известно дали апрепитант се екскретира в кърмата при хора; поради това при лечение с EMEND не се препоръчва кърмене.

### Фертилитет

Проучванията върху фертилитета не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на поведението при чифтосване, фертилитета, ембрионалното/феталното развитие или броя и подвижността на сперматозоидите (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

EMEND може да повлияе незначително способността за шофиране и работа с машини. След използване на EMEND може да се появят замаяване и умора (вж. точка 4.8).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на апрепитант е оценен при близо 6 500 индивиди.

Нежелани лекарствени реакции се съобщават при близо 4 % от пациентите, лекувани с 40 mg апрепитант, в сравнение с приблизително 6 % от пациентите, лекувани с 4 mg ондансетрон интравенозно. При контролирани клинични изпитвания при пациенти под обща анестезия, 564 пациенти получават 40 mg апрепитант перорално и 538 пациенти получават 4 mg ондансетрон интравенозно. Повечето съобщени при тези клинични изпитвания нежелани реакции се описват като леки до умерени.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, по-често срещани при пациенти, лекувани с 40 mg апрепитант (1,1 %), отколкото при тези с ондансетрон (1,0 %), са повишаване на ALT.

### Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани при ПОГП проучвания с по-висока честота при пациенти, лекувани с апрепитант, отколкото при тези на ондансетрон или при постмаркетингова употреба:

Честотата на реакциите се определя като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Нарушения на имунната система	реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции	с неизвестна честота
Психични нарушения	безсъние	нечести
Нарушения на нервната система	дизартрия, хипоестезия, сетивни нарушения	нечести
Нарушения на очите	миоза, намалена зрителна острота	нечести
Сърдечни нарушения	брадикардия	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	диспнея, хрипове	нечести
Стомашно-чревни нарушения	болка в горната част на корема, абнормни коремни шумове, сухота в устата, гадене, стомашен дискомфорт, запек*, субилеус*	нечести

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	сърбеж, обрив, уртикария, синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза	с неизвестна честота
Изследвания	повишена ALT	чести

\*Съобщени при пациенти, приемащи по-висока доза апрепитант.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Допълнителни нежелани реакции се наблюдават при пациенти, лекувани с апрепитант (125 mg/80 mg) в схема за индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане (CINV) и с по-висока честота от тази при стандартно лечение: раздуване на корема, коремна болка, акне, , анемия, тревожност, повишаване на AST, астения, повишена алкална фосфатаза в кръвта, понижен натрий в кръвта, кандидоза, сърдечносъдови нарушения, гръден дискомфорт, когнитивни нарушения, конюнктивит, кашлица, намален апетит, дезориентация, замаяност, перфорация на дуоденална язва, дисгеузия, диспепсия, дизурия, оригване, еуфорично настроение, твърди изпражнения, умора, фебрилна неутропения, събиране на газове, нарушение в походката, гастроезофагеална рефлуксна болест, наличие на глюкоза в урината, болезнено хълцане, горещи вълни, хиперхидроза, летаргия, общо неразположение, мускулни спазми, мускулна слабост, гадене\*, неутропеничен колит, понижен брой неутрофили, оток, орофарингеална болка, палпитации, светочувствителни реакции, полакиурия, полидипсия, постназален секрет, сърбящ обрив, наличие на червени кръвни клетки в урината, себорея, кожни лезии, кихане, сънливост, стафилококова инфекция, стоматит, дразнене на гърлото, тинитус, повишено отделяне на урина, повръщане\*, загуба на тегло.

\*Гадене и повръщане са параметри на ефикасност през първите 5 дни след прилагане на химиотерапия и се съобщават като нежелани реакции само след това.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

При случай на предозиране, приложението на EMEND трябва да се преустанови и да се осигурят общо поддържащо лечение и наблюдение. Поради антиеметичната активност на апрепитант, повръщането, предизвикано от лекарствения продукт, може да се окаже неефикасно.

Апрепитант не може да се отстрани с хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметични средства и средства против гадене, АТС код: A04AD12

Апрепитант е селективен антагонист с висок афинитет към човешките P неврокинин 1 (NK<sub>1</sub>) рецептори.

При 2 многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, контролирани с активен продукт за сравнение, паралелно-групови фаза III клинични проучвания, апрепитант се сравнява с ондансетрон при ПОГП. Участвали са 1 658 пациенти с коремна операция. Повечето от пациентите са жени (> 90 %), основно с гинекологични операции. Пациентите са

рандомизирани да получават 40 mg апрепитант, 125 mg апрепитант или 4 mg ондансетрон. Апрепитант е прилаган перорално с 50 ml вода 1 до 3 часа преди анестезия. Ондансетрон е прилаган интравенозно непосредствено преди въвеждането в анестезия. Антиеметичната активност на апрепитант е оценена през периода от 0 до 48 часа след края на операцията. Резултатите показват, че по-голям процент от постхирургичните пациенти са с пълен отговор (липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) при апрепитант 40 mg в сравнение с ондансетрон 4 mg (долната граница на С.І. е 0,0, което е показателно за гранична значимост), както е посочено на Таблица 1.

Таблица 1

Процент постоперативни пациенти, които се повлияват от лечението, по групи на лечение  
Комбинирани резултати от 2 клинични изпитвания фаза III

	Апрепитант 40 mg перорално (N=541)		Ондансетрон 4 mg интравенозно (N=526)		Процент разлика (%) <sup>§</sup> и 95 % С.І. <sup>#</sup>	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	95 % С.І.
Пълен отговор (0-24 часа) <sup>†</sup>	298/541	(55,1)	258/526	(49,0)	5,9	(0,0, 11,8)

<sup>†</sup> Пълен отговор: липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение

<sup>§</sup> Разлика (%) изчислена като апрепитант 40 mg минус ондансетрон 4 mg

<sup>#</sup> Разлика (%) и 95 % С.І., изчислени по стратифицирания метод на Miettinen-Nurminen с тегла по Cochran-Mantel-Haenszel

Намалението на риска от епизоди на повръщане за период от 0 до 24 часа при апрепитант 40 mg по отношение на ондансетрон 4 mg е 53,3 % (95 % С.І.: 35,3 до 66,3) при анализ, който отстранява пациенти в момента на използване на облекчаващо лечение.

### Педиатрична популация

Проучвания, оценяващи използването на апрепитант при педиатрични пациенти, протичат в момента (вж. точка 4.2 за информация при педиатрична употреба).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Апрепитант е с нелинейна фармакокинетика. С повишаване на дозата намаляват както клирънсът, така и абсолютната бионаличност.

### Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на апрепитант е 67 % за 80 mg капсула и 59 % за 125 mg капсула. Средната максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на апрепитант се достига приблизително за 4 часа.

След перорално приложение на еднократна доза от 40 mg EMEND на гладно,  $AUC_{0-\infty}$  (средна стойност ± стандартно отклонение (SD)) е била  $8,0 \pm 2,1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ , а  $C_{max}$  е била  $0,7 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$ . Медианата на  $t_{max}$  е била 3,0 часа.

Едновременният прием на доза от 40 mg и стандартна закуска намалява само  $C_{max}$  на апрепитант с 18 %, без да повлиява  $AUC$ . Това не се счита за клинично значимо.

### Разпределение

Апрепитант се свързва с протеините във висока степен, със средно 97 %. Средно геометричният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{d_{ss}}$ ) при хора е приблизително 66 l.



### Биотрансформация

Апрепитант е подложен на екстензивен метаболизъм. При здрави млади хора, апрепитант съставлява приблизително 19 % от радиоактивността в плазмата за период от 72 часа след еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [<sup>14</sup>C]-фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, което показва, че в плазмата има значително количество метаболити. В човешката плазма са идентифицирани дванадесет метаболита на апрепитант. Метаболизмът на апрепитант се осъществява основно чрез окисление на морфолиновия пръстен и неговите странични вериги, като получените метаболити имат само слаба активност. Проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микросоми показват, че апрепитант се метаболизира основно чрез CYP3A4 и с възможно малко участие на CYP1A2 и CYP2C19.

### Елиминиране

Апрепитант не се екскретира непроменен в урината. Метаболитите се екскретират в урината и чрез жлъчна екскреция във фекалиите. След еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [<sup>14</sup>C]-фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, на здрави индивиди, 57 % от радиоактивността се възстановява в урината и 45 % във фекалиите.

Плазменият клирънс на апрепитант е доза-зависим, намалява с повишаването на дозата и е в диапазона приблизително на 60 до 72 ml/min в диапазона на терапевтичната доза.

Терминалният полуживот е приблизително в границите на 9 до 13 часа след приложение на еднократна доза от 40 mg.

### Фармакокинетика при специални популации

*Старческа възраст:* След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg апрепитант в Ден 1 и 80 mg един път дневно в Ден 2 до 5, AUC<sub>0-24 часа</sub> на апрепитант е била 21 % по-висока в Ден 1 и 36 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) в сравнение с млади хора. C<sub>max</sub> е била 10 % по-висока в Ден 1 и 24 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст в сравнение с млади хора. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата прилаган EMEND при пациенти в старческа възраст.

*Пол:* След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg апрепитант, C<sub>max</sub> на апрепитант е 16 % по-висока при жени в сравнение с мъже. Полуживотът на апрепитант е 25 % по-кратък при жени в сравнение с мъже, а неговият t<sub>max</sub> се получава в приблизително еднакъв момент. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата EMEND в зависимост от пола.

*Чернодробно увреждане:* Лекото чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) не влияе в клинично значима степен върху фармакокинетиката на апрепитант. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Въз основа на съществуващите данни не може да се направят заключения относно влиянието на умереното чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) върху фармакокинетиката на апрепитант. Няма клинични или фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

*Бъбречно увреждане:* Еднократна доза от 240 mg апрепитант е приложена на пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) и на пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD), налагащо хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане AUC<sub>0-∞</sub> на общия апрепитант (свободен и свързан с протеини) се понижава с 21 %, а C<sub>max</sub> се понижава с 32 % в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с ESRD на хемодиализа, AUC<sub>0-∞</sub> на общия апрепитант се понижава с 42 %, а C<sub>max</sub> се понижава с 32 %. Поради умереното понижение в свързването на апрепитант с протеини при пациенти с бъбречно заболяване, AUC на фармакологично активния, несвързан апрепитант, не се повлиява значимо при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение със здрави индивиди. Хемодиализа, проведена 4 или 48 часа след прилагане, не показва значим ефект върху фармакокинетиката на апрепитант; по-малко от 0,2 % от дозата се възстановява в диализата.

Не се налага коригиране на дозата EMEND при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с ESRD на хемодиализа.

#### Връзка между концентрация и ефект

Образни изследвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ), с използване на високо специфични NK<sub>1</sub>-рецепторни изотопи, при здрави млади мъже показват, че апрепитант прониква в мозъка и се свързва с NK<sub>1</sub> рецепторите по начин, зависим от дозата и плазмената концентрация. Постигнатите при апрепитант плазмени концентрации при 3-дневна схема с EMEND са прогнозирани да осигурят над 95 % свързване с мозъчните NK<sub>1</sub>-рецептори.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни показват, че не съществува специфичен риск за хората, въз основа на резултатите от проучвания за токсичност при еднократно и многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност. В същото време, следва да се отбележи, че системната експозиция при мъжки плъхове е по-слаба отколкото терапевтичната при хора 40 mg. Следователно не е възможно да се направи адекватна оценка на потенциалните ефекти върху фертилитета при мъжки плъхове. В същото време, при продължило 9 месеца проучване при кучета, не се наблюдава промяна в тежестта на органите както и съществени хистоморфологични промени в мъжките репродуктивни органи при системно прилагане на дози 35 пъти превишаващи терапевтичните дози от 40 mg при хора. Независимо че при проучванията върху репродуктивната токсичност при животни от женски пол, при нива превишаващи 3,5 – 4 пъти дозите от 40 mg прилагани при хора, не са установени нежелани лекарствени реакции, потенциалните ефекти на промените в неврокининовата регулация върху репродукцията не са известни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Захароза

Микрокристална целулоза (E 460)

Хидроксипропилцелулоза (E 463)

Натриев лаурилсулфат

#### Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

Железен оксид, жълт (E 172)

#### Масило за печат

Шеллак

Калиев хидроксид

Железен оксид, черен (E 172)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

4 години.

#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

#### **6.5 Данни за опаковката**

Налични са различни видове опаковки:

Алуминиев блистер, съдържащ една капсула от 40 mg.

5 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една капсула от 40 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Обединено кралство

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/007

EU/1/03/262/008

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2003

Дата на последно подновяване: 11 ноември 2008

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е представена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 80 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка капсула съдържа 80 mg апрепитант (aprepitant.)

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа 80 mg захароза

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула.

Капсулите са непрозрачни, с бяло тяло и капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото "461" и "80 mg".

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Предотвратяване на остро и проявяващо се по-късно гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна, базирана на цисплатин, химиотерапия при карцином при възрастни.

Предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна химиотерапия при карцином при възрастни.

EMEND 80 mg се дава като част от комбинирано лечение (вж. точка 4.2).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

EMEND се прилага в продължение на 3 дни като част от схема, която включва кортикостероид и 5-HT<sub>3</sub> антагонист. Препоръчаната доза е 125 mg перорално един път дневно един час преди химиотерапевтично лечение в Ден 1 и 80 mg перорално един път дневно в Ден 2 и 3.

Представените по-долу схеми се препоръчват за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с еметогенна химиотерапия при карцином:

*Силно еметогенна химиотерапевтична схема*

	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4
EMEND	125 mg перорално	80 mg перорално	80 mg перорално	не се прилага
Дексаметазон	12 mg перорално	8 mg перорално	8 mg перорално	8 mg перорално
5-НТ <sub>3</sub> антагонисти	Стандартни дози 5-НТ <sub>3</sub> антагонисти. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ <sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация	не се прилага	не се прилага	не се прилага

**Дексаметазон** трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтично лечение в Ден 1 и сутринта в Ден 2 до 4. Дозата дексаметазон трябва да е съобразена с взаимодействията на активното вещество.

*Умерено еметогенна химиотерапевтична схема*

	Ден 1	Ден 2	Ден 3
EMEND	125 mg перорално	80 mg перорално	80 mg перорално
Дексаметазон	12 mg перорално	не се прилага	не се прилага
5-НТ <sub>3</sub> антагонисти	Стандартни дози 5-НТ <sub>3</sub> антагонисти. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ <sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация	не се прилага	не се прилага

**Дексаметазон** трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтично лечение в Ден 1. Дозата дексаметазон трябва да е съобразена с взаимодействията на активното вещество.

Данните за ефикасност при комбиниране с други кортикостероиди и 5-НТ<sub>3</sub> антагонисти са ограничени. За допълнителна информация относно едновременното приложение с кортикостероиди, вижте точка 4.5. Моля, прочетете Кратките характеристики на едновременно приложените 5-НТ<sub>3</sub> антагонисти.

*Специални популации*

*Старческа възраст (≥ 65 години)*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2.).

*Пол*

Не се налага коригиране на дозата в зависимост от пола (вж. точка 5.2.).

*Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с терминално бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа (вж. точка 5.2.).

*Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежко чернодробно увреждане няма данни. Апрепитант трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж точки 4.4 и 5.2.).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на EMEND при деца и юноши на възраст под 18 години все още не е установена. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

Твърдата капсула трябва да се гълта цяла.

EMEND може да се приема със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с пимозид, терфенадин, астемизол или цисаприд (вж. точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане

Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежка форма на чернодробно увреждане няма данни. EMEND трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.2).

#### CYP3A4 взаимодействия

EMEND трябва да се прилага внимателно при пациенти, получаващи едновременно перорално прилагани активни вещества, които се метаболизират основно чрез CYP3A4 и с ограничен терапевтичен обхват, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, алфентанил, диерготамин, ерготамин, фентанил и гуидин (вж. точка 4.5). Освен това, съпътстващо лечение с иринотекан трябва да се провежда особено внимателно, тъй като комбинацията може да доведе до повишена токсичност.

Едновременното приложение на EMEND и производни на алкалоидните деривати на моравото рогче, които са субстрати на CYP3A4, може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези активни вещества. Поради това се препоръчва повишено внимание поради потенциалния риск от свързана с моравото рогче токсичност.

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които силно индуцират активността на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) трябва да се избягва, тъй като комбинацията води до понижени плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на EMEND и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които потискат активността на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазни инхибитори) трябва да става внимателно, тъй като се очаква комбинирането да доведе до повишени плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.5).

#### Едновременно приложение с варфарин (CYP2C9 субстрат)

Едновременното приложение на EMEND с варфарин води до скъсяване на протромбиновото време, отчитано като международно нормализирано отношение (INR). При пациенти на продължително лечение с варфарин, INR би следвало да бъде мониторирано непрекъснато по време на лечение с EMEND и 14 дни след всяка 3-дневна схема с EMEND (вж. точка 4.5).

#### Едновременно приложение с хормонални контрацептиви

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде намалена по време и до 28 дни след приложение на EMEND. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND (вж. точка 4.5).

#### Помощни вещества

EMEND съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Апрепитант (125 mg/80 mg) е субстрат, умерен инхибитор и индуктор на CYP3A4. Апрепитант е и индуктор на CYP2C9. По време на лечение с EMEND, CYP3A4 се потиска. След края на лечението, EMEND причинява преходно слабо индуциране на CYP2C9, CYP3A4 и глюкурониране. При апрепитант не се наблюдава взаимодействие с Р-гликопротеиновия транспортер, което се доказва от липсата на взаимодействие на апрепитант с дигоксин.

#### Ефект на апрепитант върху фармакокинетиката на други активни вещества

##### CYP3A4 инхибиране

Като умерен инхибитор на CYP3A4, апрепитант (125 mg/80 mg) може да повиши плазмените концентрации на перорално, едновременно прилагани активни вещества, които се метаболизират чрез CYP3A4. Общата експозиция на перорално прилагани субстрати на CYP3A4 може да се увеличи приблизително 3 пъти по време на 3-дневно лечение с EMEND; очаква се ефектът на апрепитант върху плазмените концентрации на интравенозно прилагани субстрати на CYP3A4 да е по-слаб. EMEND не трябва да се използва едновременно с пимозидин, терфенадин, астемизол или цисаприд (вж. точка 4.3). Потискането на CYP3A4 от апрепитант може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на тези активни вещества, които могат да причинят сериозни или животозастрашаващи реакции. Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане на EMEND и перорално приложени активни вещества, които се метаболизират главно през CYP3A4 и с ограничен терапевтичен обхват, като циклоспорин, такролимус, сиголимус, евролимус, алфентанил, диерготамине, ерготамине, фентанил и гуидин (вж. точка 4.4).

#### *Кортикостероиди*

Дексаметазон: Обичайната перорална доза дексаметазон трябва да се понижи с приблизително 50 %, приедновременното приложение със схема с EMEND 125 mg/80 mg. Дозата дексаметазон при клинични изпитвания с индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане е избрана като се имат предвид взаимодействията на активното вещество (вижте точка 4.2). EMEND, прилаган в схема по 125 mg с дексаметазон, прилаган едновременно перорално в доза 20 mg в Ден 1, и EMEND, прилаган като 80 mg/ден с дексаметазон, прилаган едновременно перорално като 8 mg в Ден 2 до 5, увеличава AUC на дексаметазон, субстрат на CYP3A4, 2,2 пъти в Ден 1 и 5.

Метилпреднизолон: Обичайната интравенозно прилагана доза метилпреднизолон трябва да бъде намалена приблизително с 25 %, а обичайната перорална доза метилпреднизолон трябва да бъде намалена приблизително с 50 % при едновременно приложение със схема с EMEND 125 mg/80 mg. EMEND, прилаган в схема в по 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, увеличава AUC на метилпреднизолон, субстрат на CYP3A4, 1,3 пъти в Ден 1 и 2,5 пъти в Ден 3, когато метилпреднизолон се прилага едновременно интравенозно като 125 mg в Ден 1 и перорално като 40 mg в Ден 2 и 3.

При продължително лечение с метилпреднизолон, AUC на метилпреднизолон може да намалее в по-късен момент в рамките на 2 седмици след започване на доза EMEND поради индуциращия ефект на апрепитант върху CYP3A4. Може да се очаква този ефект да бъде по-изразен при перорално прилаган метилпреднизолон.

### *Химиотерапевтични лекарствени продукти*

При фармакокинетични проучвания EMEND, прилаган като схема по 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, не повлиява фармакокинетиката на доцетаксел, прилаган интравенозно в Ден 1, или винорелбин, прилаган интравенозно в Ден 1 или Ден 8. Тъй като ефектът на EMEND върху фармакокинетиката на перорално прилагани субстрати на CYP3A4 е по-голям от ефекта на EMEND върху фармакокинетиката на интравенозно прилагани субстрати на CYP3A4, не може да се изключи взаимодействие при перорално прилагани химиотерапевтични лекарствени продукти, метаболизирани основно или частично чрез CYP3A4 (напр. етопозид, винорелбин). Препоръчва се повишено внимание и може да е уместно допълнително наблюдение при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, метаболизирани основно или частично чрез CYP3A4 (вж. точка 4.4). Постмаркетингови събития, свързани с невротоксичност, се съобщават като възможна нежелана реакция към ифосфамид, след едновременно приложение на апрепитант и ифосфамид.

### *Имуносупресори*

По време на 3-дневния CINV режим се очаква преходно умерено повишаване, последвано от слабо понижаване в експозицията на имуносупресорното метаболизиране на CYP3A4 (т.е. циклоспорин, такролимус, евролимус и сиролимус). Предвид кратката продължителност на 3-дневната схема и с ограничени време-зависими промени в експозицията, не се препоръчва намаляване на дозата на имуносупресорите по време на 3 дневното едновременно приложение с EMEND.

### *Мидазолам*

Потенциалните ефекти от повишените плазмени концентрации на мидазолам или други бензодиазепини, метаболизирани чрез CYP3A4 (алпразолам, триазолам), би следвало да се вземе предвид, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND увеличава AUC на мидазолам, чувствителен CYP3A4 субстрат, 2,3 пъти в Ден 1 и 3,3 пъти в Ден 5, когато едновременно се приложи с еднократна доза перорален мидазолам 2 mg в Ден 1 и 5 от схема с EMEND 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Дни 2 до 5.

При друго проучване с интравенозно приложение на мидазолам, EMEND се прилага като 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, а мидазолам 2 mg се прилага интравенозно преди прилагането на 3-дневна схема с EMEND и в Дни 4, 8 и 15. EMEND увеличава AUC на мидазолам 25 % в Ден 4 и намалява AUC на мидазолам 19 % в Ден 8 и 4 % в Ден 15. Тези ефекти не се считат за клинично значими.

При трето проучване с интравенозно и перорално прилаган мидазолам, EMEND се прилага като 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Дни 2 и 3, заедно с ондансетрон 32 mg в Ден 1, дексаметазон 12 mg в Ден 1 и 8 mg в Дни 2-4. Тази комбинация (т.е. EMEND, ондансетрон и дексаметазон) намалява AUC на пероралния мидазолам 16 % в Ден 6, 9 % в Ден 8, 7 % в Ден 15 и 17 % в Ден 22. Тези ефекти не се считат за клинично значими.

Завършено е и четвърто изпитване с интравенозно прилаган мидазолам и EMEND.

Интравенозен мидазолам 2 mg се прилага 1 час след перорално приложение на еднократна доза EMEND 125 mg. Плазмената AUC на мидазолам се увеличава с 1,5 пъти. Този ефект не се счита за клинично значим.

### *Индукция*

Като слаб индуктор на CYP2C9, CYP3A4 и глюкуронирането, апрепитант може да понижи плазмените концентрации на субстрати, елиминирани по тези пътища, в рамките на две седмици след започване на лечението. Този ефект може да се прояви само след края на 3-дневна схема с EMEND. За субстрати на CYP2C9 и CYP3A4 индукцията е преходна, с максимален ефект достиган 3-5 дни след края на 3-дневното лечение с EMEND. Ефектът се



задържа няколко дни, след което бавно отслабва и е клинично незначим след две седмици от спирането на лечението с EMEND. Лека индукция на глюкуронирането се наблюдава и при прилагане на 80 mg перорален апрепитант в продължение на 7 дни. Няма данни за ефектите върху CYP2C8 и CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при приложение през същия период от време на варфарин, аценокумарол, толбутамид, фенитоин или други лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез CYP2C9.

#### *Варфарин*

При пациенти на продължително лечение с варфарин, протромбиновото време (INR) би следвало да се проследява стриктно при лечение с EMEND и 2 седмици след всяка 3-дневна схема на лечение с EMEND за индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане (вж. точка 4.4). Когато на здрави индивиди, които са стабилизирани на продължително лечение с варфарин, се приложи еднократна доза 125 mg EMEND в Ден 1, последвана от 80 mg/ден в Ден 2 и 3, няма ефект на EMEND върху плазмената AUC на R(+) или S(-) варфарин, определени в Ден 3; в същото време има 34 % понижение в най-ниската концентрация на S(-) варфарин (субстрат на CYP2C9), съпроводено с 14 % понижение в INR 5 дни след края на лечението с EMEND.

#### *Толбутамид*

EMEND, прилаган в доза 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, намалява AUC на толбутамид (субстрат на CYP2C9) с 23 % в Ден 4, 28 % в Ден 8 и 15 % в Ден 15, когато еднократна доза толбутамид от 500 mg се приложи перорално преди прилагането на 3-дневна схема с EMEND и в Ден 4, 8 и 15.

#### *Хормонални контрацептиви*

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да се понижи по време и до 28 дни след приложение на EMEND. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи на контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND.

При клинично проучване, еднократна доза перорален контрацептив, съдържащ етинил естрадиол и норетиндрон, се прилага в Ден 1 до 21 с EMEND, прилаган като схема по 125 mg в Ден 8 и 80 mg/ден в Ден 9 и 10, с ондансетрон 32 mg интравенозно в Ден 8 и перорален дексаметазон, прилаган като 12 mg в Ден 8, и 8 mg/ден в Ден 9, 10 и 11. През периода между Ден 9 и 21 на това проучване има понижение до 64 % в междинните концентрации на етинил естрадиол и понижение до 60 % в междинните концентрации на норетиндрон.

#### *5-HT<sub>3</sub> антагонисти*

При клинични проучвания за взаимодействие апрепитант не показва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ондансетрон, гранисетрон или хидродоласетрон (активният метаболит на доласетрон).

#### Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на апрепитант

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които потискат CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазен инхибитор) трябва да става внимателно, тъй като се очаква комбинирането да доведе до няколко пъти повишение на плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които са силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал), трябва да се избягва, тъй като комбинацията води до понижени плазмени концентрации на апрепитант, което може да доведе до по-ниска ефикасност на EMEND. Едновременното приложение на EMEND и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

#### *Кетоконазол*

Когато еднократна доза от 125 mg апрепитант се прилага в Ден 5 от 10-дневна схема с 400 mg/ден кетоконазол, силен CYP3A4 инхибитор, AUC на апрепитант се увеличава приблизително 5-пъти, а средният терминален полуживот на апрепитант се удължава приблизително 3-пъти.

#### *Рифампицин*

Когато еднократна доза от 375 mg апрепитант се приложи в Ден 9 от 14-дневна схема с 600 mg/ден рифампицин, силен CYP3A4 индуктор, се понижава AUC на апрепитант с 91 % и средният терминален полуживот с 68 %.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Контрацепция при мъже и жени

По време на и 28 дни след приложението на EMEND, ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена. По време на лечението с EMEND и 2 месеца след приема на последната доза трябва да се използват алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### Бременност

Няма клинични данни за експозиция на апрепитант при бременни. Потенциалът на апрепитант за репродуктивна токсичност не е напълно определен, тъй като при проучвания при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора след дози от 125 mg/80 mg. Тези проучвания не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вж. точка 5.3). Потенциалните ефекти на промените в неврокининовата регулация върху репродукцията не са известни. EMEND не трябва да се използва по време на бременност, ако това не е категорично необходимо.

#### Кърмене

Апрепитант се екскретира в млякото при плъхове с лактация. Не е известно дали апрепитант се екскретира в кърмата при хора; поради това при лечение с EMEND не се препоръчва кърмене.

#### Фертилитет

Потенциалът на апрепитант за въздействие върху фертилитета не е напълно определен, защото при проучванията при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора. Тези проучвания върху фертилитета не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на поведението при чифтосване, фертилитета, ембрионалното/феталното развитие или броя и подвижността на сперматозоидите (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

EMEND може да повлияе незначително способността за шофиране и работа с машини. След използване на EMEND може да се появят замаяване и умора (вж. точка 4.8).

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на апрепитант е оценен при близо 6 500 индивиди.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, по-често срещани при пациенти, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при стандартно лечение, при пациенти на силно еметогенна химиотерапия (СЕХ), са: хълцане (4,6 % срещу 2,9 %), повишени стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) (2,8 % срещу 1,1 %), запек (2,4 % срещу 2,0 %), главоболие (2,2 % срещу 1,8 %) и намален апетит (2,0 % срещу 0,5 %). Най-често наблюдаваната нежелана

реакция, по-често срещана при пациенти, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при стандартно лечение, при пациенти на умерено еметогенна химиотерапия (УЕХ), е умора (1,4 % срещу 0,9 %).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани при сборен анализ на СЕХ и УЕХ проучвания с по-висока честота при апрепитант, отколкото при стандартно лечение или при постмаркетингова употреба:

Честотата на реакциите се определя като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и инфестации	кандидоза, стафилококова инфекция	редки
Нуршения на кръвта и лимфната система	фебрилна неутропения, анемия	нечести
Нарушения на имунната система	реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции	с неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	намален апетит	чести
	полидипсия	редки
Психични нарушения	тревожност	нечести
	дезориентация, еуфорично настроение	редки
Нарушения на нервната система	главоболие	чести
	замайване, сънливост	нечести
	когнитивни нарушения, летаргия, дисгеузия	редки
Нарушения на очите	конюнктивит	редки
Нарушения на ухото и лабиринта	тинитус	редки
Сърдечни нарушения	палпитации	нечести
	брадикардия, сърдечно-съдово нарушение	редки
Съдови нарушения	горещи вълни	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	хълцане	чести
Стомашно-чревни нарушения	орофарингеална болка, кихане, кашлица, постназална секреция, дразнене в гърлото	редки
	запек, диспепсия	чести
	оригване, гадене*, повръщане*, гастроезофагеална рефлуксна болест, коремна болка, сухота в устата, подуване на корема	нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	перфорация на дуоденална язва, стоматит, раздуване на корема, твърди изпражнения, неутропеничен колит	редки
	обрив, акне	нечести
	светочувствителни реакции, хиперхидроза, себорея, кожна лезия, сърбящ обрив, синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза	редки
	сърбеж, уртикария	с неизвестна честота

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	мускулна слабост, мускулни спазми	редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	дизурия	нечести
	полакиурия	редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора	чести
	астения, общо неразположение	нечести
	оток, дискомфорт в гърдите, нарушение в походката	редки
Изследвания	повишена ALT	чести
	повишена AST, повишена алкална фосфатаза в кръвта	нечести
	наличие на червени кръвни клетки в урината, понижен натрий в кръвта, понижено тегло, понижен брой неутрофили, наличие на глюкоза в урината, повишено отделяне на урина	редки

\*Гадене и повръщане са параметри на ефикасност през първите 5 дни след прилагане на химиотерапия и се съобщават като нежелани реакции само след това.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Профилите на нежеланите реакции в Multiple-Cycle разширение на CEX и UEX изпитванията до 6 допълнителни цикъла химиотерапия са като цяло подобни на наблюдаваните в Цикъл 1.

В едно допълнително активно контролирано клинично проучване при 1 169 пациенти, получаващи апрепитант и CEX, профилът на нежеланите реакции като цяло е сходен с този, наблюдаван при другите изпитвания с апрепитант и CEX.

Допълнителни нежелани реакции се наблюдават при пациенти, лекувани с апрепитант за постоперативно гадене и повръщане (ПОГП) и с по-висока честота от тази при ондансетрон: болка в горната част на корема, абнормни коремни шумове, запек\*, дизартрия, задух, хипоестезия, безсъние, миоза, гадене, сетивни смущения, стомашен дискомфорт, субилеус\*, намалена зрителна острота, хрипове.

\*Съобщени са при пациенти, приемащи по-висока доза апрепитант.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

При случай на предозиране, приложението на EMEND трябва да се преустанови и да се осигурят общо поддържащо лечение и наблюдение. Поради антиеметичната активност на апрепитант, повръщането, предизвикано от лекарствения продукт, може да се окаже неефикасно.

Апрепитант не може да се отстрани с хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметични средства и средства против гадене, АТС код: A04AD12

Апрепитант е селективен антагонист с висок афинитет към човешките P неврокинин 1 (NK<sub>1</sub>) рецептори.

#### 3-дневна схема на апрепитант

При 2 рандомизирани, двойно-слепи проучвания с общо 1 094 пациенти на химиотерапия включваща цисплатин  $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ , апрепитант в комбинирана схема с ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартна схема (плацебо плюс ондансетрон 32 mg интравенозно прилаган в Ден 1 плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1 и 8 mg перорално два пъти дневно в Дни 2 и 4). Въпреки че е използвана в клинични изпитвания, ондансетрон 32 mg интравенозна доза не се препоръчва вече. За подходящото дозиране на избрания 5-HT<sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация.

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно по време на Цикъл 1. Резултатите се оценяват за всяко отделно проучване и за двете проучвания заедно.

Обобщение на основните резултати от комбинирания анализ е представено в Таблица 1.

Таблица 1  
Процент пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които се повлияват от лечението, по лекувана група и фаза — Цикъл 1

СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ	Схема с апрепитант (N=521) <sup>†</sup> %	Стандартно лечение (N=524) <sup>†</sup> %	Разлики* %	(95 % CI)
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 часа	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 часа	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
<b>ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ</b>				
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 часа	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 часа	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност за VAS &lt; 25 mm по скала от 0-100 mm)</b>				
Общо (0-120 часа)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 часа	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

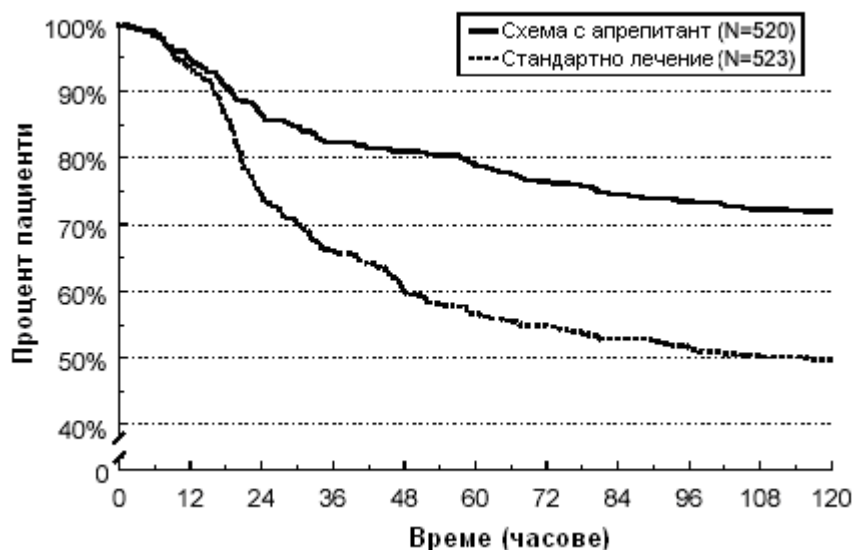
\* Доверителните интервали се изчисляват без коригиране спрямо пол и съпътстващо лечение, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

<sup>†</sup> При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и анализа на късната фаза; при един пациент на стандартно лечение има данни за късната фаза и е изключен от общия анализ и от анализа на острата фаза.

Очакваното време до първо повръщане в комбинирания анализ е изобразено графично по Kaplan-Meier на Фигура 1.

Фигура 1

Процент пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които не са повръщали през дадения период – Цикъл 1



Статистически значими разлики в ефикасността се наблюдават при всяко от двете отделни изпитвания.

При същите две клинични изпитвания 851 пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 5 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата с апрепитант се запазва през всички цикли.

При рандомизирано, двойно-сляпо изпитване с общо 866 пациенти (864 жени, 2 мъже), получавали химиотерапия, включваща циклофосфамид 750-1500 mg/m<sup>2</sup> или циклофосфамид 500-1500 mg/m<sup>2</sup> и доксорубицин (< 60 mg/m<sup>2</sup>) или епирубицин (< 100 mg/m<sup>2</sup>), апрепитант в комбинация със схема ондансетрон/ дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартно лечение (плацебо плюс ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно през Цикъл 1.

Обобщение на основните резултати от това проучване е показано в Таблица 2.

Таблица 2  
Процент пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза — Цикъл 1  
умерено еметогенна химиотерапия

СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ	Схема с апрепитант (N = 433) <sup>†</sup> %	Стандартно лечение (N = 424) %	Разлики* % (95 % CI)	
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 часа	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 часа	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
<b>ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ</b>				
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 часа	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 часа	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност за VAS &lt; 25 mm по скала от 0-100 mm)</b>				
Общо (0-120 часа)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 часа	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 часа	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

\* Доверителните интервали се изчислявани без коригиране спрямо възраст (< 55 години, ≥ 55 години) и проучвана група, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

<sup>†</sup> При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и анализа на късната фаза.

При същото клинично изпитване 744 пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 3 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата с апрепитант се запазва през всички цикли.

Във второ многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, с паралелни групи клинично изпитване схемата с апрепитант се съпоставя със стандартна терапия при 848 пациенти (652 жени, 196 мъже) на химиотерапия по схема, включваща всяка интравенозна доза оксалиплатин, карбоплатин, епирубицин, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, даунорубицин, доксорубицин, циклофосфамид интравенозно (< 1 500 mg/m<sup>2</sup>); или цитарабин интравенозно (> 1 g/m<sup>2</sup>). Пациентите, получаващи апрепитант по схема, са на химиотерапия за множество видове тумори, включително 52 % с рак на гърдата, 21 % с рак на стомашно-чревния тракт, включително рак на дебелото черво, 13 % с рак на белия дроб и 6 % с гинекологичен рак. Схемата с апрепитант, в комбинация със схемата с ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2), се сравнява със стандартно лечение (плацебо в комбинация с ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на всеки 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следните първична и ключова вторична крайна точка: без повръщане през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия), оценка на безопасността и поносимостта на апрепитант по схема при гадене и повръщане, свързани с химиотерапия (CINV) и цялостно повлияване (определно като липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия). Освен това липса на значимо гадене през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия) се оценява като експлораторна крайна точка, а в острите и късни фази като *post-hoc* анализ.

Обобщение на основните резултати от това проучване е показано в Таблица 3.

Таблица 3

Процент пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза за изпитване 2– Цикъл 1 умерено еметогенна химиотерапия

	Схема с апепитант (N= 425) %	Стандартно лечение (N= 406) %	Разлики* %	(95 % CI)
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 часа	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 часа	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 часа	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 часа	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност на VAS &lt;25 mm по скала 0-100 mm)</b>				
Overall (0-120 часа)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 часа	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 часа	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

\* Доверителните интервали се изчисляват без коригиране спрямо пол и район, които са включени в първичния анализ, използващ логистичните модели.

Ползата от комбинираната терапия с апепитант в цялата изследвана популация е отнесена главно за наблюдаваните резултати при пациенти със слаб контрол със стандартната схема, като например при жени, въпреки че резултатите са числено по-добри, независимо от възрастта, вида на тумора или пола. Пълното повлияване при схемата с апепитант и стандартната терапия съответно са достигнати при 209/324 (65 %) и 161/320 (50 %) от жените и 83/101 (82 %) и 68/87 (78 %) от мъжете.

#### Педиатрична популация

Проучвания, оценяващи използването на апепитант при педиатрични пациенти, протичат в момента (вж. точка 4.2 за информация при педиатрична употреба).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Апепитант е с нелинейна фармакокинетика. С повишаване на дозата намаляват както клирънсът, така и абсолютната бионаличност.

#### Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на апепитант е 67 % за 80 mg капсула и 59 % за 125 mg капсула. Средната максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на апепитант се достига приблизително за 4 часа ( $t_{max}$ ). Пероралното приложение на капсулата с приблизително 800 Kcal стандартна закуска води до 40 % повишение в AUC на апепитант. Това повишение не се приема за клинично значимо.

Фармакокинетиката на апепитант е нелинейна в целия диапазон клинични дози. При здрави млади хора повишението на  $AUC_{0-\infty}$  е с 26 % по-високо от пропорционалното на увеличението на дозата за диапазона 80 mg и 125 mg, приложени еднократно в нахранено състояние.



След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg EMEND в Ден 1 и 80 mg един път дневно в Ден 2 и 3,  $AUC_{0-24 \text{ часа}}$  (средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение (SD)) е  $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  и  $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h} / \text{ml}$  съответно в Ден 1 и 3.  $C_{\text{max}}$  е  $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$  и  $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$  съответно в Ден 1 и 3.

#### Разпределение

Апрепитант се свързва с протеините във висока степен, със средно 97 %. Средно геометричният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{d_{ss}}$ ) при хора е приблизително 66 l.

#### Биотрансформация

Апрепитант е подложен на екстензивен метаболизъм. При здрави млади хора апрепитант съставлява приблизително 19 % от радиоактивността в плазмата за период от 72 часа след еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]- фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, което показва, че в плазмата има значително количество метаболити. В човешката плазма са идентифицирани дванадесет метаболита на апрепитант. Метаболизмът на апрепитант се осъществява основно чрез окисление на морфолиновия пръстен и неговите странични вериги, като получените метаболити имат само слаба активност. Проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микросоми показват, че апрепитант се метаболизира основно чрез CYP3A4 и с възможно малко участие на CYP1A2 и CYP2C19.

#### Елиминиране

Апрепитант не се екскретира непроменен в урината. Метаболитите се екскретират в урината и чрез жлъчна екскреция във фекалиите. След еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]- фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, на здрави индивиди, 57 % от радиоактивността се възстановява в урината и 45 % във фекалиите.

Плазменият клирънс на апрепитант е доза-зависим, намалява с повишаването на дозата и е в диапазона приблизително на 60 до 72 ml/min в диапазона на терапевтичната доза.

Терминалният полуживот е приблизително в границите на 9 до 13 часа.

#### Фармакокинетика при специални популации

*Старческа възраст:* След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg апрепитант в Ден 1 и 80 mg един път дневно в Ден 2 до 5,  $AUC_{0-24 \text{ часа}}$  на апрепитант е била 21 % по-висока в Ден 1 и 36 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) в сравнение с млади хора.  $C_{\text{max}}$  е била 10 % по-висока в Ден 1 и 24 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади хора. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата прилаган EMEND при пациенти в старческа възраст.

*Пол:* След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg EMEND,  $C_{\text{max}}$  на апрепитант е 16 % по-висока при жени в сравнение с мъже. Полуживотът на апрепитант е 25 % по-кратък при жени в сравнение с мъже, а неговият  $T_{\text{max}}$  е приблизително едно и също време. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата EMEND в зависимост от пола.

*Чернодробно увреждане:* Лекото чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) не влияе в клинично значима степен върху фармакокинетиката на апрепитант. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Въз основа на съществуващите данни не може да се направят заключения относно влиянието на умереното чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) върху фармакокинетиката на апрепитант. Няма клинични или фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

*Бъбречно увреждане:* Еднократна доза от 240 mg апрепитант е приложена на пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml}/\text{min}$ ) и на пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD), налагащо хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане  $AUC_{0-\infty}$  на общия апрепитант (свободен и свързан с протеини) се понижава с 21 %, а  $C_{max}$  се понижава с 32 % в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с ESRD на хемодиализа,  $AUC_{0-\infty}$  на общия апрепитант се понижава с 42 %, а  $C_{max}$  се понижава с 32 %. Поради умереното понижение в свързването на апрепитант с протеини при пациенти с бъбречно заболяване,  $AUC$  на фармакологично активния, несвързан апрепитант, не се повлиява значимо при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение със здрави индивиди. Хемодиализа, проведена 4 или 48 часа след прилагане, не показва значим ефект върху фармакокинетиката на апрепитант; по-малко от 0,2 % от дозата се възстановява в диализата.

Не се налага коригиране на дозата EMEND при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с ESRD на хемодиализа.

#### Връзка между концентрация и ефект

Образни изследвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ), с използване на високо специфични  $NK_1$ -рецепторни изотопи, при здрави млади мъже показват, че апрепитант прониква в мозъка и се свързва с  $NK_1$  рецепторите по начин, зависим от дозата и плазмената концентрация. Постигнатите при апрепитант плазмени концентрации при 3-дневна схема с EMEND са прогнозирани да осигурят над 95 % свързване с мозъчните  $NK_1$ -рецептори.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни показват, че не съществува специфичен риск за хората, въз основа на резултатите от проучвания за токсичност при еднократно и многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност. В същото време следва да се отбележи, че системната експозиция при гризачи е само подобна и дори по-слаба отколкото терапевтичната при хора 125 mg/80 mg. В частност, независимо че при проучванията върху репродуктивната токсичност при нива употребявани при хора не са установени нежелани лекарствени реакции, резултатите от проучвания върху животни не са достатъчни, за да се направи адекватна оценка на риска при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Захароза

Микрокристална целулоза (E 460)

Хидроксипропилцелулоза (E 463)

Натриев лаурилсулфат

#### Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

#### Мастило за печат

Шеллак

Калиев хидроксид

Железен оксид черен (E 172)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

4 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

Има различни видове опаковки с различно количество активно вещество:

Алуминиев блистер, съдържащ една капсула от 80 mg.

Алуминиев блистер, съдържащ две капсули от 80 mg.

5 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една капсула от 80 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Обединено кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/001

EU/1/03/262/002

EU/1/03/262/003

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2003

Дата на последно подновяване: 11 ноември 2008

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция за лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 125 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка капсула съдържа 125 mg апрепитант (aprepitant).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа 125 mg захароза

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула.

Капсулите са непрозрачни, с бяло тяло и розово капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото "462" и "125 mg".

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Предотвратяване на остро и проявяващо се по-късно гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна, базирана на цисплатин, химиотерапия при карцином при възрастни.

Предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна химиотерапия по при карцином при възрастни.

EMEND 125 mg се дава като част от комбинирано лечение (вж точка 4.2).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

EMEND се прилага в продължение на 3 дни като част от схема, която включва кортикостероид и 5-HT<sub>3</sub> антагонист. Препоръчаната доза е 125 mg перорално един път дневно един час преди химиотерапевтично лечение в Ден 1 и 80 mg перорално един път дневно в Ден 2 и 3.

Представените по-долу схеми се препоръчват за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с еметогенна химиотерапия при карцином:

*Силно еметогенна химиотерапевтична схема*

	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4
EMEND	125 mg перорално	80 mg перорално	80 mg перорално	не се прилага
Дексаметазон	12 mg перорално	8 mg перорално	8 mg перорално	8 mg перорално
5-НТ <sub>3</sub> антагонисти	Стандартни дози 5-НТ <sub>3</sub> антагонисти. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ <sub>3</sub>	не се прилага	не се прилага	не се прилага

**Дексаметазон** трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтично лечение в Ден 1 и сутринта в Ден 2 до 4. Дозата дексаметазон трябва да е съобразена с взаимодействията на активното вещество.

*Умерено еметогенна химиотерапевтична схема*

	Ден 1	Ден 2	Ден 3
EMEND	125 mg перорално	80 mg перорално	80 mg перорално
Дексаметазон	12 mg перорално	не се прилага	не се прилага
5-НТ <sub>3</sub> антагонисти	Стандартни дози 5-НТ <sub>3</sub> антагонисти. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ <sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация	не се прилага	не се прилага

**Дексаметазон** трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтично лечение в Ден 1. Дозата дексаметазон трябва да е съобразена с взаимодействията на активното вещество.

Данните за ефикасност при комбиниране с други кортикостероиди и 5-НТ<sub>3</sub> антагонисти са ограничени. За допълнителна информация относно едновременното приложение с кортикостероиди, вижте точка 4.5. Моля, прочетете Кратките характеристики на съответните 5-НТ<sub>3</sub> антагонисти.

Специални популации

*Старческа възраст (≥ 65 години)*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2.).

*Пол*

Не се налага коригиране на дозата в зависимост от пола (вж. точка 5.2.)

*Бъбречно увреждане* Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с терминално бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа (вж. точка 5.2.).

*Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежко

чернодробно увреждане няма данни. Апрепитант трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж точки 4.4 и 5.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на EMEND при деца и юноши на възраст под 18 години все още не е установена. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

Твърдата капсула трябва да се поглъща цяла. EMEND може да се приема със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с пимозид, терфенадин, астемизол или цисаприд (вж точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане

Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежка форма на чернодробно увреждане няма данни. EMEND трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж точка 5.2).

#### CYP3A4 взаимодействия

EMEND трябва да се прилага внимателно при пациенти, получаващи едновременно перорално прилагани активни вещества, които се метаболизират основно чрез CYP3A4 и с ограничен терапевтичен обхват, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, евролимус, алфетанил, диерготамин, ерготамин, фентанил и гуинидин (вж. точка 4.5). Освен това, съпътстващо лечение с иринотекан трябва да се провежда особено внимателно, тъй като комбинацията може да доведе до повишена токсичност.

Едновременното приложение на EMEND и производни на алкалоидните деривати на моравото рогче, които са субстрати на CYP3A4, може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези активни вещества. Поради това се препоръчва повишено внимание поради потенциалния риск от свързана с моравото рогче токсичност.

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които силно индуцират активността на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) трябва да се избягва, тъй като комбинацията води до понижени плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на EMEND и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които потискат активността на CYP3A4 (напр. кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазни инхибитори) трябва да става внимателно, тъй като се очаква комбинирането да доведе до повишени плазмени концентрации на апрепитант (вж точка 4.5).

#### Едновременно приложение с варфарин (CYP2C9 субстрат)

Едновременното приложение на EMEND с варфарин води до скъсяване на протромбиновото време, отчитано като международно нормализирано отношение (INR). При пациенти на продължително лечение с варфарин, INR би следвало да бъде мониторирано непрекъснато по време на лечение с EMEND и 14 дни след всяка 3-дневна схема с EMEND (вж. точка 4.5).

#### Едновременно приложение с хормонални контрацептиви

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде намалена по време и до 28 дни след приложение на EMEND. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND (вж. точка 4.5).

#### Помощни вещества

EMEND съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Апрепитант (125 mg/80 mg) е субстрат, умерен инхибитор и индуктор на CYP3A4. Апрепитант е и индуктор на CYP2C9. По време на лечение с EMEND, CYP3A4 се потиска. След края на лечението, EMEND причинява преходно слабо индуциране на CYP2C9, CYP3A4 и глюкурониране. При апрепитант не се наблюдава взаимодействие с Р-гликопротеиновия транспортер, което се доказва от липсата на взаимодействие на апрепитант с дигоксин.

#### Ефект на апрепитант върху фармакокинетиката на други активни вещества

##### *CYP3A4 инхибиране*

Като умерен инхибитор на CYP3A4, апрепитант (125 mg/80 mg) може да повиши плазмените концентрации на перорално, едновременно прилагани активни вещества, които се метаболизират се чрез CYP3A4. Общата експозиция на перорално прилагани субстрати на CYP3A4 може да се увеличи приблизително 3 пъти по време на 3-дневно лечение с EMEND; очаква се ефектът на апрепитант върху плазмените концентрации на интравенозно прилагани субстрати на CYP3A4 да е по-слаб. EMEND не трябва да се използва едновременно с пимозидин, терфенадин, астемизол или цисаприд (вж. точка 4.3). Потискането на CYP3A4 от апрепитант може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на тези активни вещества, които могат да причинят сериозни или животозастрашаващи реакции. Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане на EMEND и перорално приложени активни вещества, които се метаболизират главно през CYP3A4 и с ограничен терапевтичен обхват, като циклоспорин, такролимус, сиголимус, евролимус, алфентанил, диерготамине, ерготамине, фентанил и гуидин (вж. точка 4.4).

*Кортикостероиди:* Дексаметазон: Обичайната перорална доза дексаметазон трябва да се понижи с приблизително 50 % при едновременното приложение със схема с EMEND 125 mg/80 mg. Дозата дексаметазон при клинични изпитвания с индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане е избрана като се имат предвид взаимодействията на активното вещество (вижте точка 4.2). EMEND, прилаган в схема по 125 mg с дексаметазон, прилаган едновременно перорално в доза 20 mg в Ден 1, и EMEND, прилаган като 80 mg/ден с дексаметазон, прилаган едновременно перорално 8 mg в Ден 2 до 5, увеличава AUC на дексаметазон, субстрат на CYP3A4, 2.2 пъти в Ден 1 и 5.

Метилпреднизолон: Обичайната интравенозно прилагана доза метилпреднизолон трябва да бъде намалена приблизително с 25 %, а обичайната перорална доза метилпреднизолон трябва да бъде намалена приблизително с 50 % при едновременното приложение със схема с EMEND 125 mg/80 mg. EMEND, прилаган в схема в по 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, увеличава AUC на метилпреднизолон, субстрат на CYP3A4, 1,3 пъти в Ден 1 и 2,5 пъти в Ден 3, когато метилпреднизолон се прилага едновременно интравенозно като 125 mg в Ден 1 и перорално като 40 mg в Ден 2 и 3.

При продължително лечение с метилпреднизолон, AUC на метилпреднизолон може да намалее в по-късен момент в рамките на 2 седмици след започване на доза EMEND поради индуциращия ефект на апрепитант върху CYP3A4. Може да се очаква този ефект да бъде по-изразен при перорално прилаган метилпреднизолон.

#### *Химиотерапевтични лекарствени продукти:*

При фармакокинетични проучвания EMEND, прилаган като схема по 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, не повлиява фармакокинетиката на доцетаксел, прилаган интравенозно в Ден 1, или на винорелбин, прилаган интравенозно в Ден 1 или Ден 8. Тъй като ефектът на EMEND върху фармакокинетиката на перорално прилагани субстрати на CYP3A4 е по-голям от ефекта на EMEND върху фармакокинетиката на интравенозно прилагани субстрати на CYP3A4, не може да се изключи взаимодействие при перорално прилагани химиотерапевтични лекарствени продукти, метаболизиращи основно или частично чрез CYP3A4 (напр. етопозид, винорелбин). Препоръчва се повишено внимание и може да е уместно допълнително наблюдение при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, метаболизиращи основно или частично чрез CYP3A4 (вж. точка 4.4). Постмаркетингови събития, свързани с невротоксичност, се съобщават като възможна нежелана реакция към ифосфамид, след едновременно приложение на апрепитант и ифосфамид.

#### *Имуносупресори*

По време на 3-дневния CINV режим се очаква преходно умерено повишаване, последвано от слабо понижаване в експозицията на имуносупресорното метаболизиране на CYP3A4 (т.е. циклоспорин, такролимус, евролимус и сиролимус). Предвид кратката продължителност на 3-дневната схема и с ограничени време-зависими промени в експозицията, не се препоръчва намаляване на дозата на имуносупресорите по време на 3 дневното едновременно приложение с EMEND.

#### *Мидазолам*

Потенциалните ефекти на повишените плазмени концентрации на мидазолам или други бензодиазепини, метаболизиращи чрез CYP3A4 (алпразолам, триазолам), би следвало да се вземе предвид, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND увеличава AUC на мидазолам, чувствителен CYP3A4 субстрат, 2,3 пъти в Ден 1 и 3,3 пъти в Ден 5, когато едновременно се приложи с еднократна доза перорален мидазолам 2 mg в Ден 1 и 5 от схема с EMEND 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Дни 2 до 5.

При друго проучване с интравенозно приложение на мидазолам, EMEND се прилага като 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, а мидазолам 2 mg се прилага интравенозно преди прилагането на 3-дневна схема с EMEND и в Дни 4, 8 и 15. EMEND увеличава AUC на мидазолам 25 % в Ден 4 и намалява AUC на мидазолам 19 % в Ден 8 и 4 % в Ден 15. Тези ефекти не се считат за клинично значими.

При трето проучване с интравенозно и перорално прилаган мидазолам, EMEND се прилага като 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Дни 2 и 3, заедно с ондансетрон 32 mg в Ден 1, дексаметазон 12 mg в Ден 1 и 8 mg в Дни 2-4. Тази комбинация (т.е. EMEND, ондансетрон и дексаметазон) намалява AUC на пероралния мидазолам 16 % в Ден 6, 9 % в Ден 8, 7 % в Ден 15 и 17 % в Ден 22. Тези ефекти не се считат за клинично значими.

Завършено е и четвърто изпитване с интравенозно прилаган мидазолам и EMEND.

Интравенозен мидазолам 2 mg се прилага 1 час след перорално приложение на еднократна доза EMEND 125 mg. Плазмената AUC на мидазолам се увеличава с 1,5 пъти. Този ефект не се счита за клинично значим.

#### *Индукция*

Като слаб индуктор на CYP2C9, CYP3A4 и глюкуронирането, апрепитант може да понижи плазмените концентрации на субстрати, елиминирани по тези пътища, в рамките на две седмици след започване на лечението. Този ефект може да се прояви само след края на 3-дневна схема с EMEND. За субстрати на CYP2C9 и CYP3A4, индукцията е преходна, с максимален ефект достиган 3-5 дни след края на 3-дневното лечение с EMEND. Ефектът се



задържа няколко дни, след което бавно отслабва и е клинично незначим след две седмици от спирането на лечението с EMEND. Лека индукция на глюкуронирането се наблюдава и при прилагане на 80 mg перорален апрепитант в продължение на 7 дни. Няма данни за ефектите върху CYP2C8 и CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при приложение през същия период от време на варфарин, аценокумарол, толбутамид, фенитоин или други лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез CYP2C9.

#### *Варфарин*

При пациенти на продължително лечение с варфарин, протромбиновото време (INR) би следвало да се проследява стриктно при лечение с EMEND и 2 седмици след всяка 3-дневна схема на лечение с EMEND за индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане (вж. точка 4.4). Когато на здрави индивиди, които са стабилизиращи на продължително лечение с варфарин, се приложи еднократна доза 125 mg EMEND в Ден 1, последвана от 80 mg/ден в Ден 2 и 3, няма ефект на EMEND върху плазмената AUC на R(+) или S(-) варфарин, определени в Ден 3; в същото време има 34 % понижение в най-ниската концентрация на S(-) варфарин (субстрат на CYP2C9), съпроводено с 14 % понижение на INR 5 дни след края на лечението с EMEND.

#### *Толбутамид*

EMEND, прилаган в доза 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, намалява AUC на толбутамид (субстрат на CYP2C9) с 23 % в Ден 4, 28 % в Ден 8 и 15 % в Ден 15, когато еднократна доза толбутамид от 500 mg се приложи перорално преди прилагането на 3-дневна схема с EMEND и в Ден 4, 8 и 15.

#### *Хормонални контрацептиви*

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена по време и до 28 дни след приложение на EMEND. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи на контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND.

При клинично проучване еднократна доза перорален контрацептив, съдържащ етинил естрадиол и норетиндрон, се прилага в Ден 1 до 21 с EMEND, прилаган като схема по 125 mg в Ден 8 и 80 mg/ден в Ден 9 и 10, с ондансетрон 32 mg интравенозно в Ден 8 и перорален дексаметазон, прилаган като 12 mg в Ден 8, и 8 mg/ден в Ден 9, 10 и 11. През периода между Ден 9 и 21 на това проучване има понижено до 64 % в междинните концентрации на етинил естрадиол и понижено до 60 % в междинните концентрации на норетиндрон.

#### *5-HT<sub>3</sub> антагонисти*

При клинични проучвания за взаимодействие апрепитант не показва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ондансетрон, гранисетрон или хидродоласетрон (активният метаболит на доласетрон).

#### Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на апрепитант

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които потискат CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазен инхибитор) трябва да става внимателно, тъй като се очаква комбинирането да доведе до няколко пъти повишение на плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които силно индуцират CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал), трябва да се избягва, тъй като комбинацията води до понижени плазмени концентрации на апрепитант, което може да доведе до по-ниска ефикасност на EMEND. Едновременното приложение на EMEND и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

### *Кетоконазол*

Когато еднократна доза от 125 mg EMEND се прилага в Ден 5 от 10-дневна схема с 400 mg/ден кетоконазол, силен CYP3A4 инхибитор, AUC на апрепитант се увеличава приблизително 5 пъти, а средният терминален полуживот на апрепитант се удължава приблизително 3 пъти.

### *Рифампицин*

Когато еднократна доза от 375 mg апрепитант се приложи в Ден 9 от 14-дневна схема с 600 mg/ден рифампицин, силен CYP3A4 индуктор, се понижава AUC на апрепитант с 91 % и средният терминален полуживот с 68 %.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Контрацепция при мъже и жени

По време на и 28 дни след приложението на EMEND, ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена. По време на лечението с EMEND и 2 месеца след приема на последната доза трябва да се използват алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.5).

### Бременност

Няма клинични данни за експозиция на апрепитант при бременни. Потенциалът на апрепитант за репродуктивна токсичност не е напълно определен, тъй като при проучвания при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора след дози от 125 mg/80 mg. Тези проучвания не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вж. точка 5.3). Потенциалните ефекти на промените в неврокининовата регулация върху репродукцията не са известни. EMEND не трябва да се използва по време на бременност, ако това не е категорично необходимо.

### Кърмене

Апрепитант се екскретира в млякото при плъхове с лактация. Не е известно дали апрепитант се екскретира в кърмата при хора; поради това при лечение с EMEND не се препоръчва кърмене.

### Фертилитет

Потенциалът на апрепитант за въздействие върху фертилитета не е напълно определен, защото при проучванията при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора. Тези проучвания върху фертилитета не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на поведението при чифтосване, фертилитета ембрионалното/феталното развитие или броя и подвижността на сперматозоидите (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

EMEND може да повлияе незначително способността за шофиране и работа с машини. След използване на EMEND може да се появят замаяване и умора (вж. точка 4.8).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на апрепитант е оценен при близо 6 500 индивиди.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, по-често срещани при пациенти, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при стандартно лечение, при пациенти на силно еметогенна химиотерапия (СЕХ), са: хълцане (4,6 % срещу 2,9 %), повишени стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) (2,8 % срещу 1,1 %), запек (2,4 % срещу 2,0 %), главоболие (2,2 % срещу 1,8 %) и намален апетит (2,0 % срещу 0,5 %). Най-често наблюдаваната нежелана реакция, по-често срещана при пациенти, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при

стандартно лечение, при пациенти на умерено еметогенна химиотерапия (УЕХ), е умора (1,4 % срещу 0,9 %).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелан реакции са наблюдавани при сборен анализ на СЕХ и УЕХ проучвания с по-висока честота при апрепитант, отколкото при стандартно лечение или при постмаркетингова употреба:

Честотата на реакциите се определя като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и инфестации	кандидоза, стафилококова инфекция	редки
Нурешения на кръвта и лимфната система	фебрилна неутропения, анемия	нечести
Нарушения на имунната система	реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции	с неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	намален апетит	чести
Психични нарушения	Тревожност	нечести
	дезориентация, еуфорично настроение	редки
Нарушения на нервната система	главоболие	чести
	замайване, сънливост	нечести
	когнитивни нарушения, летаргия, дисгеузия	редки
Нарушения на очите	Конюнктивит	редки
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	редки
Съдови нарушения	горещи вълни	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	хълцане	чести
	орофарингеална болка, кихане, кашлица, постназална секреция, дразнене в гърлото	редки
Стомашно-чревни нарушения	запек, диспепсия	чести
	оригване, гадене*, повръщане*, гастроезофагеална рефлуксна болест, коремна болка, сухота в устата, подуване на корема	нечести
	перфорация на дуоденална язва, стоматит, раздуване на корема, твърди изпражнения, неутропеничен колит	редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив, акне	нечести
	светочувствителни реакции, хиперхидроза, себорея, кожна лезия, сърбящ обрив, синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза	редки
	сърбеж, уртикария	с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	мускулна слабост, мускулни спазми	редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	дизурия	нечести
	полакиурия	редки

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора	чести
	астения, общо неразположение	нечести
	оток, дискомфорт в гърдите, нарушение в походката	редки
Изследвания	повишена ALT	чести
	повишена AST, повишена алкална фосфатаза в кръвта	нечести
	наличие на червени кръвни клетки в урината, понижен натрий в кръвта, понижено тегло, понижен брой неутрофили, наличие на глюкоза в урината, повишено отделяне на урина	редки

\*Гадене и повръщане са параметри на ефикасност през първите 5 дни след прилагане на химиотерапия и се съобщават като нежелани реакции само след това.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Профилите на нежеланите реакции в Multiple-Cycle разширение на СЕХ и УЕХ изпитванията до 6 допълнителни цикъла химиотерапия са като цяло подобни на наблюдаваните в Цикъл 1.

В едно допълнително активно контролирано клинично проучване при 1 169 пациенти, получаващи апрепитант и СЕХ, профилът на нежеланите реакции като цяло е сходен с този, наблюдаван при другите изпитвания с апрепитант и СЕХ.

Допълнителни нежелани реакции се наблюдават при пациенти, лекувани с апрепитант за постоперативно гадене и повръщане (ПОГП) и с по-висока честота от тази при ондансетрон: болка в горната част на корема, абнормни коремни шумове, запек\*, дизартрия, задух, хипоестезия, безсъние, миоза, гадене, сетивни смущения, стомашен дискомфорт, субилеус\*, намалена зрителна острота, хрипове.

\*Съобщени са при пациенти, приемащи по-висока доза апрепитант.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

При случай на предозиране, приложението на EMEND трябва да се преустанови и да се осигурят общо поддържащо лечение и наблюдение. Поради антиеметичната активност на апрепитант, повръщането, предизвикано от лекарствения продукт, може да се окаже неефикасно. Апрепитант не може да се отстрани с хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметични средства и средства против гадене, АТС код: A04AD12

Апрепитант е селективен антагонист с висок афинитет към човешките Р неврокинин 1 (NK<sub>1</sub>) рецептори.

### 3-дневна схема на апрепитант

При 2 рандомизирани, двойно-слепи проучвания с общо 1 094 пациенти на химиотерапия включваща цисплатин  $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ , апрепитант в комбинирана схема с ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартна схема (плацебо плюс ондансетрон 32 mg интравенозно прилаган в Ден 1 плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1 и 8 mg перорално два пъти дневно в Дни 2 и 4). Въпреки че е използвана в клинични изпитвания, ондансетрон 32 mg интравенозна доза не се препоръчва вече. За подходящото дозиране на избрания 5-HT<sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация.

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно по време на Цикъл 1. Резултатите се оценяват за всяко отделно проучване и за двете проучвания заедно.

Обобщение на основните резултати от комбинирания анализ е представено в Таблица 1.

Таблица 1  
Процент пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които се повлияват от лечението, по лекувана група и фаза — Цикъл 1

СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ	Схема с апрепитант (N=521) <sup>†</sup>	Стандартно лечение (N=524) <sup>†</sup>	Разлики*	
	%	%	%	(95 % CI)
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 часа	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 часа	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
<b>ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ</b>				
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 часа	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 часа	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност за VAS &lt; 25 mm по скала от 0-100 mm)</b>				
Общо (0-120 часа)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 часа	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

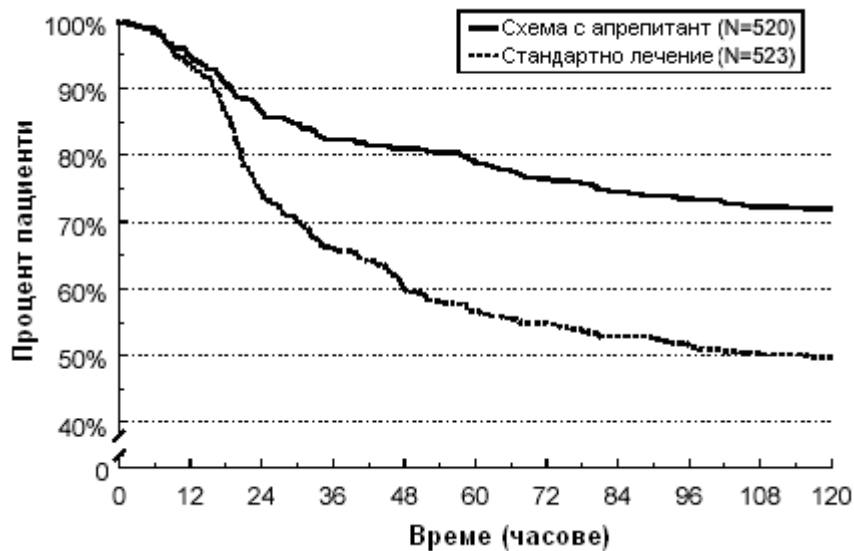
\* Доверителните интервали се изчисляват без коригиране спрямо пол и съпътстващо лечение, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

<sup>†</sup> При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и анализа на късната фаза; при един пациент на стандартно лечение има данни за късната фаза и е изключен от общия анализ и от анализа на острата фаза.

Очакваното време до първо повръщане в комбинирания анализ е изобразено графично по Kaplan-Meier на Фигура 1.

Фигура 1

Процент пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които не са повръщали през дадения период – Цикъл 1



Статистически значими разлики в ефикасността се наблюдават при всяко от двете отделни изпитвания.

При същите две клинични изпитвания 851 пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 5 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата с апрепитант се запазва през всички цикли.

При рандомизирано, двойно-сляпо изпитване с общо 866 пациенти (864 жени, 2 мъже), получаващи химиотерапия, включваща циклофосфамид 750-1500 mg/m<sup>2</sup> или циклофосфамид 500-1500 mg/m<sup>2</sup> и доксорубин (< 60 mg/m<sup>2</sup>) или епирубин (< 100 mg/m<sup>2</sup>), апрепитант в комбинация със схема ондансетрон/ дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартно лечение (плацебо плюс ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно през Цикъл 1.

Обобщение на основните резултати от това проучване е показано в Таблица 2

Таблица 2  
Процент пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза — Цикъл 1  
умерено еметогенна химиотерапия

СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ	Схема с апрепитант (N = 433) <sup>†</sup>	Стандартно лечение (N = 424)	Разлики*	
	%	%	%	(95 % CI)
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 часа	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 часа	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
<b>ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ</b>				
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 часа	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 часа	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност за VAS &lt; 25 mm по скала от 0-100 mm)</b>				
Общо (0-120 часа)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 часа	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 часа	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

\* Доверителните интервали се изчисляват без коригиране спрямо възраст (< 55 години, ≥ 55 години) и проучвана група, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

<sup>†</sup> При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и анализа на късната фаза.

При същото клинично изпитване 744 пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 3 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата с апрепитант се запазва през всички цикли.

Във второ многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, с паралелни групи клинично изпитване схемата с апрепитант се съпоставя със стандартна терапия при 848 пациенти (652 жени, 196 мъже) на химиотерапия по схема, включваща всяка интравенозна доза оксалиплатин, карбоплатин, епирубицин, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, даунорубицин, доксорубицин, циклофосфамид интравенозно (<1 500 mg/m<sup>2</sup>); или цитарабин интравенозно (>1 g/m<sup>2</sup>). Пациентите, получаващи апрепитант по схема, са на химиотерапия за множество видове тумори, включително 52 % с рак на гърдата, 21 % с рак на стомашно-чревния тракт, включително рак на дебелото черво, 13 % с рак на белия дроб и 6 % с гинекологичен рак. Схемата с апрепитант, в комбинация със схемата с ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2), се сравнява със стандартно лечение (плацебо в комбинация с ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на всеки 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следните първична и ключова вторична крайна точка: без повръщане през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия), оценка на безопасността и поносимостта на апрепитант по схема при гадене и повръщане, свързани с химиотерапия (CINV) и цялостно повлияване (определено като липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия). Освен това липса на значимо гадене през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия) се оценява като експлораторна крайна точка, а в острите и късни фази като *post-hoc* анализ.

Обобщение на основните резултати от това проучване е показано в Таблица 3.

Таблица 3

Процент пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза за изпитване 2– Цикъл 1 умерено еметогенна химиотерапия

	Схема с апрепитант (N= 425) %	Стандартно лечение (N= 406) %		Разлики* (95 % CI)
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 часа	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 часа	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 часа	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 часа	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност на VAS &lt;25 mm по скала 0-100 mm)</b>				
Общо (0-120 часа)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 часа	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 часа	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

\* Доверителните интервали се изчисляват без коригиране спрямо пол и район, които са включени в първичния анализ, използващ логистичните модели.

Ползата от комбинираната терапия с апрепитант в цялата изследвана популация е отнесена главно за наблюдаваните резултати при пациенти със слаб контрол със стандартната схема, като например при жени, въпреки че резултатите са числено по-добри, независимо от възрастта, вида на тумора или пола. Пълното повлияване при схемата с апрепитант и стандартната терапия съответно са достигнати при 209/324 (65 %) и 161/320 (50 %) от жените и 83/101 (82 %) и 68/87 (78 %) от мъжете.

#### Педиатрична популация

Проучвания, оценяващи използването на апрепитант при педиатрични пациенти, протичат в момента (вж. точка 4.2 за информация при педиатрична употреба).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Апрепитант е с нелинейна фармакокинетика. С повишаване на дозата намаляват както клирънсът, така и абсолютната бионаличност.

#### Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на апрепитант е 67 % за 80 mg капсула и 59 % за 125 mg капсула. Средната максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на апрепитант се достига приблизително за 4 часа ( $t_{max}$ ). Пероралното приложение на капсулата с приблизително 800 Kcal стандартна закуска води до 40 % повишение в AUC на апрепитант. Това повишение не се приема за клинично значимо.

Фармакокинетиката на апрепитант е нелинейна в целия диапазон клинични дози. При здрави млади хора повишението на  $AUC_{0-\infty}$  е с 26 % по-високо от пропорционалното на увеличението на дозата за диапазона 80 mg и 125 mg, приложени еднократно в нахранено състояние.



След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg EMEND в Ден 1 и 80 mg един път дневно в Ден 2 и 3,  $AUC_{0-24 \text{ часа}}$  (средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение (SD)) е  $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  и  $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  съответно в Ден 1 и 3.  $C_{\text{max}}$  е  $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$  и  $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$  съответно в Ден 1 и 3.

#### Разпределение

Апрепитант се свързва с протеините във висока степен, със средно 97 %. Средно геометричният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{d_{ss}}$ ) при хора е приблизително 66 l.

#### Биотрансформация

Апрепитант е подложен на екстензивен метаболизъм. При здрави млади хора апрепитант съставлява приблизително 19 % от радиоактивността в плазмата за период от 72 часа след еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]- фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, което показва, че в плазмата има значително количество метаболити. В човешката плазма са идентифицирани дванадесет метаболита на апрепитант. Метаболизмът на апрепитант се осъществява основно чрез окисление на морфолиновия пръстен и неговите странични вериги, като получените метаболити имат само слаба активност. Проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микросоми показват, че апрепитант се метаболизира основно чрез CYP3A4 и с възможно малко участие на CYP1A2 и CYP2C19.

#### Елиминиране

Апрепитант не се екскретира непроменен в урината. Метаболитите се екскретират в урината и чрез жлъчна екскреция във фекалиите. След еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]- фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, на здрави индивиди, 57 % от радиоактивността се възстановява в урината и 45 % във фекалиите.

Плазменият клирънс на апрепитант е доза-зависим, намалява с повишаването на дозата и е в диапазона приблизително на 60 до 72 ml/min в диапазона на терапевтичната доза.

Терминалният полуживот е приблизително в границите на 9 до 13 часа.

#### Фармакокинетика при специални популации

*Старческа възраст:* След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg апрепитант в Ден 1 и 80 mg един път дневно в Ден 2 до 5,  $AUC_{0-24 \text{ часа}}$  на апрепитант е била 21 % по-висока в Ден 1 и 36 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) в сравнение с млади хора.  $C_{\text{max}}$  е била 10 % по-висока в Ден 1 и 24 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст в сравнение с млади хора. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата прилаган EMEND при пациенти в старческа възраст.

*Пол:* След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg апрепитант,  $C_{\text{max}}$  на апрепитант е 16 % по-висока при жени в сравнение с мъже. Полуживотът на апрепитант е 25 % по-кратък при жени в сравнение с мъже, а неговият  $T_{\text{max}}$  е приблизително едно и също време. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата EMEND в зависимост от пола.

*Чернодробно увреждане:* Лекото чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) не влияе в клинично значима степен върху фармакокинетиката на апрепитант. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Въз основа на съществуващите данни не може да се направят заключения относно влиянието на умереното чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) върху фармакокинетиката на апрепитант. Няма клинични или фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

*Бъбречно увреждане:* Еднократна доза от 240 mg апрепитант е приложена на пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml}/\text{min}$ ) и на пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD), налагашо хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане  $AUC_{0-\infty}$  на общия апрепитант (свободен и свързан с протеини) се понижава с 21 %, а  $C_{max}$  се понижава с 32 % в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с ESRD на хемодиализа,  $AUC_{0-\infty}$  на общия апрепитант се понижава с 42 %, а  $C_{max}$  се понижава с 32 %. Поради умереното понижение в свързването на апрепитант с протеини при пациенти с бъбречно заболяване,  $AUC$  на фармакологично активния, несвързан апрепитант, не се повлиява значимо при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение със здрави индивиди. Хемодиализа, проведена 4 или 48 часа след прилагане, не показва значим ефект върху фармакокинетиката на апрепитант; по-малко от 0,2 % от дозата се възстановява в диализата.

Не се налага коригиране на дозата EMEND при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с ESRD на хемодиализа.

#### Връзка между концентрация и ефект

Образни изследвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ), с използване на високо специфични  $NK_1$ -рецепторни изотопи, при здрави млади мъже показват, че апрепитант прониква в мозъка и се свързва с  $NK_1$  рецепторите по начин, зависим от дозата и плазмената концентрация. Постигнатите при апрепитант плазмени концентрации при 3-дневна схема с EMEND са прогнозирани да осигурят над 95 % свързване с мозъчните  $NK_1$ -рецептори.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни показват, че не съществува специфичен риск за хората, въз основа на резултатите от проучвания за токсичност при еднократно и многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност. В същото време следва да се отбележи, че системната експозиция при гризачи е само подобна и дори по-слаба отколкото терапевтичната при хора 125 mg/80 mg. В частност, независимо че при проучванията върху репродуктивната токсичност при нива употребявани при хора не са установени нежелани лекарствени реакции, резултатите от проучвания върху животни не са достатъчни, за да се направи адекватна оценка на риска при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Захароза

Микрокристална целулоза (E 460)

Хидроксипропилцелулоза (E 463)

Натриев лаурилсулфат

#### Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

Железен оксид жълт (E 172)

Железен оксид червен (E 172)

#### Мастило за печат

Шеллак

Калиева основа

Железен оксид черен (E 172)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

4 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

Има различни видове опаковки с различно количество активно вещество:

Алуминиев блистер, съдържащ една капсула от 125 mg.

5 алуминиеви блистер, всеки съдържащ една капсула от 125 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Обединено кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/004

EU/1/03/262/005

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2003

Дата на последно подновяване: 11 ноември 2008

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция за лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 165 mg твърди капсули

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка капсула съдържа 165 mg апрепитант (aprepitant).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа 165 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Твърда капсула.

Капсулите са непрозрачни, със светлосиньо капаче и бяло тяло, с отпечатани радиално с черно мастило от едната страна на тялото „466” и „165 mg” и логото на Merck от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Предотвратяване на остро и проявяващо се по-късно гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна, базирана на цисплатин, химиотерапия при карцином при възрастни.

Предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна химиотерапия при карцином при възрастни.

EMEND 165 mg се прилага като част от комбинирано лечение (вж. точка 4.2).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

EMEND 165 mg се дава само в Ден 1, приблизително един час преди започване на химиотерапията, като част от терапевтична схема, включваща кортикостероид и 5-НТ<sub>3</sub> антагонист.

За предотвратяване на гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна противотуморна химиотерапия, се препоръчват следните терапевтични схеми:

*Силно еметогенна химиотерапевтична схема*

	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4
EMEND	165 mg перорално	не	не	не
Дексаметазон	12 mg перорално	8 mg перорално	<b>8 mg перорално два пъти дневно</b>	<b>8 mg перорално два пъти дневно</b>
5-НТ <sub>3</sub> антагонисти	Стандартни дози 5-НТ <sub>3</sub> антагонисти. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ <sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация	Не се прилага	Не се прилага	Не се прилага

**Дексаметазон** трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтичното лечение в Ден 1 и на сутринта от Ден 2 до 4. Също така, дексаметазон трябва да се прилага и вечер в Ден 3 и 4. Дозата дексаметазон е определяна, като се имат пред вид взаимодействията на активното вещество.

*Умерено еметогенна химиотерапевтична схема*

	Ден 1
EMEND	165 mg перорално
Дексаметазон	12 mg перорално
5-НТ <sub>3</sub> антагонисти	Стандартни дози 5-НТ <sub>3</sub> антагонисти. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ <sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация

**Дексаметазон** трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтичното лечение в Ден 1. Дозата дексаметазон е определяна, като се имат предвид взаимодействията на активното вещество.

Данните за ефикасността при комбиниране с други кортикостероиди и 5-НТ<sub>3</sub> антагонисти са ограничени. За допълнителна информация относно едновременното приложение с кортикостероиди, вижте точка 4.5. Моля, направете справка с Кратките характеристики на едновременно прилаганите 5-НТ<sub>3</sub> антагонисти.

На пазара се предлага също и еднократна доза за интравенозно приложение на фозапрепитант 150 mg, лиофилизиран прекурсор на апрепитант, който може да се използва като алтернатива на перорален EMEND 165 mg.

Специални популации

*Старческа възраст (≥ 65 години)*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

*Пол*

Не се налага коригиране на дозата в зависимост от пола (вж. точка 5.2).

### *Бъбречно увреждане*

Не са налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, както и при пациенти с терминално бъбречно увреждане на хемодиализа (вж. точка 5.2).

### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежко чернодробно увреждане липсват данни. При такива пациенти адекватен трябва да се използва с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на EMEND при деца и юноши под 18-годишна възраст все още не са установени. Няма налични данни.

### Начин на приложение

Твърдите капсули трябва да се гълтат цели.

EMEND може да се приема със или без храна.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с пимозид, терфенадин, астемизол или цизаприд (вж. точка 4.5).

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Пациенти с умерено тежко до тежко чернодробно увреждане

Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежко чернодробно увреждане липсват данни. При тези пациенти EMEND трябва да се използва с повишено внимание (вж. точка 5.2).

### Взаимодействия с участието на CYP3A4

EMEND трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи едновременно активни вещества, които се метаболизират основно от CYP3A4 и с малка терапевтична ширина като циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, алфентанил, диерготамин, ерготамин, фентанил и хинидин (вж. точка 4.5). Освен това, с особено внимание трябва да се подхожда към едновременното приложение с иринотекан, тъй като употребата на тази комбинация може да доведе до повишаване на токсичността.

Едновременното приложение на EMEND с алкалоиди на моравото рогче, които са субстрати на CYP3A4, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези активни вещества. Ето защо, поради наличието на потенциален риск от развитие на ерготаминова токсичност, се препоръчва да се подхожда с повишено внимание.

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които са силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал), трябва да се избягва, тъй като употребата им в комбинация води до понижаване на плазмената концентрация на адекватен (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на EMEND с билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

Към едновременно приложение на EMEND с активни вещества, които инхибират активността на CYP3A4 (напр. кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазни инхибитори), трябва да се подхожда с повишено внимание, тъй като се очаква това да доведе до повишаване на плазмената концентрация на адекватен (вж. точка 4.5).

#### Едновременно приложение с варфарин (субстрат на CYP2C9)

Едновременното приложение на EMEND с варфарин води до скъсяване на протромбиновото време, изразено като стандартизирано международно отношение (International Normalised Ratio, INR). При пациенти на продължително лечение с варфарин, по време на лечението с EMEND и в продължение на 14 дни след употребата на EMEND, INR трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.5).

#### Едновременно приложение с хормонални контрацептиви

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да е понижена по време на или 28 дни след приложението на EMEND. По време на лечението с EMEND и в продължение на 2 месеца след приема на последната доза EMEND трябва да се използват алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция (вж. точка 4.5).

#### Помощни вещества

EMEND съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми като фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат това лекарство.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Апрепитант е субстрат, умерен инхибитор и индуктор на CYP3A4. Апрепитант е и индуктор на CYP2C9. По време на лечение с EMEND CYP3A4 се инхибира в продължение на до 4 дни. EMEND предизвиква преходна лека индукция на CYP2C9, CYP3A4 и глюкуронирането в продължение на приблизително 1 седмица след лечението. Изглежда, че апрепитант не взаимодейства с транспортния Р-гликопротеин, за което говори липсата на взаимодействие на апрепитант с дигоксин.

#### Ефекти на апрепитант върху фармакокинетиката на други активни вещества

##### Инхибиране на CYP3A4

Като умерен инхибитор на CYP3A4, апрепитант може да повиши плазмената концентрация на прилагани едновременно с него вещества, които се метаболизират от CYP3A4. След прием на еднократна доза EMEND 165 mg, общата експозиция на прилагани перорално субстрати на CYP3A4 може да се повиши до 3 пъти за 2 дни и да се понижи до изходната приблизително 4 дни след приема на EMEND 165 mg. Очаква се ефектът на апрепитант върху плазмената концентрация на прилагани интравенозно субстрати на CYP3A4 да е по-слаб. EMEND не трябва да се използва едновременно с пимозид, терфенадин, астемизол или цизаприд (вж. точка 4.3). Инхибирането на CYP3A4 от апрепитант може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези активни вещества с потенциал за развитие на сериозни или животозастрашаващи реакции. Препоръчва се при едновременно приложение на EMEND с активни вещества, които се метаболизират главно от CYP3A4 и които са с малка терапевтична ширина, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус, алфентанил, диерготамин, ерготамин, фентанил и хинидин, да се подхожда с повишено внимание (вж. точка 4.4).

##### Кортикостероиди

Дексаметазон: Не са провеждани проучвания за взаимодействията на апрепитант 165 mg и дексаметазон; въпреки това при употреба на EMEND 165 mg с перорален дексаметазон трябва да се имат предвид представеното проучване на апрепитант 200 mg. Апрепитант, даван като еднократна доза от 200 mg след хранене (стандартна лека закуска) в Ден 1, прилаган едновременно с дексаметазон перорално в доза 12 mg в Ден 1 и 8 mg от Ден 2 до 4, повишава AUC<sub>0-24 ч.</sub> на дексаметазон 2,1 и 2,3 пъти в Ден 1 и 2, а в по-малка степен (повишение 1,4 пъти) в Ден 3, като в Ден 4 няма ефект (1,1 пъти). В Ден 1 и 2-дневната доза на дексаметазона трябва да се понижи приблизително с 50 %, когато се прилага едновременно с EMEND 165 mg в Ден 1, за да се постигне експозиция на дексаметазон, подобна с тази при приложението му без EMEND 165 mg.

Метилпреднизолон: Не са провеждани проучвания за взаимодействията на апрепитант 165 mg и метилпреднизолон; въпреки това при употреба на EMEND 165 mg с метилпреднизолон трябва да се имат предвид представеното по-долу проучване на апрепитант, прилаган по схема 125 mg/80 mg. EMEND, прилаган по схема 125 mg в Ден 1 и 80 mg/дневно в Ден 2 и 3, повишава AUC на метилпреднизолон, субстрат на CYP3A4, с 1,3 пъти в Ден 1 и с 2,5 пъти в Ден 3, когато се прилага едновременно с метилпреднизолон в доза 125 mg интравенозно в Ден 1 и 40 mg перорално в Ден 2 и 3.

По време на продължително лечение с метилпреднизолон, AUC на метилпреднизолон може да се понижи в по-късен момент в рамките на 14 дни след започване на дозата на EMEND, в резултат на индукцията на CYP3A4 от апрепитант. Може да се очаква този ефект да е по-изразен при перорален прием на метилпреднизолон.

#### *Лекарствени продукти за химиотерапия*

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на апрепитант 165 mg и лекарствени продукти за химиотерапия; въпреки това, въз основа на изпитвания на 3-дневна схема на апрепитант перорално и доцетаксел и винорелбин, не се очаква EMEND 165 mg да има клинично значими взаимодействия с прилагани интравенозно доцетаксел и винорелбин. При фармакокинетични изпитвания EMEND, прилаган по схема 125 mg в Ден 1 и 80 mg/дневно в Ден 2 и 3, не повлиява фармакокинетиката на прилаган интравенозно в Ден 1 доцетаксел или прилаган интравенозно в Ден 1 и 8 винорелбин. Тъй като ефектът на EMEND върху фармакокинетиката на прилагани перорални субстрати на CYP3A4 е по-изразен, отколкото фармакокинетиката на прилагани интравенозно субстрати на CYP3A4, не може да се изключи взаимодействие с перорални лекарствени продукти за химиотерапия, които се метаболизират основно или частично от CYP3A4 (напр. етопозид, винорелбин). Препоръчва се повишено внимание и може да е уместно допълнително наблюдение при пациенти лекувани с лекарствени продукти, метаболизирани основно или частично чрез CYP3A4 (вж. точка 4.4).

Постмаркетингови събития, свързани с невротоксичност, се съобщават като възможна нежелана реакция към ифосфамид, след едновременно приложение на апрепитант и ифосфамид.

#### *Имуносупресори*

След прием на еднократна доза апрепитант 165 mg се очаква преходно умерено повишаване в продължение на два дни, евентуално последвано от леко понижаване, на експозицията на имуносупресорите, метаболизирани от CYP3A4 (напр. циклоспорин, такролимус, еверолимус и сиролимус). Като се има предвид краткотрайното повишаване на експозицията, в деня на и в деня след приложението на EMEND 165 mg не се препоръчва коригиране на дозата на имуносупресора въз основа на терапевтичен лекарствен мониторинг.

#### *Мидазолам*

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на апрепитант 165 mg и мидазолам; въпреки това, при употреба на EMEND 165 mg с лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4, трябва да се има предвид представеното по-долу проучване с апрепитант 200 mg. В проучване на едновременно приложение на мидазолам 2 mg перорално и апрепитант 200 mg след хранене (стандартна лека закуска),  $AUC_{0-\infty}$  на мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A4, се повишава 3,2 пъти в Ден 1. В Ден 4 ефектът не е клинично значим (1,2 пъти повишаване на  $AUC_{0-\infty}$  на мидазолам), а в Ден 8 се наблюдава лека промяна на  $AUC_{0-\infty}$  на мидазолам (понижаване с 35 %).

Потенциалните ефекти на повишената плазмена концентрация на мидазолам или други бензодиазепини, метаболизирани от CYP3A4 (алпразолам, триазолам) трябва да се имат предвид при едновременното приложение на тези лекарствени продукти с EMEND 165 mg.

#### *Индукция*

Като слаб индуктор на CYP2C9, CYP3A4 и глюкуронирането, апрепитант може да понижи плазмената концентрация на субстрати, които се елиминират по тези пътища. Този ефект може да стане видим приблизително 7 дни след прием на еднократна доза EMEND 165 mg. Ефектът



се задържа в продължение на няколко дни, след което бавно отзвучава и 14 дни след края на лечението с EMEND вече не е клинично значим. Едновременната употреба на еднократна доза апрепитант 200 mg в Ден 1, и мидазолам, чувствителен субстрат на CYP3A4, приеман в Ден 1, 4 и 8, води до намаляване на AUC<sub>0-∞</sub> на мидазолам в Ден 8 с 35 %. Очаква се EMEND 165 mg да предизвиква индукция на CYP2C9, CYP3A4 и глюкуронирането сходна с предизвиканата от приложението на апрепитант по 3-дневна схема, при която се наблюдава преходна индукция с максимален ефект 6 до 8 дни след приема на първата доза апрепитант. Триденвната перорална схема на апрепитант води до намаляване с около 30-35 % на AUC на субстратите на CYP2C9 и намаляване с до 64 % на най-ниската концентрация на етинилестрадиол. Липсват данни относно ефектите върху CYP2C8 и CYP2C19. Препоръчва се да се подхожда с повишено внимание при едновременно приложение на EMEND 165 mg с варфарин, аценокумарол, толбутамид, фенитоин или други активни вещества, за които е известно, че се метаболизират от CYP2C9.

#### *Варфарин*

При пациенти, които са на продължително лечение с варфарин, протромбиновото време (INR) трябва да се проследява стриктно по време на лечението и в продължение на 14 дни след употребата на EMEND 165 mg за лечение на индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане (вж. точка 4.4). При приложение на еднократна доза EMEND 125 mg в Ден 1 и 80 mg/дневно в Ден 2 и 3 при здрави участници, стабилизирани на продължително лечение с варфарин, не се установява ефект от EMEND върху AUC на R(+)- или S(-)-варфарин, определена в Ден 3; въпреки това се установява понижаване с 34 % на най-ниската концентрация на S(-)-варфарин (субстрат на CYP2C9), придружено от понижаване на INR с 14 % 5 дни след края на приема на EMEND.

#### *Толбутамид*

EMEND, прилаган в доза 125 mg в Ден 1 и 80 mg/дневно в Ден 2 и 3, понижава AUC на толбутамид (субстрат на CYP2C9) с 23 % в Ден 4, с 28 % в Ден 8 и с 15 % в Ден 15, когато преди започване на 3-дневната схема на EMEND, както и в Ден 4, 8 и 15 се прилага еднократна перорална доза толбутамид 500 mg.

#### *Хормонални контрацептиви*

По време на и в продължение на 28 дни след приложението на EMEND, ефикасността на хормоналните контрацептиви може да е понижена. По време на лечението с EMEND и в продължение на 2 месеца след приема на последната доза трябва да се използват алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция (вж. точка 4.5).

В клинично проучване еднократни дози перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и норетиндрон са прилагани в Ден 1 до 21 заедно с EMEND по схема 125 mg в Ден 8 и 80 mg/дневно в Ден 9 и 10, ондансетрон 32 mg интравенозно в Ден 8, и перорален дексаметазон в доза 12 mg в Ден 8 и 8 mg/дневно в Ден 9, 10 и 11. В това изпитване от Ден 9 до 21 се установява понижаване с до 64 % на най-ниската концентрация на етинилестрадиол и с до 60 % на най-ниската концентрация на норетиндрон.

#### *5-HT<sub>3</sub> антагонисти*

При клинични проучвания за взаимодействие апрепитант, прилаган по схема 125 mg в Ден 1 и 80 mg в Ден 2 и 3, не оказва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ондансетрон, гранисетрон или хидродоласетрон (активният метаболит на доласетрон).

#### Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на апрепитант

Към едновременно приложение на EMEND с активни вещества, които инхибират CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазни инхибитори) трябва да се прибегва с повишено внимание, тъй като може да се очаква, че комбинирането им ще доведе до неколккратно повишаване на плазмената концентрация на апрепитант (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които са силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) трябва да се избягва, тъй като комбинирането им води до намаляване на плазмената концентрация на апрепитант, което може да доведе до по-ниска ефикасност на EMEND. Едновременното приложение на EMEND с билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

#### Кетоконазол

При приложение на еднократна доза апрепитант 125 mg в Ден 5 от 10-дневна схема с 400 mg/дневно кетоконазол, силен инхибитор на CYP3A4, AUC на апрепитант се увеличава приблизително 5 пъти, а средният терминален полуживот на апрепитант се увеличава приблизително 3 пъти.

#### Рифампицин

При приложение на еднократна доза апрепитант 375 mg в Ден 9 от 10-дневна схема с 600 mg/дневно рифампицин, силен индуктор на CYP3A4, се понижава AUC на апрепитант с 91 %, и средният терминален полуживот с 68 %.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Контрацепция при мъже и жени

По време на и в продължение на 28 дни след приложението на EMEND, ефикасността на хормоналните контрацептиви може да е понижена. По време на лечението с EMEND и в продължение на 2 месеца след приема на последната доза трябва да се използват алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### Бременност

Няма клинични данни за експозиции на апрепитант по време на бременност. Потенциалът на апрепитант за репродуктивна токсичност не е напълно определен, тъй като в проучванията при животни не е било възможно постигането на експозиции, надвишаващи терапевтичната експозиция при хора при дози 125 mg/80 mg и 165 mg. Тези проучвания не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и послеродовото развитие (вж. точка 5.3). Потенциалните ефекти на промените в неврокининовата регулация върху възпроизводството не са известни. EMEND не трябва да се използва по време на бременност, ако това не е категорично необходимо.

#### Кърмене

Апрепитант се екскретира в млякото при пълнолактация. Не е известно дали апрепитант се екскретира в кърмата при хора, поради това по време на лечение с EMEND кърменето не е препоръчително.

#### Фертилитет

Потенциалните ефекти на апрепитант върху фертилитета не са напълно определени, тъй като в проучванията при животни не е било възможно постигането на експозиции, надвишаващи терапевтичната експозиция при хора. Тези проучвания за ефекти върху фертилитета не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на поведението при чифтосване, фертилитета, ембрионалното/феталното развитие или броя и подвижността на сперматозоидите (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

EMEND може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. След прием на EMEND може да се появи замаяване и умора (вж. точка 4.8).

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на апрепитант е оценен при приблизително 6 500 души.

Въз основа на сравним фармакокинетичен/фармакодинамичен профил може да се очаква, че еднократната схема на прием на EMEND 165 mg ще има сходен профил на безопасност и поносимост с този на еднократната схема на прием на фозапрепитант 150 mg и на 3-дневната схема на прием на перорален апрепитант при пациенти на химиотерапия (вж. точка 5.2).

Най-честите нежелани реакции, които се съобщават с по-голяма честота при пациенти, лекувани с 3-дневна схема на перорален прием на апрепитант, отколкото при стандартно лекувани пациенти със Силно еметогенна химиотерапия (СЕХ), са: хълцане (4,6 % срещу 2,9 %), повишаване на аланинаминотрансферазата (АЛАТ) (2,8 % срещу 1,1 %), диспепсия (2,6 % срещу 2,0 %), запек (2,4 % срещу 2,0 %), главоболие (2,0 % срещу 1,8 %) и намален апетит (2,0 % срещу 0,5 %). Най-честата нежелана реакция, която се съобщава с по-голяма честота при пациенти, лекувани по 3-дневна схема на перорален прием на апрепитант, отколкото при стандартно лекувани пациенти с Умерено еметогенна химиотерапия (УЕХ), е умора (1,4 % срещу 0,9 %).

### Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на сборен анализ на СЕХ и УЕХ проучвания с по-висока честота при апрепитант, отколкото при стандартно лечение или постмаркетингова употреба.

Честотите са дефинирани като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	кандидоза, стафилококова инфекция	редки
Нарушения на кръвта и лимфната система	фебрилна неутропения, анемия	нечести
Нарушения на имунната система	реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции	с неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	намален апетит	чести
	полидипсия	редки
Психични нарушения	тревожност	нечести
	дезориентация, еуфорично настроение	редки
Нарушения на нервната система	главоболие	чести
	замайване, сомнолентност	нечести
	когнитивно нарушение, летаргия, дисгеузия	редки
Нарушения на очите	конюнктивит	редки
Нарушения на ухото и лабиринта	тинитус	редки
Сърдечни нарушения	палпитации	нечести
	брадикардия, сърдечно-съдово нарушение	редки
Съдови нарушения	горещи вълни	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	хълцане	чести
	орофарингеална болка, кихане, кашлица, стичане на секрет по фаринкса, дразнене на гърлото	редки
Стомашно-чревни нарушения	запек, диспепсия	чести

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
	оригване, гадене*, повръщане*, гастроезофагеална рефлуксна болест, коремна болка, сухота в устата, флатуленция	нечести
	перфорация на дуоденална язва, стоматит, раздуване на корема, твърди изпражнения, неутропеничен колит	редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив, акне	нечести
	реакции на светлочувствителност, хиперхидроза, себорея, кожна лезия, сърбящ обрив, синдром на Stevens-Johnson/токсична епидемална некролиза	редки
	сърбеж, уртикария	с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	мускулна слабост, мускулни спазми	редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	дизурия	нечести
	полакиурия	редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора	чести
	астения, неразположение	нечести
	оток, дискомфорт в гърдите, нарушение на походката	редки
Изследвания	повишаване на АЛАТ	чести
	повишаване на АСАТ, повишаване на алкалната фосфатаза	нечести
	наличие на червени кръвни клетки в урината, понижен натрий в кръвта, понижено тегло, понижен брой неутрофили, наличие на глюкоза в урината, повишено отделяне на урина	редки

\*Гаденето и повръщането са параметри за ефикасност през първите 5 дни след химиотерапевтичното лечение, като едва след това се съобщават като нежелани реакции.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Профилът на нежеланите реакции в много-цикличните продължения на СЕХ и УЕХ проучвания за до 6 допълнителни цикъла химиотерапия като цяло е сходен с този, наблюдаван в Цикъл 1.

В едно допълнително активно контролирано клинично проучване при 1 169 пациенти на 3-дневна схема на прием на перорален апрепитант и СЕХ, профилът на нежеланите реакции е като цяло сходен с наблюдавания при други проучвания при СЕХ с перорален апрепитант по 3-дневна схема.

Допълнителните нежелани реакции, наблюдавани при пациенти, лекувани с апрепитант за постоперативно гадене и повръщане (ПОГП), и с по-голяма честота, отколкото при лечение с ондансетрон, са: болка в горната част на корема, абнормни коремни шумове, запек\*, дизартрия, диспнея, хипоестезия, инсомния, миоза, гадене, сетивни нарушения, стомашен дискомфорт, субилеус\*, намалена зрителна острота, хрипове.

\* Съобщени са при пациенти, приемащи по-висока доза апрепитант

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

#### 4.9 Предозиране

В случай на предозиране, приемът EMEND трябва да се спре, да се започне общо поддържащо лечение и да се осъществява проследяване. Поради антиеметичната активност на апрепитант, медикаментозното предизвикване на повръщане може да не е ефикасно.

Апрепитант не може да се отстрани чрез хемодиализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметични средства и средства против гадене, АТС код: A04AD12

Апрепитант е селективен антагонист с висок афинитет към човешките P-неврокинин 1 (NK<sub>1</sub>), рецептори. Фозапрепитант, предлекарство на апрепитант, когато се приложи интравенозно се превръща бързо в апрепитант.

Въз основа на сравним фармакокинетичен/фармакодинамичен профил може да се очаква, че еднократната схема на перорален прием на EMEND 165 mg ще има профил на ефикасност сходен с този на еднократната схема на прием на фозапрепитант 150 mg и на 3-дневната схема на прием на апрепитант през устата (вж. точка 5.2).

##### 3-дневна схема на апрепитант

При 2 рандомизирани, двойно-слепи проучвания с общо 1 094 пациенти на химиотерапия включваща цисплатин  $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ , апрепитант в комбинирана схема с ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартна схема (плацебо плюс ондансетрон 32 mg интравенозно прилаган в Ден 1 плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1 и 8 mg перорално два пъти дневно в Дни 2 и 4). Въпреки че е използвана в клинични изпитвания, ондансетрон 32 mg интравенозна доза не се препоръчва вече. За подходящото дозиране на избрания 5-HT<sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация.

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно по време на Цикъл 1. Резултатите се оценяват за всяко отделно проучване и за 2-те проучвания заедно.

Обобщение на основните резултати от комбинирания анализ е представено на Таблица 1.

Таблица 1

Процент пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които се повлияват от лечението, по лекувана група и фаза – Цикъл 1

СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ	Схема с	Стандартно	Разлики*	
	апрепитант (N= 512) <sup>†</sup> %	лечение (N= 524) <sup>†</sup> %	%	(95 % CI)
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 часа	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 часа	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
<b>ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ</b>				
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 часа	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 часа	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност на VAS &lt; 25 mm по скала 0-100 mm)</b>				
Общо (0-120 часа)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 часа	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

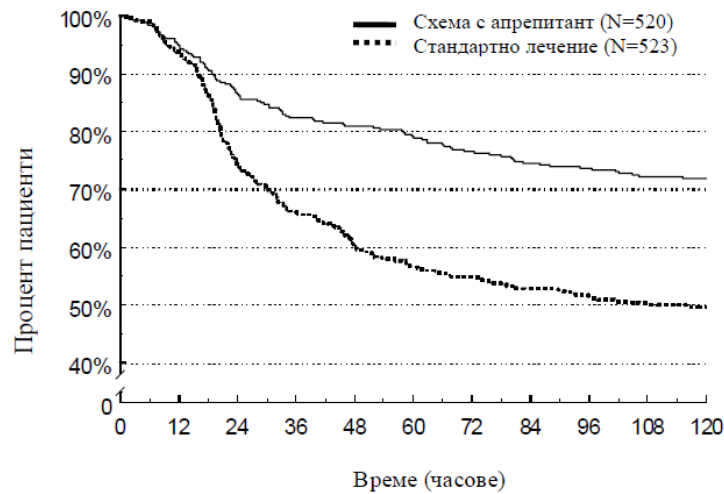
\* Доверителните интервалите се изчисляват без корекция спрямо пол и съпровождащо лечение, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

<sup>†</sup> При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и анализа на късната фаза; при един пациент на Стандартно лечение има данни за късната фаза и е изключен от общия анализ и от анализа на острата фаза.

Очакваното време до първо повръщане в комбинирания анализ е изобразено графично по Kaplan-Meier на Фигура 1.

Фигура 1

Процент пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които не са повръщали през дадения период – Цикъл 1



Статистически значими разлики в ефикасността се наблюдават при всяко от двете отделни изпитвания.

При същите две клинични проучвания 851 пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 5 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата апрепитант се запазва през всички цикли.

При рандомизирано, двойно-сляпо проучване с общо 866 пациенти (864 жени, 2 мъже) получавали химиотерапия, включваща циклофосфамид 750-1 500 mg/m<sup>2</sup> или циклофосфамид 500-1 500 mg/m<sup>2</sup> и доксорубицин ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) или епирубицин ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), апрепитант в комбинация със схема ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартно лечение (плацебо плюс ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на всеки 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно през Цикъл 1.

Обобщение на основните резултати е представено на Таблица 2.

Таблица 2  
Процент пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза – Цикъл 1  
Умерено еметогенна химиотерапия

СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ	Схема с апрепитант (N = 433) %	Стандартно лечение (N = 424) %	Разлики* %	(95 % CI)
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 часа	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 часа	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
<b>ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ</b>				
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане и независимо от използване на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 часа	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 часа	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност на VAS &lt; 25 mm по скала 0-100 mm)</b>				
Общо (0-120 часа)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 часа	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 часа	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

\* Доверителните интервалите се изчисляват без корекция спрямо възраст (< 55 години, ≥ 55 години) и проучвана група, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

† При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и от анализа на късната фаза.

При същото клинично проучване 744 пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 3 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата апрепитант се запазва през всички цикли.

Във второ многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, с паралелни групи, клинично проучване, схемата с апрепитант се съпоставя със стандартна терапия при 848 пациенти (652 жени, 196 мъже) на химиотерапия по схема, включваща всяка i.v. доза оксалиплатин, карбоплатин, епирубицин, идарубицин, и фосфамид, иринотекан, даунорубицин, доксорубицин, циклофосфамид i.v. (< 1 500 mg/m<sup>2</sup>); или цитарабин i.v. (> 1 g/m<sup>2</sup>). Пациентите, получаващи апрепитант по схема, са на химиотерапия за различни видове тумори, включително 52 % с рак на гърдата, 21 % с рак на стомашно-чревния тракт, включително рак на дебелото черво, 13 % с рак на белия дроб и 6 % с гинекологичен рак. Схемата с апрепитант, в комбинация със схемата с ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2), се сравнява със стандартно лечение (плацебо в комбинация с ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на всеки 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следните първична и ключова вторична крайна точка: без повръщане през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия), оценка на безопасността и поносимостта на апрепитант по схема при гадене и повръщане, свързани с химиотерапия (CINV) и цялостно повлияване (определено като липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия). Освен това липса на значимо повръщане през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия) се оценява като експлораторна крайна точка, а в остриите и късни фази като *post-hoc* анализ.

Обобщение на ключовите резултати от изпитването са показани в Таблица 3



Таблица 3

Процент пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза за изпитване 2 – Цикъл 1  
Умерено еметогенна химиотерапия

	Схема с апрепитант (N= 425) † %	Стандартно лечение (N= 406) %	Разлики* %	(95 % CI)
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 часа	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 часа	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 часа	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 часа	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност на VAS &lt;25 mm по скала 0-100 mm)</b>				
Общо (0-120 часа)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 часа	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 часа	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

\* Доверителните интервалите се изчисляват без корекция спрямо пол и район, които са включени в първичния анализ, използващ логистичните модели.

Ползата от комбинираната терапия с апрепитант в цялата изследвана популация е отнесена главно за наблюдаваните резултати при пациенти със слаб контрол със стандартната схема, като например при жени, въпреки че резултатите са числено по-добри, независимо от възрастта, вида на тумора или пола. Пълното повлияване при схемата с апрепитант и стандартната терапия съответно са достигнати при 209/324 (65 %) и 161/320 (50 %) от жените и 83/101 (82 %) и 68/87 (78 %) от мъжете.

#### 1-дневна схема на лечение с фозапрепитант 150 mg

В рандомизирано, паралелно, двойно-сляпо, активно-контролирано проучване фозапрепитант 150 mg (N=1 147) е сравнен с 3-дневна схема на лечение с апрепитант (N=1 175) при пациенти на СЕХ, включваща цисплатин ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). Схемата на лечение с фозапрепитант включва фозапрепитант 150 mg в Ден 1 в комбинация с интравенозен ондансетрон 32 mg в Ден 1 и дексаметазон 12 mg в Ден 1, 8 mg в Ден 2 и 8 mg два пъти дневно в Ден 3 и 4. Схемата на лечение с апрепитант включва апрепитант 125 mg в Ден 1 и 80 mg/дневно в Ден 2 и 3 в комбинация с интравенозен ондансетрон 32 mg в Ден 1 и дексаметазон 12 mg Ден 1, 8 mg дневно от Ден 2 до 4. С цел гарантиране достоверността на слепия опит са използвани фозапрепитант-плацебо, апрепитант-плацебо и дексаметазон-плацебо (във вечерите в Ден 3 и 4) (вж. точка 4.2). Въпреки че е използвана в клинични изпитвания, ондансетрон 32 mg интравенозна доза не се препоръчва вече. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ<sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация.

Ефикасността е оценена въз основа на следните съставни показатели: пълен отговор както през целия период, така и в късните фази, без повръщане през целия период. Фозапрепитант 150 mg показва, че е не по-малко ефективен от 3-дневната схема на лечение с апрепитант. Резюме на първичните и вторичните крайни точки е представено в Таблица 4.

Таблица 4

Процент пациенти на силно еметогенна химиотерапия, които се повлияват от лечението по групи и фаза – Цикъл 1

КРАЙНИ ТОЧКИ*	Схема с фозапрепитант (N =1 106) ** %	Схема с апрепитант (N =1 134) ** %	Разлики† (95 % CI)
<b>Пълно повлияване‡</b>			
Общо§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Късна фаза§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
<b>Без повръщане</b>			
Общо§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

\*Първичната крайна точка е маркирана.

\*\*N: брой пациенти, включени в първичния анализ на пълно повлияване.

†Разликата и доверителният интервал (CI) са изчислени по метод, предложен от Miettinen и Nurminen и коригирани спрямо пол.

‡Пълно повлияване = липса на повръщане и неприлагане на облекчаващо лечение.

§Общо = 0 до 120 часа след започване на химиотерапия с цисплатин.

§§Късна фаза = 25 до 120 след започване на химиотерапия с цисплатин.

### Педиатрична популация

Проучвания, оценяващи употребата на апрепитант при педиатрични пациенти, протичат в момента (вж. точка 4.2 за информация при педиатрична употреба).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Апрепитант проявява нелинейна фармакокинетика. С повишаване на дозата намаляват както клирънсът, така и абсолютната бионаличност.

### Абсорбция

AUC<sub>0-∞</sub> на апрепитант 165 mg след перорално приложение е еквивалента на AUC<sub>0-∞</sub> на 150 mg фозапрепитант, приложен интравенозно, докато C<sub>max</sub> е 2,4 пъти по-ниска.

При здрави индивиди след прием на еднократна доза апрепитант 165 mg перорално, средната AUC<sub>0-∞</sub> на апрепитант е 32,5 µg•hr/ml и средната максимална концентрация на апрепитант е 1,67 µg/ml.

Средната максимална плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) на апрепитант се постига приблизително след 4 часа (t<sub>max</sub>). Пероралното приложение на капсула със стандартна лека закуска и с богата на мазнини закуска води до увеличаване на AUC<sub>0-∞</sub> на апрепитант съответно с 8 % и 47 %. Това увеличаване не се смята за клинично значимо.

### Разпределение

Апрепитант се свързва във висока степен с протеините, средно 97 %. Средно геометричният привиден обем на разпределение в стационарно състояние (Vd<sub>ss</sub>) при хора е приблизително 66 l.

### Биотрансформация

Апрепитант е подложен на екстензивен метаболизъм. При здрави млади хора апрепитант съставлява приблизително 19 % от радиоактивността в плазмата за период от 72 часа след еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [<sup>14</sup>C]-фосапрепитант, предлекарство на

апрепитант, което показва, че в плазмата има значително количество метаболити. В човешката плазма са идентифицирани дванадесет метаболита на апрепитант. Метаболизмът на апрепитант се осъществява основно чрез окисление на морфолиновия пръстен и неговите странични вериги, като получените метаболити имат само слаба активност. Проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микрозомни показват, че апрепитант се метаболизира основно чрез CYP3A4 и с възможно малко участие на CYP1A2 и CYP2C19.

#### Елиминиране

Апрепитант не се екскретира непроменен в урината. Метаболитите се екскретират в урината и чрез жлъчна екскреция във фекалиите. След еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [<sup>14</sup>C]-фосапрепитант на здрави индивиди, 57 % от радиоактивността се възстановява в урината и 45 % във фекалиите.

Плазменият клирънс на апрепитант е дозо-зависим, с повишаване на дозата намалява и при терапевтична доза е приблизително между 60 и 72 ml/min. Терминалният полуживот варира приблизително от 9 до 13 часа.

#### Фармакокинетика при специални популации

*Старческа възраст:* След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg апрепитант в Ден 1 и 80 mg един път дневно в Ден 2 до 5, AUC<sub>0-24 часа</sub> на апрепитант е била 21 % по-висока в Ден 1 и 36 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) в сравнение с по-млади хора. C<sub>max</sub> е била 10 % по-висока в Ден 1 и 24 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст в сравнение с млади хора. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата прилаган EMEND при пациенти в старческа възраст.

*Пол:* След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg EMEND, C<sub>max</sub> на апрепитант е 16 % по-висока при жени в сравнение с мъже. Полуживотът на апрепитант е 25 % по-кратък при жени в сравнение с мъже, а неговият t<sub>max</sub> е в приблизително едно и също време. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата EMEND в зависимост от пола.

*Чернодробно увреждане:* Лекото чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) не влияе в клинично значима степен върху фармакокинетиката на апрепитант. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Въз основа на съществуващите данни не може да се направят заключения относно влиянието на умереното чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) върху фармакокинетиката на апрепитант. Няма клинични или фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

*Бъбречно увреждане:* Еднократна доза от 240 mg апрепитант е приложена на пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCl < 30 ml/min) и на пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD), налагащо хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане AUC<sub>0-∞</sub> на общия апрепитант (свободен и свързан с протеини) се понижава с 21 %, а C<sub>max</sub> се понижава с 32 % в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с ESRD на хемодиализа, AUC<sub>0-∞</sub> на общия апрепитант се понижава с 42 %, а C<sub>max</sub> се понижава с 32 %. Поради умереното понижаване в свързването на апрепитант с протеини при пациенти с бъбречно заболяване, AUC на фармакологично активния, несвързан апрепитант, не се повлиява значимо при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение със здрави индивиди. Хемодиализа, проведена 4 или 48 часа след прилагане, не показва значим ефект върху фармакокинетиката на апрепитант; по-малко от 0,2 % от дозата се възстановява в диализата.

Не се налага коригиране на дозата EMEND при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с ESRD на хемодиализа.

### Връзка между концентрация и ефект

Образни изследвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ), с използване на високо специфични NK<sub>1</sub>-рецепторни изотопи, при здрави млади мъже показват, че апрепитант прониква в мозъка и се свързва с NK<sub>1</sub> рецепторите по начин, зависим от дозата и плазмената концентрация. Постигнатите при апрепитант плазмени концентрации при 3-дневна схема с EMEND са прогнозирани да осигурят над 95 % свързване с мозъчните NK<sub>1</sub>-рецептори.

ПЕТ проучване при здрави млади мъже, на които е приложена единична перорална доза от 165 mg апрепитант или единична интравенозна доза от 150 mg фосапрепитант показва сходно ниво на свързване с мозъчните NK<sub>1</sub> рецептори при t<sub>max</sub> (≥ 99 %), 24 часа (≥ 99 %), 48 часа (≥ 97 %) и 120 часа (37 до 76 %) след прилагане. Нивото на свързване на апрепитант с мозъчните NK<sub>1</sub> рецептори корелира добре с плазмените концентрации на апрепитант.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни показват, че не съществува специфичен риск за хората, въз основа на резултатите от проучвания за токсичност при еднократно и многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност. В същото време следва да се отбележи, че системната експозиция при гризачи е само подобна и дори по-слаба отколкото терапевтичната при хора 125 mg/80 mg и 165 mg. В частност, независимо че при проучванията върху репродуктивната токсичност при нива употребявани при хора не са установени нежелани лекарствени реакции, резултатите от проучвания върху животни не са достатъчни, за да се направи адекватна оценка на риска при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Съдържимо на капсулата

Захароза

Микрокристална целулоза (E 460)

Хидроксипропилцелулоза (E 463)

Натриев лаурилсулфат

#### Състав на капсулата

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

Индиго кармин (E 132)

#### Масило

Шеллак

Калиев хидроксид

Черен железен оксид (E 172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Данни за опаковката**

Алуминиев блистер, съдържащ една капсула от 165 mg  
6 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една капсула от 165 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Обединено кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/009  
EU/1/03/262/010

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2003  
Дата на последно подновяване: 11 ноември 2008

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EMEND 125 mg твърди капсули

EMEND 80 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула от 125 mg съдържа 125 mg апрепитант (aprepitant). Всяка капсула от 80 mg съдържа 80 mg апрепитант.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа 125 mg захароза (в капсулата от 125 mg)

Помощно вещество с известно действие:

Всяка капсула съдържа 80 mg захароза (в капсулата от 80 mg)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Капсулите от 125 mg са непрозрачни, с бяло тяло и розово капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото "462" и "125 mg". Капсулите от 80 mg са непрозрачни, с бяло тяло и капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото "461" и "80 mg".

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Предотвратяване на остро и проявяващо се по-късно гадене и повръщане, свързани със силно еметогенна, базирана на цисплатин, химиотерапия при карцином при възрастни.

Предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с умерено еметогенна химиотерапия по при карцином при възрастни.

EMEND 80 mg/125 mg се дава като част от комбинирано лечение (вж точка 4.2).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

EMEND се прилага в продължение на 3 дни като част от схема, която включва кортикостероид и 5-HT<sub>3</sub> антагонист. Препоръчаната доза е 125 mg перорално един път дневно един час преди химиотерапевтично лечение в Ден 1 и 80 mg перорално един път дневно в Ден 2 и 3.

Представените по-долу схеми се препоръчват за предотвратяване на гадене и повръщане, свързани с еметогенна химиотерапия при карцином:

*Силно еметогенна химиотерапевтична схема*

	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4
EMEND	125 mg перорално	80 mg перорално	80 mg перорално	не се прилага
Дексаметазон	12 mg перорално	8 mg перорално	8 mg перорално	8 mg перорално
5-НТ <sub>3</sub> антагонисти	Стандартни дози 5-НТ <sub>3</sub> антагонисти. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ <sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация	не се прилага	не се прилага	не се прилага

**Дексаметазон** трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтично лечение в Ден 1 и сутринта в Ден 2 до 4. Дозата дексаметазон трябва да е съобразена с взаимодействията на активното вещество.

*Умерено еметогенна химиотерапевтична схема*

	Ден 1	Ден 2	Ден 3
EMEND	125 mg перорално	80 mg перорално	80 mg перорално
Дексаметазон	12 mg перорално	не се прилага	не се прилага
5-НТ <sub>3</sub> антагонисти	Стандартни дози 5-НТ <sub>3</sub> антагонисти. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ <sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация	не се прилага	не се прилага

**Дексаметазон** трябва да се прилага 30 минути преди химиотерапевтично лечение в Ден 1. Дозата дексаметазон трябва да е съобразена с взаимодействията на активното вещество.

Данните за ефикасност при комбиниране с други кортикостероиди и 5-НТ<sub>3</sub> антагонисти са ограничени. За допълнителна информация относно едновременното приложение с кортикостероиди, вижте точка 4.5. Моля, прочетете Кратките характеристики на съответните 5-НТ<sub>3</sub> антагонисти.

Специални популации

*Старческа възраст (≥ 65 години)*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2.).

*Пол*

Не се налага коригиране на дозата в зависимост от пола (вж. точка 5.2.)

*Бъбречно увреждане* Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с терминално бъбречно заболяване, подложени на хемодиализа (вж. точка 5.2.).

*Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежко чернодробно увреждане няма данни. Апрепитант трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж точки 4.4 и 5.2.).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на EMEND при деца и юноши на възраст под 18 години все още не е установена. Няма налични данни.

#### Начин на приложение

Твърдата капсула трябва да се поглъща цяла.  
EMEND може да се приема със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с пимозид, терфенадин, астемизол или цисаприд (вж. точка 4.5).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане

Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане са ограничени, а при пациенти с тежка форма на чернодробно увреждане няма данни. EMEND трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.2).

#### СУРЗА4 взаимодействия

EMEND трябва да се прилага внимателно при пациенти, получаващи едновременно перорално прилагани активни вещества, които се метаболизират основно чрез СУРЗА4 и с ограничен терапевтичен обхват, като циклоспорин, такролимус, сиролимус, евролимус, алфетанил, диерготамин, ерготамин, фентанил и гуинидин (вж. точка 4.5). Освен това, съпътстващо лечение с иринотекан трябва да се провежда особено внимателно, тъй като комбинацията може да доведе до повишена токсичност.

Едновременното приложение на EMEND и производни на алкалоидните деривати на моравото рогче, които са субстрати на СУРЗА4, може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези активни вещества. Поради това се препоръчва повишено внимание поради потенциалния риск от свързана с моравото рогче токсичност.

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които силно индуцират активността на СУРЗА4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) трябва да се избягва, тъй като комбинацията води до понижени плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на EMEND и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които потискат активността на СУРЗА4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазни инхибитори) трябва да става внимателно, тъй като се очаква комбинирането да доведе до повишени плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.5).

#### Едновременно приложение с варфарин (СУР2С9 субстрат)

Едновременното приложение на EMEND с варфарин води до скъсяване на протромбиновото време, отчитано като международно нормализирано отношение (INR). При пациенти на продължително лечение с варфарин, INR би следвало да бъде мониторирано непрекъснато по време на лечение с EMEND и 14 дни след всяка 3-дневна схема с EMEND (вж. точка 4.5).

#### Едновременно приложение с хормонални контрацептиви

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде намалена по време и до 28 дни след приложение на EMEND. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни



методи за контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND (вж. точка 4.5).

#### Помощни вещества

EMEND съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захараза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Апрепитант (125 mg/80 mg) е субстрат, умерен инхибитор и индуктор на CYP3A4. Апрепитант е също индуктор на CYP2C9. По време на лечение с EMEND, CYP3A4 се потиска. След края на лечението, EMEND причинява преходно слабо индуциране на CYP2C9, CYP3A4 и глюкурониране. При апрепитант не се наблюдава взаимодействие с Р-гликопротеиновия транспортер, което се доказва от липсата на взаимодействие на апрепитант с дигоксин.

#### Ефект на апрепитант върху фармакокинетиката на други активни вещества

##### CYP3A4 инхибиране

Като умерен инхибитор на CYP3A4, апрепитант (125 mg/80 mg) може да повиши плазмените концентрации на перорално, едновременно прилагани активни вещества, които се метаболизират се чрез CYP3A4. Общата експозиция на перорално прилагани субстрати на CYP3A4 може да се увеличи приблизително 3 пъти по време на 3-дневно лечение с EMEND; очаква се ефектът на апрепитант върху плазмените концентрации на интравенозно прилагани субстрати на CYP3A4 да е по-слаб. EMEND не трябва да се използва едновременно с пимозидин, терфенадин, астемизол или цисаприд (вж.точка 4.3). Потискането на CYP3A4 от апрепитант може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на тези активни вещества, които могат да причинят сериозни или животозастрашаващи реакции. Препоръчва се повишено внимание при едновременно прилагане на EMEND и перорално приложени активни вещества, които се метаболизират главно през CYP3A4 и с ограничен терапевтичен обхват, като циклоспорин, такролимус, сиголимус, евролимус, алфентанил, диерготамине, ерготамине, фентанил и гуидин (вж. точка 4.4).

*Кортикостероиди:* Дексаметазон: Обичайната перорална доза дексаметазон трябва да се понижи с приблизително 50 % при едновременното приложение със схема с EMEND 125 mg/80 mg. Дозата дексаметазон при клинични изпитвания с индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане е избрана като се имат предвид взаимодействията на активното вещество (вижте точка 4.2). EMEND, прилаган в схема по 125 mg с дексаметазон, прилаган едновременно перорално в доза 20 mg в Ден 1, и EMEND, прилаган като 80 mg/ден с дексаметазон, прилаган едновременно перорално 8 mg в Ден 2 до 5, увеличава AUC на дексаметазон, субстрат на CYP3A4, 2.2 пъти в Ден 1 и 5.

Метилпреднизолон: Обичайната интравенозно прилагана доза метилпреднизолон трябва да бъде намалена приблизително с 25 %, а обичайната перорална доза метилпреднизолон трябва да бъде намалена приблизително с 50 % при едновременно приложение със схема с EMEND 125 mg/80 mg. EMEND, прилаган в схема в по 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, увеличава AUC на метилпреднизолон, субстрат на CYP3A4, 1,3 пъти в Ден 1 и 2,5 пъти в Ден 3, когато метилпреднизолон се прилага едновременно интравенозно като 125 mg в Ден 1 и перорално като 40 mg в Ден 2 и 3.

При продължително лечение с метилпреднизолон, AUC на метилпреднизолон може да намалее в по-късен момент в рамките на 2 седмици след започване на доза EMEND поради индуциращия ефект на апрепитант върху CYP3A4. Може да се очаква този ефект да бъде по-изразен при перорално прилаган метилпреднизолон.

### *Химиотерапевтични лекарствени продукти:*

При фармакокинетични проучвания EMEND, прилаган като схема по 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, не повлиява фармакокинетиката на доцетаксел, прилаган интравенозно в Ден 1, или на винорелбин, прилаган интравенозно в Ден 1 или Ден 8. Тъй като ефектът на EMEND върху фармакокинетиката на перорално прилагани субстрати на CYP3A4 е по-голям от ефекта на EMEND върху фармакокинетиката на интравенозно прилагани субстрати на CYP3A4, не може да се изключи взаимодействие при перорално прилагани химиотерапевтични лекарствени продукти, метаболизирани основно или частично чрез CYP3A4 (напр. етопозид, винорелбин). Препоръчва се повишено внимание и може да е уместно допълнително наблюдение при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, метаболизирани основно или частично чрез CYP3A4 (вж. точка 4.4). Постмаркетингови събития, свързани с невротоксичност, се съобщават като възможна нежелана реакция към ифосфамид, след едновременно приложение на апрепитант и ифосфамид.

### *Имуносупресори*

По време на 3-дневния CINV режим се очаква преходно умерено повишаване, последвано от слабо понижаване в експозицията на имуносупресорното метаболизиране на CYP3A4 (т.е. циклоспорин, такролимус, евролимус и сиролимус). Предвид кратката продължителност на 3-дневната схема и с ограничени време-зависими промени в експозицията, не се препоръчва намаляване на дозата на имуносупресорите по време на 3 дневното едновременно приложение с EMEND.

### *Мидазолам*

Потенциалните ефекти на повишените плазмени концентрации на мидазолам или други бензодиазепини, метаболизирани чрез CYP3A4 (алпразолам, триазолам), би следвало да се вземе предвид, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND увеличава AUC на мидазолам, чувствителен CYP3A4 субстрат, 2,3 пъти в Ден 1 и 3,3 пъти в Ден 5, когато едновременно се приложи с еднократна доза перорален мидазолам 2 mg в Ден 1 и 5 от схема с EMEND 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Дни 2 до 5.

При друго проучване с интравенозно приложение на мидазолам, EMEND се прилага като 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, а мидазолам 2 mg се прилага интравенозно преди прилагането на 3-дневна схема с EMEND и в Дни 4, 8 и 15. EMEND увеличава AUC на мидазолам 25 % в Ден 4 и намалява AUC на мидазолам 19 % в Ден 8 и 4 % в Ден 15. Тези ефекти не се считат за клинично значими.

При трето проучване с интравенозно и перорално прилаган мидазолам, EMEND се прилага като 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Дни 2 и 3, заедно с ондансетрон 32 mg в Ден 1, дексаметазон 12 mg в Ден 1 и 8 mg в Дни 2-4. Тази комбинация (т.е. EMEND, ондансетрон и дексаметазон) намалява AUC на пероралния мидазолам 16 % в Ден 6, 9 % в Ден 8, 7 % в Ден 15 и 17 % в Ден 22. Тези ефекти не се считат за клинично значими.

Завършено е и четвърто изпитване с интравенозно прилаган мидазолам и EMEND.

Интравенозен мидазолам 2 mg се прилага 1 час след перорално приложение на еднократна доза EMEND 125 mg. Плазмената AUC на мидазолам се увеличава с 1,5 пъти. Този ефект не се счита за клинично значим.

### *Индукция*

Като слаб индуктор на CYP2C9, CYP3A4 и глюкуронирането, апрепитант може да понижи плазмените концентрации на субстрати, елиминирани по тези пътища, в рамките на две седмици след започване на лечението. Този ефект може да се прояви само след края на 3-дневна схема с EMEND. За субстрати на CYP2C9 и CYP3A4, индукцията е преходна, с максимален ефект достиган 3-5 дни след края на 3-дневното лечение с EMEND. Ефектът се задържа няколко дни, след което бавно отслабва и е клинично незначим след две седмици от

спирането на лечението с EMEND. Лека индукция на глюкуронирането се наблюдава и при прилагане на 80 mg перорален апрепитант в продължение на 7 дни. Няма данни за ефектите върху CYP2C8 и CYP2C19. Препоръчва се повишено внимание при приложение през същия период от време на варфарин, аценокумарол, толбутамид, фенитоин или други лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез CYP2C9.

#### *Варфарин*

При пациенти на продължително лечение с варфарин, протромбиновото време (INR) би следвало да се проследява стриктно при лечение с EMEND и 2 седмици след всяка 3-дневна схема на лечение с EMEND за индуцирани от химиотерапия гадене и повръщане (вж. точка 4.4). Когато на здрави индивиди, които са стабилизиращи на продължително лечение с варфарин, се приложи еднократна доза 125 mg EMEND в Ден 1, последвана от 80 mg/ден в Ден 2 и 3, няма ефект на EMEND върху плазмената AUC на R(+) или S(-) варфарин, определени в Ден 3; в същото време има 34 % понижение в най-ниската концентрация на S(-) варфарин (субстрат на CYP2C9), съпроводено с 14 % понижение на INR 5 дни след края на лечението с EMEND.

#### *Толбутамид*

EMEND, прилаган в доза 125 mg в Ден 1 и 80 mg/ден в Ден 2 и 3, намалява AUC на толбутамид (субстрат на CYP2C9) с 23 % в Ден 4, 28 % в Ден 8 и 15 % в Ден 15, когато еднократна доза толбутамид от 500 mg се приложи перорално преди прилагането на 3-дневна схема с EMEND и в Ден 4, 8 и 15.

#### *Хормонални контрацептиви*

Ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена по време и до 28 дни след приложение на EMEND. Трябва да се прилагат алтернативни нехормонални допълнителни методи на контрацепция по време на лечение с EMEND и 2 месеца след последната доза EMEND.

При клинично проучване еднократна доза перорален контрацептив, съдържащ етинил естрадиол и норетиндрон, се прилага в Ден 1 до 21 с EMEND, прилаган като схема по 125 mg в Ден 8 и 80 mg/ден в Ден 9 и 10, с ондансетрон 32 mg интравенозно в Ден 8 и перорален дексаметазон, прилаган като 12 mg в Ден 8, и 8 mg/ден в Ден 9, 10 и 11. През периода между Ден 9 и 21 на това проучване има понижение до 64 % в междинните концентрации на етинил естрадиол и понижение до 60 % в междинните концентрации на норетиндрон.

#### *5-HT<sub>3</sub> антагонисти*

При клинични проучвания за взаимодействие апрепитант не показва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ондансетрон, гранисетрон или хидродоласетрон (активният метаболит на доласетрон).

#### Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на апрепитант

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които потискат CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и протеазен инхибитор) трябва да става внимателно, тъй като се очаква комбинирането да доведе до няколко пъти повишение на плазмени концентрации на апрепитант (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение на EMEND с активни вещества, които силно индуцират CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал), трябва да се избягва, тъй като комбинацията води до понижени плазмени концентрации на апрепитант, което може да доведе до по-ниска ефикасност на EMEND. Едновременното приложение на EMEND и билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не се препоръчва.

### *Кетоконазол*

Когато еднократна доза от 125 mg EMEND се прилага в Ден 5 от 10-дневна схема с 400 mg/ден кетоконазол, силен CYP3A4 инхибитор, AUC на апрепитант се увеличава приблизително 5 пъти, а средният терминален полуживот на апрепитант се удължава приблизително 3 пъти.

### *Рифампицин*

Когато еднократна доза от 375 mg апрепитант се приложи в Ден 9 от 14-дневна схема с 600 mg/ден рифампицин, силен CYP3A4 индуктор, се понижава AUC на апрепитант с 91 %, а средният терминален полуживот с 68 %.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Контрацепция при мъже и жени

По време на и 28 дни след приложението на EMEND, ефикасността на хормоналните контрацептиви може да бъде понижена. По време на лечението с EMEND и 2 месеца след приема на последната доза трябва да се използват алтернативни нехормонални допълнителни методи за контрацепция (вж. точки 4.4 и 4.5).

### Бременност

Няма клинични данни за експозиция на апрепитант при бременни. Потенциалът на апрепитант за репродуктивна токсичност не е напълно определен, тъй като при проучвания при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора след дози от 125 mg/80 mg. Тези проучвания не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (вж. точка 5.3). Потенциалните ефекти на промените в неврокининовата регулация върху репродукцията не са известни. EMEND не трябва да се използва по време на бременност, ако това не е категорично необходимо.

### Кърмене

Апрепитант се екскретира в млякото при плъхове с лактация. Не е известно дали апрепитант се екскретира в кърмата при хора; поради това при лечение с EMEND не се препоръчва кърмене.

### Фертилитет

Потенциалът на апрепитант за въздействие върху фертилитета не е напълно определен, защото при проучванията при животни не биха могли да се достигнат нива на експозиция над терапевтичните при хора. Тези проучвания върху фертилитета не показват наличието на преки или косвени вредни ефекти по отношение на поведението при чифтосване, фертилитета, ембрионалното/феталното развитие или броя и подвижността на сперматозоидите (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

EMEND може да повлияе незначително способността за шофиране и работа с машини. След използване на EMEND може да се появят замаяване и умора (вж. точка 4.8).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на апрепитант е оценен при близо 6 500 индивиди.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, по-често срещани при пациенти, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при стандартно лечение, при пациенти на силно еметогенна химиотерапия (СЕХ), са: хълцане (4,6 % срещу 2,9 %), повишени стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) (2,8 % срещу 1,1 %), запек (2,4 % срещу 2,0 %), главоболие (2,2 % срещу 1,8 %) и намален апетит (2,0 % срещу 0,5 %). Най-често наблюдаваната нежелана реакция, по-често срещана при пациенти, лекувани по схема с апрепитант, отколкото при

стандартно лечение, при пациенти на умерено еметогенна химиотерапия (УЕХ), е умора (1,4 % срещу 0,9 %).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Следните нежелан реакции са наблюдавани при сборен анализ на СЕХ и УЕХ проучвания с висока честота при адрепитант, отколкото при стандартно лечение или при постмаркетингова употреба:

Честотата на реакциите се определя като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Инфекции и инфестации	кандидоза, стафилококова инфекция	редки
Нуршения на кръвта и лимфната система	фебрилна неутропения, анемия	нечести
Нарушения на имунната система	реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции	с неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	намален апетит	чести
	полидипсия	редки
Психични нарушения	тревожност	нечести
	дезориентация, еуфорично настроение	редки
Нарушения на нервната система	главоболие	чести
	замайване, сънливост	нечести
	когнитивни нарушения, летаргия, дисгеузия	редки
Нарушения на очите	конюнктивит	редки
Нарушения на ухото и лабиринта	тинитус	редки
Сърдечни нарушения	палпитации	нечести
	брадикардия, сърдечно-съдово нарушение	редки
Съдови нарушения	горещи вълни	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	хълцане	чести
	орофарингеална болка, кихане, кашлица, постназална секреция, дразнене в гърлото	редки
Стомашно-чревни нарушения	запек, диспепсия	чести
	оригване, гадене*, повръщане*, гастроезофагеална рефлуксна болест, коремна болка, сухота в устата, подуване на корема	нечести
	перфорация на дуоденална язва, стоматит, раздуване на корема, твърди изпражнения, неутропеничен колит	редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив, акне	нечести
	светочувствителни реакции, хиперхидроза, себорея, кожна лезия, сърбящ обрив, синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза	редки

Системо-органен клас	Нежелана лекарствена реакция	Честота
	сърбеж, уртикария	с неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	мускулна слабост, мускулни спазми	редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	дизурия	нечести
	полакиурия	редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора	чести
	астения, общо неразположение	нечести
	оток, дискомфорт в гърдите, нарушение в походката	редки
Изследвания	повишена ALT	чести
	повишена AST, повишена алкална фосфатаза в кръвта	нечести
	наличие на червени кръвни клетки в урината, понижен натрий в кръвта, понижено тегло, понижен брой неутрофили, наличие на глюкоза в урината, повишено отделяне на урина	редки

\*Гадене и повръщане са параметри на ефикасност през първите 5 дни след прилагане на химиотерапия и се съобщават като нежелани реакции само след това.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Профилите на нежеланите реакции в Multiple-Cycle разширение на СЕХ и УЕХ изпитванията до 6 допълнителни цикъла химиотерапия са като цяло подобни на наблюдаваните в Цикъл 1.

В едно допълнително активно контролирано клинично проучване при 1 169 пациенти, получаващи апрепитант и СЕХ, профилът на нежеланите реакции като цяло е сходен с този, наблюдаван при другите изпитвания с апрепитант и СЕХ.

Допълнителни нежелани реакции се наблюдават при пациенти, лекувани с апрепитант за постоперативно гадене и повръщане (ПОГП) и с по-висока честота от тази при ондансетрон: болка в горната част на корема, абнормни коремни шумове, запек\*, дизартрия, задух, хипоестезия, безсъние, миоза, гадене, сетивни смущения, стомашен дискомфорт, субилеус\*, намалена зрителна острота, хрипове.

\*Съобщени са при пациенти, приемащи по-висока доза апрепитант.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

При случай на предозиране, приложението на EMEND трябва да се преустанови и да се осигурят общо поддържащо лечение и наблюдение. Поради антиеметичната активност на апрепитант, повръщането, предизвикано от лекарствения продукт, може да се окаже неефикасно.

Апрепитант не може да се отстрани с хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметични средства и средства против гадене, АТС код: А04АD12

Апрепитант е селективен антагонист с висок афинитет към човешките Р неврокинин 1 (NK<sub>1</sub>) рецептори.

#### 3-дневна схема на апрепитант

При 2 рандомизирани, двойно-слепи проучвания с общо 1 094 пациенти на химиотерапия включваща цисплатин  $\geq 70 \text{ mg/m}^2$ , апрепитант в комбинация със схема на ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартна схема (плацебо плюс ондансетрон 32 mg интравенозно прилаган в Ден 1 плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1 и 8 mg перорално два пъти дневно в Дни 2 и 4). Въпреки че е използвана в клинични изпитвания, ондансетрон 32 mg интравенозна доза не се препоръчва вече. За подходящото дозиране на избрания 5-НТ<sub>3</sub> антагонист вижте продуктовата информация.

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно по време на Цикъл 1. Резултатите се оценяват за всяко отделно проучване и за двете проучвания заедно.

Обобщение на основните резултати от комбинирания анализ е представено в Таблица 1.

Таблица 1  
Процент пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които се повлияват от лечението, по лекувана група и фаза — Цикъл 1

СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ	Схема	Стандартно лечение	Разлики*	
	с апрепитант (N=521) <sup>†</sup> %	(N=524) <sup>†</sup> %	%	(95 % CI)
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 часа	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 часа	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
<b>ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ</b>				
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 часа	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 часа	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност за VAS &lt; 25 mm по скала от 0-100 mm)</b>				
Общо (0-120 часа)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 часа	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

\* Доверителните интервали се изчисляват без коригиране спрямо пол и съпътстващо лечение, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

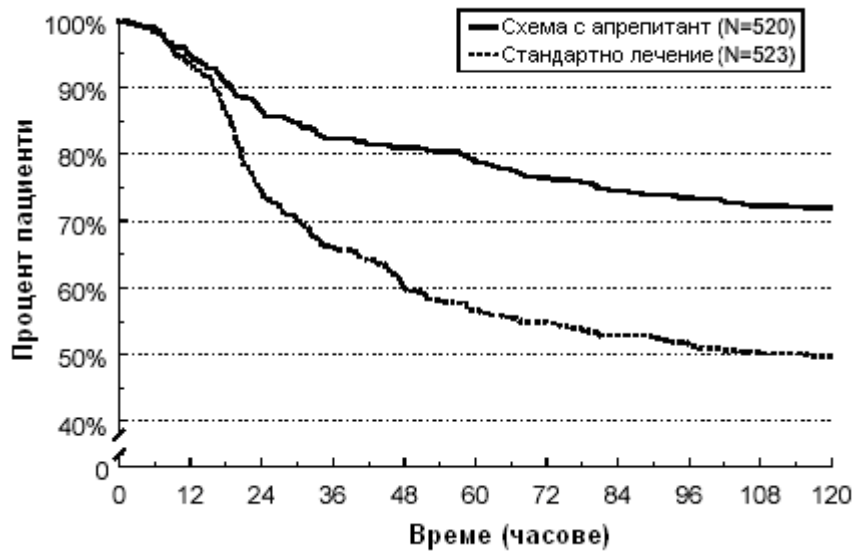
† При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и анализа на късната фаза; при един пациент на стандартно лечение има данни за късната фаза и е изключен от общия анализ и от анализа на острата фаза.

Очакваното време до първо повръщане в комбинирания анализ е изобразено графично по Kaplan-Meier на Фигура 1.



Фигура 1

Процент пациенти, получаващи силно еметогенна химиотерапия, които не са повръщали през дадения период – Цикъл 1



Статистически значими разлики в ефикасността се наблюдават при всяко от двете отделни изпитвания.

При същите две клинични изпитвания 851 пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 5 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата с апрепитант се запазва през всички цикли.

При рандомизирано, двойно-сляпо изпитване с общо 866 пациенти (864 жени, 2 мъже), получавали химиотерапия, включваща циклофосфамид 750-1500 mg/m<sup>2</sup> или циклофосфамид 500-1500 mg/m<sup>2</sup> и доксорубин (< 60 mg/m<sup>2</sup>) или епирубин (< 100 mg/m<sup>2</sup>), апрепитант в комбинация със схема ондансетрон/ дексаметазон (вж. точка 4.2) се сравнява със стандартно лечение (плацебо плюс ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следния съставен показател: пълен отговор (определен като липса на епизоди на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) основно през Цикъл 1.

Обобщение на основните резултати от това проучване е показано в Таблица 2.

Таблица 2  
Процент пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза — Цикъл 1  
умерено еметогенна химиотерапия

СЪСТАВНИ ПОКАЗАТЕЛИ	Схема с апрепитант (N = 433) <sup>†</sup> %	Стандартно лечение (N = 424) %	Разлики* %	(95 % CI)
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 часа	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 часа	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
<b>ИНДИВИДУАЛНИ ПОКАЗАТЕЛИ</b>				
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използвано на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 часа	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 часа	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност за VAS &lt; 25 mm по скала от 0-100 mm)</b>				
Общо (0-120 часа)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 часа	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 часа	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

\* Доверителните интервали се изчислявани без коригиране спрямо възраст (< 55 години, ≥ 55 години) и проучвана група, които са включени в първичния анализ на съотношенията на шансовете и логистичните модели.

<sup>†</sup> При един пациент на схема с апрепитант има данни само за острата фаза и е изключен от общия анализ и анализа на късната фаза.

При същото клинично изпитване 744 пациенти продължават в Multiple-Cycle разширение до 3 допълнителни цикъла химиотерапия. Ефикасността на схемата с апрепитант се запазва през всички цикли.

Във второ многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, с паралелни групи клинично изпитване схемата с апрепитант се съпоставя със стандартна терапия при 848 пациенти (652 жени, 196 мъже) на химиотерапия по схема, включваща всяка интравенозна доза оксалиплатин, карбоплатин, епирубицин, идарубицин, ифосфамид, иринотекан, даунорубицин, доксорубицин, циклофосфамид интравенозно (<1 500 mg/m<sup>2</sup>); или цитарабин интравенозно (>1 g/m<sup>2</sup>). Пациентите, получаващи апрепитант по схема, са на химиотерапия за множество видове тумори, включително 52 % с рак на гърдата, 21 % с рак на стомашно-чревния тракт, включително рак на дебелото черво, 13 % с рак на белия дроб и 6 % с гинекологичен рак. Схемата с апрепитант, в комбинация със схемата с ондансетрон/дексаметазон (вж. точка 4.2), се сравнява със стандартно лечение (плацебо в комбинация с ондансетрон 8 mg перорално (два пъти в Ден 1 и на всеки 12 часа в Ден 2 и 3) плюс дексаметазон 20 mg перорално в Ден 1).

Ефикасността се базира на оценката на следните първична и ключова вторична крайна точка: без повръщане през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия), оценка на безопасността и поносимостта на апрепитант по схема при гадене и повръщане, свързани с химиотерапия (CINV) и цялостно повлияване (определено като липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение) през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия). Освен това липса на значимо гадене през целия период (0 до 120 часа след химиотерапия) се оценява като експлораторна крайна точка, а в остриите и късни фази като *post-hoc* анализ.

Обобщение на основните резултати от това проучване е показано в Таблица 3.

Таблица 3

Процент пациенти, които се повлияват от лечението по група и фаза за изпитване 2– Цикъл 1 умерено еметогенна химиотерапия

	Схема с апепитант (N= 425) %	Стандартно лечение (N= 406) %	Разлики* %	(95 % CI)
<b>Пълно повлияване (липса на повръщане и не е използвано облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 часа	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 часа	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
<b>Без повръщане (липса на епизоди на повръщане, независимо от използване на облекчаващо лечение)</b>				
Общо (0-120 часа)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 часа	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 часа	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
<b>Без значимо гадене (максимална стойност на VAS &lt;25 mm по скала 0-100 mm)</b>				
Общо (0-120 часа)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 часа	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 часа	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

\* Доверителните интервали се изчисляват без коригиране спрямо пол и район, които са включени в първичния анализ, използващ логистичните модели.

Ползата от комбинираната терапия с апрепитант в цялата изследвана популация е отнесена главно за наблюдаваните резултати при пациенти със слаб контрол със стандартната схема, като например при жени, въпреки че резултатите са числено по-добри, независимо от възрастта, вида на тумора или пола. Пълното повлияване при схемата с апрепитант и стандартната терапия съответно са достигнати при 209/324 (65 %) и 161/320 (50 %) от жените и 83/101 (82 %) и 68/87 (78 %) от мъжете.

#### Педиатрична популация

Проучвания, оценяващи използването на апрепитант при педиатрични пациенти, протичат в момента (вж. точка 4.2 за информация при педиатрична употреба).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Апрепитант е с нелинейна фармакокинетика. С повишаване на дозата намаляват както клирънсът, така и абсолютната бионаличност.

#### Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на апрепитант е 67 % за 80 mg капсула и 59 % за 125 mg капсула. Средната максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) на апрепитант се достига приблизително за 4 часа ( $t_{max}$ ). Пероралното приложение на капсулата с приблизително 800 Kcal стандартна закуска води до 40 % повишение в AUC на апрепитант. Това повишение не се приема за клинично значимо.

Фармакокинетиката на апрепитант е нелинейна в целия диапазон клинични дози. При здрави млади хора повишението на  $AUC_{0-\infty}$  е с 26 % по-високо от пропорционалното на увеличението на дозата за диапазона 80 mg и 125 mg, приложени еднократно в нахранено състояние.

След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg EMEND в Ден 1 и 80 mg един път дневно в Ден 2 и 3,  $AUC_{0-24 \text{ часа}}$  (средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение (SD)) е  $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  и  $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  съответно в Ден 1 и 3.  $C_{\text{max}}$  е  $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$  и  $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$  съответно в Ден 1 и 3.

#### Разпределение

Апрепитант се свързва с протеините във висока степен, средно в 97 %. Средно геометричният привиден обем на разпределение в стационарно състояние ( $V_{d_{ss}}$ ) при хора е приблизително 66 l.

#### Биотрансформация

Апрепитант е подложен на екстензивен метаболизъм. При здрави млади хора апрепитант съставлява приблизително 19 % от радиоактивността в плазмата за период от 72 часа след еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]- фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, което показва, че в плазмата има значително количество метаболити. В човешката плазма са идентифицирани дванадесет метаболита на апрепитант. Метаболизмът на апрепитант се осъществява основно чрез окисление на морфолиновия пръстен и неговите странични вериги, като получените метаболити имат само слаба активност. Проучванията *in vitro* с човешки чернодробни микросоми показват, че апрепитант се метаболизира основно чрез CYP3A4 и с възможно малко участие на CYP1A2 и CYP2C19.

#### Елиминиране

Апрепитант не се екскретира непроменен в урината. Метаболитите се екскретират в урината и чрез жлъчна екскреция във фекалиите. След еднократно интравенозно приложение на доза от 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]- фосапрепитант, предлекарство на апрепитант, на здрави индивиди, 57 % от радиоактивността се възстановява в урината и 45 % във фекалиите.

Плазменият клирънс на апрепитант е доза-зависим, намалява с повишаването на дозата и е в диапазона приблизително на 60 до 72 ml/min в диапазона на терапевтичната доза.

Терминалният полуживот е приблизително в границите на 9 до 13 часа.

#### Фармакокинетика при специални популации

*Старческа възраст:* След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg апрепитант в Ден 1 и 80 mg един път дневно в Ден 2 до 5,  $AUC_{0-24 \text{ часа}}$  на апрепитант е била 21 % по-висока в Ден 1 и 36 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) в сравнение с млади хора.  $C_{\text{max}}$  е била 10 % по-висока в Ден 1 и 24 % по-висока в Ден 5 при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади хора. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата прилаган EMEND при пациенти в старческа възраст.

*Пол:* След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg апрепитант,  $C_{\text{max}}$  на апрепитант е 16 % по-висока при жени в сравнение с мъже. Полуживотът на апрепитант е 25 % по-кратък при жени в сравнение с мъже, а неговият  $T_{\text{max}}$  е приблизително едно и също време. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата EMEND в зависимост от пола.

*Чернодробно увреждане:* Лекото чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) не влияе в клинично значима степен върху фармакокинетиката на апрепитант. Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане. Въз основа на съществуващите данни не може да се направят заключения относно влиянието на умереното чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) върху фармакокинетиката на апрепитант. Няма клинични или фармакокинетични данни при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

*Бъбречно увреждане:* Еднократна доза от 240 mg EMEND е приложена на пациенти с тежко бъбречно увреждане ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml}/\text{min}$ ) и на пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD), налагащо хемодиализа.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане  $AUC_{0-\infty}$  на общия апрепитант (свободен и свързан с протеини) се понижава с 21 %, а  $C_{max}$  се понижава с 32 % в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с ESRD на хемодиализа,  $AUC_{0-\infty}$  на общия апрепитант се понижава с 42 %, а  $C_{max}$  се понижава с 32 %. Поради умереното понижение в свързването на апрепитант с протеини при пациенти с бъбречно заболяване,  $AUC$  на фармакологично активния, несвързан апрепитант, не се повлиява значимо при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение със здрави индивиди. Хемодиализа, проведена 4 или 48 часа след прилагане, не показва значим ефект върху фармакокинетиката на апрепитант; по-малко от 0,2 % от дозата се възстановява в диализата.

Не се налага коригиране на дозата EMEND при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти с ESRD на хемодиализа.

#### Връзка между концентрация и ефект

Образни изследвания с позитрон-емисионна томография (ПЕТ), с използване на високо специфични  $NK_1$ -рецепторни изотопи, при здрави млади мъже показват, че апрепитант прониква в мозъка и се свързва с  $NK_1$  рецепторите по начин, зависим от дозата и плазмената концентрация. Постигнатите при апрепитант плазмени концентрации при 3-дневна схема с EMEND са прогнозирани да осигурят над 95 % свързване с мозъчните  $NK_1$ -рецептори.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни показват, че не съществува специфичен риск за хората, въз основа на резултатите от проучвания за токсичност при еднократно и многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност. В същото време следва да се отбележи, че системната експозиция при гризачи е само подобна и дори по-слаба отколкото терапевтичната при хора 125 mg/80 mg. В частност, независимо че при проучванията върху репродуктивната токсичност при нива употребявани при хора не са установени нежелани лекарствени реакции, резултатите от проучвания върху животни не са достатъчни, за да се направи адекватна оценка на риска при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Капсулно съдържимо

Захароза

Микрокристална целулоза (E 460)

Хидроксипропилцелулоза (E 463)

Натриев лаурилсулфат

#### Състав на капсулата (125 mg)

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

Железен оксид червен (E 172)

Железен оксид жълт (E 172)

#### Състав на капсулата (80 mg)

Желатин

Титанов диоксид (E 171)

Мастило за печат  
Шеллак  
Калиева основа  
Железен оксид черен (E 172)

## **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

## **6.3 Срок на годност**

4 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

## **6.5 Данни за опаковката**

Има различни видове опаковки с различно количество активно вещество.

Алуминиев блистер, съдържащ една капсула от 125 mg и две капсули от 80 mg.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Обединено кралство

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/006

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2003

Дата на последно подновяване: 11 ноември 2008

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция за лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Merck Sharp & Dohme BV  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Нидерландия

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.



**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – СТАНДАРТНА ОПАКОВКА (КАРТОНЕНА КУТИЯ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 40 mg твърди капсули  
Апрепитант

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg апрепитант.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа захароза. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 твърда капсула  
5 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/ 007 1 твърда капсула  
EU/1/03/262/008 5 x 1 твърда капсула

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

EMEND 40 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ ТЕКСТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 40 mg твърди капсули  
Апрепитант

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

MSD

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – СТАНДАРТНА ОПАКОВКА (КАРТОНЕНА КУТИЯ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 80 mg твърди капсули  
Апрепитант

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 80 mg апрепитант.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа захароза. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 твърда капсула  
Опаковка за 2-дневно лечение съдържаща: 2 x 80 mg твърда капсула  
5 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/001 1 твърда капсула  
EU/1/03/262/002 2 x 1 твърда капсула  
EU/1/03/262/003 5 x 1 твърда капсула

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

EMEND 80 mg

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА  
(ВКЛЮЧВАЩА 2 ТВЪРДИ КАПСУЛИ ОТ 80 МG)**

**ПЪРВИЧНА ОПАКОВКА – ТРИКАТНА – опаковка за 2<sup>ву</sup> -дневно лечение**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 80 mg твърди капсули  
Апрепитант

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 80 mg апрепитант.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа захароза. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Опаковка за 2<sup>ву</sup> -дневно лечение съдържаща:  
2 x 80 mg твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.

Моля, преди употреба прочетете приложената листовка.

Вижте приложената листовка за допълнителна информация относно приемането на EMEND.

**КОГА и КАК се приема EMEND**

Вашият лекар Ви е предписал EMEND, антиеметик, който предотвратява свързаните с химиотерапията гадене и повръщане.

**КАК:**

EMEND 80 mg твърди капсули се приема един път дневно в 2 последователни дни.  
EMEND капсули може да се приемат със или без храна.

Да не се изваждат едновременно всички капсули.

За да се извади, капсулата трябва да се натисне от тази страна.

Начало на лечението

**КОГА:**

Вземете една EMEND 80 mg капсула всяка сутрин. Започнете в деня след Вашата химиотерапия.



Ден 1

Ден 2

EMEND 80 mg капсула

Тъй като гадене и повръщане може да се появи в дните след Вашата химиотерапия, важно е да вземете EMEND 2 последователни дни, както е предписал Вашият лекар.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИСПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ ТЕКСТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 80 mg твърди капсули  
Апрепитант

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

MSD

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – СТАНДАРТНА ОПАКОВКА (КАРТОНЕНА КУТИЯ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 125 mg твърди капсули  
Апрепитант

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула съдържа 125 mg апрепитант.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа захароза. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 твърда капсула  
5 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/004 1 твърда капсула  
EU/1/03/262/005 5 x 1 твърда капсула

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

EMEND 125 mg

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ ТЕКСТ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 125 mg твърди капсули  
Апрепитант

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

MSD

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – СТАНДАРТНА ОПАКОВКА (КАРТОНЕНА КУТИЯ)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 165 mg твърди капсули  
Апрепитант

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Всяка твърда капсула съдържа 165 mg апрепитант.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа захароза. За допълнителна информация, вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

1 твърда капсула  
6 x 1 твърда капсула

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/009 1 твърда капсула  
EU/1/03/262/010 6 x 1 твърда капсула

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

EMEND 165 mg



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**ТЕКСТ НА БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 165 mg твърди капсули  
Апрепитант

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

MSD

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВТОРИЧНА ОПАКОВКА – ТРИКАТНА ОПАКОВКА (КАРТОНЕНА КУТИЯ) –  
опакровка за 3<sup>PH</sup> -дневно лечение**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 125 mg твърди капсули  
EMEND 80 mg твърди капсули  
Апрепитант

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула 125 mg съдържа 125 mg апрепитант.  
Всяка твърда капсула 80 mg съдържа 80 mg апрепитант.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа захароза. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Опакровка за 3<sup>PH</sup> -дневно лечение съдържаща:  
1 x 125 mg твърда капсула  
2 x 80 mg твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

EMEND 125 mg/ 80 mg

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА  
(ВКЛЮЧВАЩА 1 ТВЪРДА КАПСУЛА 125 MG И 2 ТВЪРДИ КАПСУЛИ 80 MG)**

**ПЪРВИЧНА ОПАКОВКА – ТРИКАТНА – опаковка за 3<sup>PH</sup>-дневно лечение**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND 125 mg твърди капсули  
EMEND 80 mg твърди капсули  
Апрепитант

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка твърда капсула 125 mg съдържа 125 mg апрепитант.  
Всяка твърда капсула 80 mg съдържа 80 mg апрепитант.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа захароза. За допълнителна информация прочетете листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Опаковка за 3-дневно лечение съдържаща:  
1 x 125 mg твърда капсула  
2 x 80 mg твърди капсули

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение.

Моля, преди употреба прочетете приложената листовка.

Вижте приложената листовка за допълнителна информация относно приемането на EMEND.

**КОГА и КАК се приема EMEND**

Вашият лекар Ви е предписал EMEND, антиеметик, който предотвратява свързаните с химиотерапията гадене и повръщане.

**КАК:**

EMEND се приема само един път дневно в 3 последователни дни.  
EMEND капсули може да се приемат със или без храна.

Да не се изваждат едновременно всички капсули.

За да се извади, капсулата трябва да се натисне от тази страна.

Начало на лечението

**КОГА:**

Вземете една EMEND 125 mg капсула през устата 1 час ПРЕДИ да започнете Вашето химиотерапевтично лечение.

Ден 1  
EMEND 125 mg капсула

КОГА:  
Вземете една EMEND 80 mg капсула всяка сутрин през следващите два дни.

Ден 2

Ден 3

EMEND 80 mg капсула

Тъй като гадене и повръщане може да се появи в дните след Вашата химиотерапия, важно е да вземете EMEND 3 последователни дни, както е предписал Вашият лекар.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/262/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### EMEND 40 mg твърди капсули апепитант (aprepitant)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EMEND и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EMEND
3. Как да приемате EMEND
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EMEND
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява EMEND и за какво се използва

EMEND се използва за предотвратяване на гадене и повръщане след операция при възрастни.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EMEND

##### Не приемайте EMEND:

- ако сте алергични към активното вещество или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

#### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете EMEND.

Преди лечение с EMEND информирайте Вашия лекар, ако имате чернодробно заболяване, тъй като черният Ви дроб е от значение за разграждането на лекарствата във Вашето тяло. Затова може да се наложи Вашият лекар да проследява състоянието на черния Ви дроб.

#### Деца и юноши

EMEND не е предназначен за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

#### Други лекарства и EMEND

EMEND може да повлияе на други лекарства.

Ефектите на EMEND или други лекарства могат да бъдат повлияни, ако приемате EMEND заедно с някое от следните лекарства, описани по-долу. Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства за контрол на раждаемостта, които може да включват таблетки за контрол на раждаемостта, кожни лепенки, имплантати и някои вътрематочни средства (ВМС), които освобождават хормони, може да не действат адекватно, когато се прилагат заедно с EMEND. Следва да се прилага друга или допълнителна нехормонална форма на



контролиране на раждаемостта по време на лечението с EMEND и до 2 месеца след лечение с EMEND,

- пимозид (използван за лечение на психични заболявания),
- терфенадин; астемизол (използван при сенна хрема и други алергични състояния),
- цисаприд (използван за лечение на нарушено храносмилане),
- лекарства, съдържащи производни на ерготаминовите алкалоиди (използвани за лечение на мигрена),
- рифампицин, кларитромицин, телитромицин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции),
- фенитоин (лекарство, използвано за лечение на гърчове),
- карбамазепин (използван за лечение на депресия и епилепсия),
- мидазолам, фенобарбитал (лекарства, използвани за успокояване или които Ви помагат да спите),
- жълт кантарион (билков продукт, използван за лечение на депресия),
- протеазни инхибитори (използвани за лечение на HIV инфекции),
- нефазодон (използван за лечение на депресия),
- кетоназол (с изключение на шампоан), итраконазол, вориконазол, позаконазол (противогъбични средства), и
- кортикостероиди (като дексаметазон)

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Не трябва да употребявате EMEND по време на бременност, освен ако е категорично необходимо. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

За информация относно контролиране на раждаемостта, вижте "Други лекарства и EMEND".

Не е известно дали EMEND се екскретира в кърмата при хора; поради това при лечение с EMEND не се препоръчва кърмене. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите преди да започнете да получавате EMEND.

### **Шофиране и работа с машини**

Трябва да се има предвид, че някои хора се чувстват замаяни или сънливи след приемане на EMEND. Ако Вие се чувствате замаяни или сънливи, трябва да избягвате да шофирате или използвате машини, след прием на EMEND (Вижте "Възможни нежелани реакции").

### **EMEND съдържа захароза**

EMEND съдържа захароза. Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, уведомете Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

## **3. Как да приемате EMEND**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчаната перорална доза EMEND е една капсула от 40 mg **до 3 часа преди** започване на анестезия.

Глътнете капсулата цяла с малко течност.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Спрете приема на EMEND и веднага отидете на лекар, ако забележите някоя от изброените по-долу нежелани реакции, които могат да бъдат сериозни и да налагат спешно лечение:**

- Уртикария, обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане (с неизвестна честота, не може да бъде оценена от наличните данни); това са признаци на алергична реакция.

Другите нежелани реакции, за които има съобщения, са изброени по-долу:

**Честите нежелани реакции (може да засегнат 1 от 10 души) са:**

- повишено количество на чернодробните ензими в кръвта Ви

**Нечестите нежелани реакции (може да засегнат 1 от 100 души) са:**

- болка в горната част на стомаха, неестествени коремни шумове, сухота в устата, гадене, стомашен дискомфорт, сериозен запек, нарушена функция на тънките черва (субилеус)
- намалено усещане или сетивност (особено по кожата), сетивни нарушения, затруднения в говора
- намален размер на зеницата, намалена зрителна острота (загуба на зрение)
- нарушен сън
- забавен пулс
- свирещ звук при дишане, задух

**Нежелани реакции, за които честотата не е известна:**

- Синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза (редки тежки кожни реакции)

#### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### 5. Как да съхранявате EMEND

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след Годен до:. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изваждайте капсулите от блистера преди да имате готовност да ги приемете.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа EMEND

- Активното вещество е апрепитант. Всяка твърда капсула съдържа 40 mg апрепитант.
- Другите съставки са: захароза, микрокристална целулоза (E 460), хидроксипропилцелулоза (E 463), натриев лаурилсулфат, желатин, титанов диоксид (E 171), шеллак, калиев хидроксид, черен железен оксид (E 172) и жълт железен оксид (E 172).

### Как изглежда EMEND и какво съдържа опаковката

Твърдата капсула 40 mg е непрозрачна, с бяло тяло и жълто, с цвят на горчица капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото "464" и "40 mg".

EMEND 40 mg твърда капсула се предлага в следните опаковки:

- Алюминиев блистер, съдържащ една EMEND 40 mg капсула
- 5 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една 40 mg капсула

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

#### Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

#### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.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 BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
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@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

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

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
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  
msd-medizin@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  
clic@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**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

### EMEND 80 mg твърди капсули апепитант (aprepitant)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EMEND и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EMEND
3. Как да приемате EMEND
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EMEND
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява EMEND и за какво се използва

EMEND съдържа активното вещество апепитант и принадлежи към група лекарства, наречени рецепторни антагонисти на неврокинин 1 (NK<sub>1</sub>). Мозъкът има специфичен дял, който контролира гаденето и повръщането. EMEND действа като блокира сигналите до този дял, като така намалява гаденето и повръщането. EMEND се използва при възрастни **в комбинация с други лекарства** за предотвратяване на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия (лечение на рак), съдържаща цисплатин (който предизвиква силно гадене и повръщане) и химиотерапия, която предизвиква умерено гадене и повръщане (като циклофосфамид, доксорубицин или епирубицин).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EMEND

##### Не приемайте EMEND

- ако сте алергични към апепитант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- с лекарства, съдържащи пимозид (използван за лечение на психични заболявания), терфенадин и астемизол (използвани при сенна хрема и други алергични състояния), цисаприд (използван за лечение на нарушения на храносмилането). Уведомете Вашия лекар, ако приемате тези лекарства, тъй като лечението Ви трябва да бъде променено преди да започнете да взимате EMEND.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате EMEND.

Преди лечение с EMEND информирайте Вашия лекар, ако имате чернодробно заболяване, тъй като черният Ви дроб е от значение за разграждането на лекарствата във Вашето тяло. Затова може да се наложи Вашият лекар да проследява състоянието на черния Ви дроб.

## Деца и юноши

EMEND не е предназначен за използване при деца и юноши под 18-годишна възраст.

## Други лекарства и EMEND

EMEND може да повлияе на други лекарства по време и след лечение с него. Има някои лекарства, които не трябва да се приемат с EMEND (такива като пимозид, терфенадин, астемизол и цисаприд) или при които се налага коригиране на дозата (вижте също "Не приемайте EMEND").

Ефектите на EMEND или други лекарства могат да бъдат повлияни, ако приемате EMEND заедно с някое от следните лекарства, описани по-долу. Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства за контрол на раждаемостта, които може да включват таблетки за контрол на раждаемостта, кожни лепенки, имплантати и някои вътрематочни средства (ВМС), които освобождават хормони, може да не действат адекватно, когато се прилагат заедно с EMEND. Следва да се прилага друга или допълнителна нехормонална форма на контролиране на раждаемостта по време на лечението с EMEND и до 2 месеца след лечение с EMEND,
- циклоспорин, такролимус, сиролимус, евролимус (имуносупресори),
- алфентанил, фентанил (използвани за лечение на болка),
- гуинидин (използвани за лечение на нарушен сърдечен ритъм),
- иринотекан, етопозид, винорелбин, ифосфамид (лекарства за лечение на тумори),
- лекарства, съдържащи производни на ерготаминовите алкалоиди, например ерготамин и диерготамин (използвани за лечение на мигрена),
- варфарин, аценокумарол (разреждат кръвта; може да са необходими кръвни изследвания),
- рифампицин, кларитромицин, телитромицин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции),
- фенитоин (лекарство, използвано за лечение на гърчове),
- карбамазепин (използван за лечение на депресия и епилепсия),
- мидазолам, триазолам, фенобарбитал (лекарства, използвани за успокояване или които Ви помагат да спите)
- жълт кантарион (билков продукт, използван за лечение на депресия),
- протеазни инхибитори (използвани за лечение на HIV инфекции),
- кетоконазол (с изключение на шампоан), итраконазол, вориконазол, позаконазол (противогъбични средства),
- нефазодон (използван за лечение на депресия),
- кортикостероиди (като дексаметазон и метилпреднизолон),
- лекарства против тревожност (като алпразолам), и
- толбутамид (лекарство, използвано за лечение на диабет)

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

## Бременност и кърмене

Не трябва да употребявате EMEND по време на бременност, освен ако е категорично необходимо. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

За информация относно контролиране на раждаемостта, вижте "Други лекарства и EMEND".

Не е известно дали EMEND се екскретира в кърмата; поради това при лечение с EMEND не се препоръчва кърмене. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите преди да започнете да получавате EMEND.

### **Шофиране и работа с машини**

Трябва да се има предвид, че някои хора се чувстват замаяни или сънливи след приемане на EMEND. Ако Вие се чувствате замаяни или сънливи, трябва да избягвате да шофирате или използвате машини, след прием на EMEND (Вижте "Възможни нежелани реакции").

### **EMEND съдържа захароза**

EMEND съдържа захароза. Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, уведомете Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

## **3. Как да приемате EMEND**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Винаги приемайте EMEND едновременно с други лекарства за предотвратяване на гаденето и повръщането. След прекратяване на лечението с EMEND, Вашият лекар ще Ви предложи да продължите да приемате други лекарства, включително кортикостероид (като дексаметазон) и „5HT<sub>3</sub> антагонист“ (като ондансетрон), за предотвратяване на гаденето и повръщането. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчаната перорална доза EMEND е:

една капсула от 125 mg през устата 1 час преди да започнете химиотерапевтична сесия в Ден 1

**и**

една капсула от 80 mg всяка сутрин в продължение на 2 дни след провеждане на всяка химиотерапевтична сесия (Ден 2 и Ден 3).

EMEND може да се приема със и без храна.

Глътнете капсулата цяла с малко течност.

### **Ако вземете повече EMEND отколкото трябва**

Не вземайте повече капсули от препоръчаните от лекаря. Ако вземете повече капсули, незабавно уведомете Вашия лекар.

### **Ако забравите да вземете EMEND**

Ако сте пропуснали една доза, обадете се на Вашия лекар за съвет.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Спрете приема на EMEND и веднага отидете на лекар, ако забележите някоя от изброените по-долу нежелани реакции, които могат да бъдат сериозни и да налагат спешно лечение:**

- Уртикария, обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане (с неизвестна честота, не може да бъде оценена от наличните данни); това са признаци на алергична реакция.

Другите нежелани реакции, за които има съобщения, са изброени по-долу:



**Честите нежелани реакции (може да засегнат 1 от 10 души) са:**

- запек, нарушено храносмилане
- главоболие
- уморяемост
- загуба на апетит
- хълцане
- повишено количество на чернодробните ензими в кръвта Ви.

**Нечестите нежелани реакции (може да засегнат 1 от 100 души) са:**

- замайване, сънливост
- акне, обрив
- тревожност
- оригване, гадене, повръщане, киселини, стомашна болка, сухота в устата, отделяне на газове
- повишена болезненост или парене при уриниране
- слабост, общо неразположение
- топли вълни
- ускорен или нередовен пулс
- треска с повишен риск от инфекция, намален брой червени кръвни клетки

**Редки нежелани реакции (може да засегнат 1 от 1 000 души) са:**

- затруднено мислене, липса на енергия, променен вкус
- чувствителност на кожата към слънце, прекомерно потене, мазна кожа, ранички по кожата, сърбящ обрив, синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза (рядка тежка кожна реакция)
- еуфория (чувство на необикновено щастие), дезориентация
- бактериална инфекция, гъбична инфекция
- сериозен запек, стомашна язва, възпаление на тънките черва и дебелото черво, афти в устата, подуване
- често уриниране, отделяне на повече урина от нормалното, наличие на захар или кръв в урината
- дискомфорт в областта на гърдите, подуване, промяна в начина на ходене
- кашлица, секрет в задната част на гърлото, раздразнено гърло, кихане, възпалено гърло
- очен секрет и сърбеж
- звънтене в ушите
- мускулни спазми, мускулна слабост
- прекомерна жажда
- забавен пулс, заболяване на сърцето и кръвоносните съдове
- понижени бели кръвни клетки, ниски нива на натрий в кръвта, загуба на телло.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате EMEND**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след Годен до. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изваждайте капсулите от блистера преди да имате готовност да ги приемете.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа EMEND**

- Активното вещество е апрепитант. Всяка твърда капсула съдържа 80 mg апрепитант.
- Другите съставки са: захароза, микрокристална целулоза (E 460), хидроксипропилцелулоза (E 463), натриев лаурилсулфат, желатин, титанов диоксид (E 171), шеллак, калиев хидроксид и черен железен оксид (E 172).

### **Как изглежда EMEND и какво съдържа опаковката**

Твърдата капсула 80 mg е непрозрачна, с бяло тяло и капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото "461" и "80 mg".

EMEND 80 mg твърди капсули се предлагат в следните опаковки:

- Алуминиев блистер, съдържащ една 80 mg капсула
- Опаковка за 2-дневно лечение, съдържаща две 80 mg капсули
- 5 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една 80 mg капсула

Възможно е на пазара да не се предлагат всички видове опаковки.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

#### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.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 BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.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 2612)  
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@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
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  
msd-medizin@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  
clic@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

**Κύπρος**

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

**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**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

### EMEND 125 mg твърди капсули апепитант (aprepitant)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EMEND и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EMEND
3. Как да приемате EMEND
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EMEND
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява EMEND и за какво се използва

EMEND съдържа активното вещество апепитант и принадлежи към група лекарства, наречени рецепторни антагонисти на неврокинин 1 (NK<sub>1</sub>). Мозъкът има специфичен дял, който контролира гаденето и повръщането. EMEND действа като блокира сигналите до този дял, като така намалява гаденето и повръщането. EMEND се използва при възрастни **в комбинация с други лекарства** за предотвратяване на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия (лечение на карцином), съдържаща цисплатин (който предизвиква силно гадене и повръщане) и химиотерапия, която предизвиква умерено гадене и повръщане (като циклофосфамид, доксорубицин или епирубицин).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EMEND

##### Не приемайте EMEND:

- ако сте алергични към апепитант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- с лекарства, съдържащи пимозид (използван за лечение на психични заболявания), терфенадин и астемизол (използвани при сенна хрема и други алергични състояния), цисаприд (използван за лечение на нарушения на храносмилането). Уведомете Вашия лекар, ако приемате тези лекарства, тъй като лечението Ви трябва да бъде променено преди да започнете да приемате EMEND.

#### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате EMEND.

Преди лечение с EMEND информирайте Вашия лекар, ако имате чернодробно заболяване, тъй като черният Ви дроб е от значение за разграждането на лекарствата във Вашето тяло. Затова може да се наложи Вашият лекар да проследява състоянието на черния Ви дроб.

## Деца и юноши

EMEND не е предназначен за използване при деца и юноши под 18-годишна възраст.

## Други лекарства и EMEND

EMEND може да повлияе на други лекарства по време и след лечение с него. Има някои лекарства, които не трябва да се приемат с EMEND (такива като пимозид, терфенадин, астемизол и цисаприд) или при които се налага коригиране на дозата (вижте също "Не приемайте EMEND").

Ефектите на EMEND или други лекарства могат да бъдат повлияни, ако приемате EMEND заедно с някое от следните лекарства, описани по-долу. Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства за контрол на раждаемостта, които може да включват таблетки за контрол на раждаемостта, кожни лепенки, имплантати и някои вътрематочни средства (ВМС), които освобождават хормони, може да не действат адекватно, когато се прилагат заедно с EMEND. Следва да се прилага друга или допълнителна нехормонална форма на контролиране на раждаемостта по време на лечението с EMEND и до 2 месеца след лечение с EMEND,
- циклоспорин, такролимус, сиролимус, евролимус (имуносупресори),
- алфентанил, фентанил (използвани за лечение на болка),
- гуинидин (използвани за лечение на нарушен сърдечен ритъм),
- иринотекан, етопозид, винорелбин, ифосфамид (лекарства за лечение на тумори),
- лекарства, съдържащи производни на ерготаминовите алкалоиди, например ерготамин и диерготамин (използвани за лечение на мигрена),
- варфарин, аценокумарол (разреждат кръвта; може да са необходими кръвни изследвания),
- рифампицин, кларитромицин, телитромицин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции),
- фенитоин (лекарство, използвано за лечение на гърчове),
- карбамазепин (използван за лечение на депресия и епилепсия),
- мидазолам, триазолам, фенобарбитал (лекарства, използвани за успокояване или които Ви помагат да спите),
- жълт кантарион (билков продукт, използван за лечение на депресия),
- протеазни инхибитори (използвани за лечение на HIV инфекции),
- кетоконазол (с изключение на шампоан), итраконазол, вориконазол, позаконазол (противогъбични средства),
- нефазодон (използван за лечение на депресия),
- кортикостероиди (като дексаметазон и метилпреднизолон),
- лекарства против тревожност (като алпразолам), и
- толбутамид (лекарство, използвано за лечение на диабет),

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

## Бременност и кърмене

Не трябва да употребявате EMEND по време на бременност, освен ако е категорично необходимо. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

За информация относно контролиране на раждаемостта, вижте "Други лекарства и EMEND".

Не е известно дали EMEND се екскретира в кърмата; поради това при лечение с EMEND не се препоръчва кърмене. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите преди да започнете да получавате EMEND.

### **Шофиране и работа с машини**

Трябва да се има предвид, че някои хора се чувстват замаяни или сънливи след приемане на EMEND. Ако Вие се чувствате замаяни или сънливи, трябва да избягвате да шофирате или използвате машини, след прием на EMEND (Вижте "Възможни нежелани реакции").

### **EMEND съдържа захароза**

EMEND съдържа захароза. Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, уведомете Вашия лекар преди да приемете този медикамент.

## **3. Как да приемате EMEND**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Винаги приемайте EMEND едновременно с други лекарства за предотвратяване на гаденето и повръщането. След прекратяване на лечението с EMEND, Вашият лекар ще Ви предложи да продължите да приемате други лекарства, включително кортикостероид (като дексаметазон) и „5HT<sub>3</sub> антагонист“ (като ондансетрон), за предотвратяване на гаденето и повръщането. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчаната перорална доза EMEND е:

една капсула от 125 mg 1 час преди да започнете химиотерапевтична сесия в Ден 1

**и**

една капсула от 80 mg всяка сутрин в продължение на 2 дни след провеждане на всяка химиотерапевтична сесия (Ден 2 и Ден 3).

EMEND може да се приема със и без храна.

Глътнете капсулата цяла с малко течност.

### **Ако вземете повече EMEND отколкото трябва**

Не вземайте повече капсули от препоръчаните от лекаря. Ако вземете повече капсули, незабавно уведомете Вашия лекар.

### **Ако забравите да вземете EMEND**

Ако сте пропуснали една доза, обадете се на Вашия лекар за съвет.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Спрете приема на EMEND и веднага отидете на лекар, ако забележите някоя от изброените по-долу нежелани реакции, които могат да бъдат сериозни и да налагат спешно лечение:**

- Уртикария, обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане (с неизвестна честота, не може да бъде оценена от наличните данни); това са признаци на алергична реакция.

Другите нежелани реакции, за които има съобщения, са изброени по-долу:

**Честите нежелани реакции (може да засегнат 1 от 10 души) са:**

- запек, нарушено храносмилане
- главоболие

- уморяемост
- загуба на апетит
- хълцане,
- повишено количество на чернодробните ензими в кръвта Ви.

**Нечестите нежелани реакции (може да засегнат 1 от 100 души) са:**

- замайване, сънливост
- акне, обрив
- тревожност
- оригване, гадене, повръщане, киселини, стомашна болка, сухота в устата, отделяне на газове
- повишена болезненост или парене при уриниране
- слабост, общо неразположение
- топли вълни
- ускорен или нередовен пулс
- треска с повишен риск от инфекция, намален брой червени кръвни клетки

**Редки нежелани реакции (може да засегнат 1 от 1 000 души) са:**

- затруднено мислене, липса на енергия, променен вкус
- чувствителност на кожата към слънце, прекомерно потене, мазна кожа, ранички по кожата, сърбящ обрив, синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза (рядка тежка кожна реакция)
- еуфория (чувство на необикновено щастие), дезориентация
- бактериална инфекция, гъбична инфекция
- сериозен запек, стомашна язва, възпаление на тънките черва и дебелото черво, афти в устата, подуване
- често уриниране, отделяне на повече урина от нормалното, наличие на захар или кръв в урината
- дискомфорт в областта на гърдите, подуване, промяна в начина на ходене
- кашлица, секрет в задната част на гърлото, раздразнено гърло, кихане, възпалено гърло
- очен секрет и сърбеж
- звънтене в ушите
- мускулни спазми, мускулна слабост
- прекомерна жажда
- забавен пулс, заболяване на сърцето и кръвоносните съдове
- понижаване на белите кръвни клетки, ниски нива на натрий в кръвта, загуба на тегло.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате EMEND**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след Годен до. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.



Не изваждайте капсулите от блистера преди да имате готовност да ги приемете.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа EMEND

- Активното вещество е апрепитант. Всяка твърда капсула съдържа 125 mg апрепитант.
- Другите съставки са: захароза, микрокристална целулоза (E 460), хидроксипропилцелулоза (E 463), натриев лаурилсулфат, желатин, титанов диоксид (E 171), шеллак, калиев хидроксид, черен железен оксид (E 172), червен железен оксид (E 172) и жълт железен оксид (E 172).

### Как изглежда EMEND и какво съдържа опаковката

Твърдата капсула 125 mg е непрозрачна, с бяло тяло и розово капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото "462" и "125 mg".

EMEND 125 mg твърди капсули се предлагат в следните опаковки:

- Алюминиев блистер, съдържащ една 125 mg капсула
- 5 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една 125 mg капсула

Възможно е на пазара да не се предлагат всички видове опаковки.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

#### Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

#### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpos\_belux@merck.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 BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpos\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpos\_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 2612)  
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@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Malta**

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

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
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  
msd-medizin@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  
clic@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

**Κύπρος**

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

**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**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

### EMEND 165 mg твърди капсули апепитант (aprepitant)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EMEND и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EMEND
3. Как да приемате EMEND
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EMEND
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява EMEND и за какво се използва

EMEND съдържа активното вещество апепитант и принадлежи към група лекарства, наречени рецепторни антагонисти на неврокинин 1 (NK<sub>1</sub>). Мозъкът има специфичен дял, който контролира гаденето и повръщането. EMEND действа като блокира сигналите до този дял, като така намалява гаденето и повръщането. EMEND се използва при възрастни **в комбинация с други лекарства**, за предотвратяване на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия (лечение за рак), съдържаща цисплатин (който предизвиква силно гадене и повръщане) и химиотерапия, която предизвиква умерено гадене и повръщане (като циклофосфамид, доксорубицин или епирубицин).

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EMEND

##### Не приемайте EMEND

- ако сте алергични към апепитант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- с лекарства, съдържащи пимозид (използван за лечение на психични заболявания), терфенадин и астемизол (използвани при сенна хрема и други алергични състояния), цизаприд (използван за лечение на храносмилателни проблеми). Уведомете Вашия лекар, ако приемате тези лекарства, тъй като това може да налага лечението Ви да бъде променено, преди да започнете да приемате EMEND.

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете EMEND.

Преди да започнете лечение с EMEND, информирайте Вашия лекар, ако имате чернодробно заболяване, тъй като черният Ви дроб играе важна роля за разграждането на лекарствата във

Вашето тяло. Затова може да се наложи Вашият лекар да проследява състоянието на черния Ви дроб.

### **Деца и юноши**

EMEND не е предназначен за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст.

### **Други лекарства и EMEND**

Както по време на приема на EMEND, така и след това, EMEND може да повлияе действието на други лекарства. Някои лекарства не трябва да се приемат заедно с EMEND (като пимозид, терфенадин, астемизол и цизаприд), за други е необходимо коригиране на дозата (вижте също „Не приемайте EMEND“).

Ефектите на EMEND или на други лекарства могат да бъдат повлияни, ако приемате EMEND заедно с други лекарства, включително и изброените по-долу. Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства за контрол на раждаемостта, които може да включват таблетки за контрол на раждаемостта, кожни лепенки, имплантати и някои вътрематочни средства (ВМС), които освобождават хормони, може да не действат адекватно, когато се прилагат заедно с EMEND. По време на лечението с EMEND и в продължение на до 2 месеца след края му трябва да се използва друга или допълнителна нехормонална форма за контрол на раждаемостта,
- циклоспорин, такролимус, сиролимус, еверолимус (имуносупресори),
- алфентанил, фентанил (използвани за лечение на болка),
- хинидин (използван за лечение на неравномерен сърдечен ритъм),
- иринотекан, етопозид, винорелбин, ифосфамид (лекарства за лечение на рак),
- лекарства, съдържащи ерготаминови производни като ерготамин и диерготамин (използвани за лечение на мигрена),
- варфарин, аценокумарол (противосъсирващи; може да са необходими кръвни изследвания),
- рифампицин, кларитромицин, телитромицин (антибиотици, които се използват за лечение на инфекции),
- фенитоин (лекарство, което се използва за лечение на гърчове),
- карбамазепин (използван за лечение на депресия и епилепсия),
- мидазолам, триазолам, фенобарбитал (лекарства, които се използват като успокоителни или приспивателни),
- жълт кантарион (билков препарат, използван за лечение на депресия),
- протеазни инхибитори (използвани за лечение на HIV инфекцията),
- кетоконазол (с изключение на шампоан), итраконазол, вориконазол, позаконазол (противогъбични),
- нефазодон (използван за лечение на депресия),
- кортикостероиди (като дексаметазон и метилпреднизолон),
- лекарства за лечение на тревожност (като алпразолам) и
- толбутамид (лекарство, което се използва за лечение на захарен диабет)

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### **Бременност и кърмене**

Не трябва да използвате EMEND по време на бременност, освен ако това не е абсолютно необходимо. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

За информация относно контролиране на раждаемостта, вижте „Други лекарства и EMEND“.

Не е известно дали EMEND се екскретира в кърмата; поради това по време на лечение с EMEND кърменето не се препоръчва. Ако кърмите или възнамерявате да кърмите, е важно да уведомите лекаря си за това, преди да започнете да приемате EMEND.

### **Шофиране и работа с машини**

Трябва да се има предвид, че след прием на EMEND някои хора чувстват замаяване и сънливост. Ако усещате замаяване или сънливост, трябва да избягвате шофиране и работа с машини след прием на EMEND (вижте Възможни нежелани реакции).

### **EMEND съдържа захароза**

EMEND съдържа захароза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да започнете да приемате това лекарство.

## **3. Как да приемате EMEND**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Приемайте EMEND капсула на първия ден от химиотерапевтичния Ви цикъл, заедно с други лекарства за предотвратяване на гаденето и повръщането. Вашият лекар ще Ви предложи да приемете други лекарства, включително кортикостероид (като дексаметазон) и „5HT<sub>3</sub> антагонист“ (като ондансетрон), за предотвратяване на гаденето и повръщането през следващите три дни,.

Препоръчителната перорална доза на EMEND е една капсула от 165 mg на първия ден от химиотерапевтичния Ви цикъл. Вземете капсулата **1 час преди** започване на химиотерапевтичната Ви сесия.

EMEND може да се приема със или без храна.

Глътнете капсулата цяла с малко течност.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза EMEND**

Не вземайте повече капсули отколкото Ви е препоръчал лекарят. Ако сте приели твърде много капсули, незабавно се свържете с Вашия лекар.

### **Ако сте пропуснали да приемете EMEND**

Ако пропуснете да приемете доза, свържете се с Вашия лекар за съвет.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Преустановете приема на EMEND и незабавно отидете на лекар, ако забележите някоя от изброените по-долу нежелани реакции, които могат да бъдат сериозни и да налагат спешно лечение:**

- Уртикария, обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане – (с неизвестна честота, не може да се оцени от наличните данни); това са признаци на алергична реакция.

Другите нежелани реакции, за които има съобщения, са изброени по-долу:

**Честите нежелани реакции (може да засегнат до 1 на всеки 10 души) са:**

- запек, нарушено храносмилане,
- главоболие,
- умора,
- загуба на апетит,
- хълцане,
- увеличено количество на чернодробните ензими в кръвта Ви.

**Нечестите нежелани реакции (може да засегнат до 1 на всеки 100 души) са:**

- замайване, сънливост,
- акне, обрив,
- тревожност
- оригване, гадене, повръщане, киселини, болка в корема, сухота в устата, газове,
- болка или парене при уриниране,
- слабост, общо неразположение,
- горещи вълни,
- ускорен или неравномерен сърдечен ритъм,
- треска с повишен риск от инфекция, намаляване на броя на червените кръвни клетки.

**Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 души) са:**

- затруднено мислене, липса на енергия, извращение на вкуса
- чувствителност на кожата към слънце, прекомерно потене, мазна кожа, ранички по кожата, сърбящ обрив, синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза (рядка тежка кожна реакция),
- еуфория (чувство на необикновено щастие), дезориентация
- бактериална инфекция, гъбична инфекция,
- тежък запек, стомашна язва, възпаление на тънките черва и дебелото черво, афти в устата, подуване
- често уриниране, отделяне на повече урина от нормалното, наличие на захар или кръв в урината
- дискомфорт в областта на гърдите, подуване, промяна в
- походката
- кашлица, секрет в задната част на гърлото, раздразнено гърло, кихане, възпалено гърло
- очен секрет и сърбеж
- звънтене в ушите
- мускулни спазми, мускулна слабост
- прекомерна жажда
- забавен пулс, заболяване на сърцето и кръвоносните съдове
- понижени броя на белите кръвни клетки, ниски нива на натрий в кръвта, загуба на телло

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате EMEND**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след надписа „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не вадете капсулата от блистера, преди да сте готови да я приемете.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа EMEND**

Активното вещество е апрепитант. Всяка капсула съдържа 165 mg апрепитант.

Другите съставки са: захароза, микрокристална целулоза (E 460), хидроксипропилцелулоза (E 463), натриев лаурилсулфат, желатин, титанов диоксид (E 171), индиго кармин (E 132), шеллак, калиев хидроксид и черен железен оксид (E 172).

### **Как изглежда EMEND и какво съдържа опаковката**

Твърдата капсула от 165 mg е непрозрачна, със светлосиньо капаче и бяло тяло, с радиално отпечатани с черно мастило върху тялото „466” и „165 mg” от едната страна и логото на Merck от другата страна.

Твърдите капсули EMEND 165 mg се предлагат в следните видове картонени опаковки:

- Алуминиев блистер, съдържащ една капсула от 165 mg
- 6 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една капсула от 165 mg

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

#### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.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 BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@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 2612)  
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@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**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 BV  
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  
msd-medizin@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  
clic@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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.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**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

**EMEND 125 mg твърди капсули**

**EMEND 80 mg твърди капсули**

апрепитант (aprepitant)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EMEND и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EMEND
3. Как да приемате EMEND
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EMEND
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява EMEND и за какво се използва

EMEND съдържа активното вещество апрепитант и принадлежи към група лекарства, наречени рецепторни антагонисти на неврокинин 1 (НК<sub>1</sub>). Мозъкът има специфичен дял, който контролира гаденето и повръщането. EMEND действа като блокира сигналите до този дял, като така намалява гаденето и повръщането. EMEND се използва при възрастни **в комбинация с други лекарства** за предотвратяване на гадене и повръщане, причинени от химиотерапия (лечение на карцином), съдържаща цисплатин (който предизвиква силно гадене и повръщане) и химиотерапия, която предизвиква умерено гадене и повръщане (като циклофосфамид, доксорубицин или епирубицин).

### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете EMEND

#### Не приемайте EMEND

- ако сте алергични към апрепитант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- с лекарства, съдържащи пимозид (използван за лечение на психични заболявания), терфенадин и астемизол (използвани при сенна хрема и други алергични състояния), цисаприд (използван за лечение на нарушения на храносмилането). Уведомете Вашия лекар, ако приемате тези лекарства, тъй като лечението Ви трябва да бъде променено преди да започнете да приемате EMEND.

## **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате EMEND.

Преди лечение с EMEND информирайте Вашия лекар, ако имате чернодробно заболяване, тъй като черният Ви дроб е от значение за разграждането на лекарствата във Вашето тяло. Затова може да се наложи Вашият лекар да проследява състоянието на черния Ви дроб.

## **Деца и юноши**

EMEND не е предназначен за използване при деца и юноши под 18-годишна възраст.

## **Други лекарства и EMEND**

Ефектите на EMEND или други лекарства могат да бъдат повлияни, ако приемате EMEND заедно с някое от следните лекарства, описани по-долу. Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- лекарства за контрол на раждаемостта, които може да включват таблетки за контрол на раждаемостта, кожни лепенки, имплантати и някои вътрематочни средства (ВМС), които освобождават хормони, може да не действат адекватно, когато се прилагат заедно с EMEND. Следва да се прилага друга или допълнителна нехормонална форма на контролиране на раждаемостта по време на лечението с EMEND и до 2 месеца след лечение с EMEND,
- циклоспорин, такролимус, сиролимус, евролимус (имуносупресори),
- алфентанил, фентанил (използвани за лечение на болка),
- гуинидин (използвани за лечение на нарушен сърдечен ритъм),
- иринотекан, етопозид, винорелбин, ифосфамид (лекарства за лечение на тумори),
- лекарства, съдържащи производни на ерготаминовите алкалоиди, например ерготамин и диерготамин (използвани за лечение на мигрена),
- варфарин, аценокумарол (разреждат кръвта; може да са необходими кръвни изследвания),
- рифампицин, кларитромицин, телитромицин (антибиотици, използвани за лечение на инфекции),
- фенитоин (лекарство, използвано за лечение на гърчове),
- карбамазепин (използван за лечение на депресия и епилепсия),
- мидазолам, триазолам, фенобарбитал (лекарства, използвани за успокояване или които Ви помагат да спите),
- жълт кантарион (билков продукт, използван за лечение на депресия),
- протеазни инхибитори (използвани за лечение на HIV инфекции),
- кетоконазол (с изключение на шампоан), итраконазол, вориконазол, позаконазол (противогъбични средства),
- нефазодон (използван за лечение на депресия),
- кортикостероиди (като дексаметазон и метилпреднизолон),
- лекарства против тревожност (като алпразолам), и
- толбутамид (лекарство, използвано за лечение на диабет)

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

## **Бременност и кърмене**

Не трябва да употребявате EMEND по време на бременност, освен ако е категорично необходимо. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

За информация относно контролиране на раждаемостта, вижте "Други лекарства и EMEND".

Не е известно дали EMEND се екскретира в кърмата; поради това при лечение с EMEND не се препоръчва кърмене. Важно е да уведомите Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите преди да започнете да приемате EMEND.

### **Шофиране и работа с машини**

Трябва да се има предвид, че някои хора се чувстват замаяни или сънливи след приемане на EMEND. Ако Вие се чувствате замаяни или сънливи, трябва да избягвате да шофирате или използвате машини, след прием на EMEND (Вижте "Възможни нежелани реакции").

### **EMEND съдържа захароза**

EMEND съдържа захароза. Ако знаете от Вашия лекар, че имате непоносимост към някои захари, уведомете Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

## **3. Как да приемате EMEND**

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Винаги приемайте EMEND едновременно с други лекарства за предотвратяване на гаденето и повръщането. След прекратяване на лечението с EMEND, Вашият лекар ще Ви предложи да продължите да приемате други лекарства, включително кортикостероид (като дексаметазон) и „5HT<sub>3</sub> антагонист“ (като ондансетрон), за предотвратяване на гаденето и повръщането. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчаната перорална доза EMEND е:

една капсула от 125 mg 1 час преди да започнете химиотерапевтична сесия в Ден 1

**и**

една капсула от 80 mg всяка сутрин в продължение на 2 дни след провеждане на всяка химиотерапевтична сесия (Ден 2 и Ден 3).

EMEND може да се приема със и без храна.

Глътнете капсулата цяла с малко течност.

### **Ако вземете повече EMEND отколкото трябва**

Не вземайте повече капсули от препоръчаните от лекаря. Ако вземете повече капсули, незабавно уведомете Вашия лекар.

### **Ако забравите да вземете EMEND**

Ако сте пропуснали една доза, обадете се на Вашия лекар за съвет.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Спрете приема на EMEND и веднага отидете на лекар, ако забележите някоя от изброените по-долу нежелани реакции, които могат да бъдат сериозни и да налагат спешно лечение:**

- Уртикария, обрив, сърбеж, затруднено дишане или преглъщане (с неизвестна честота, не може да бъде оценена от наличните данни); това са признаци на алергична реакция.

Другите нежелани реакции, за които има съобщения, са изброени по-долу:

**Честите нежелани реакции (може да засегнат 1 от 10 души) са:**

- запек, нарушено храносмилане
- главоболие
- уморяемост
- загуба на апетит
- хълцане
- повишено количество на чернодробните ензими в кръвта Ви.

**Нечестите нежелани реакции (може да засегнат 1 от 100 души) са:**

- замайване, сънливост
- акне, обрив
- тревожност
- оригване, гадене, повръщане, киселини, стомашна болка, сухота в устата, отделяне на газове
- повишена болезненост или парене при уриниране
- слабост, общо неразположение
- топли вълни
- ускорен или нередовен пулс
- треска с повишен риск от инфекция, намален брой червени кръвни клетки

**Редки нежелани реакции (може да засегнат 1 от 1 000 души) са:**

- затруднено мислене, липса на енергия, променен вкус
- чувствителност на кожата към слънце, прекомерно потене, мазна кожа, ранички по кожата, сърбящ обрив, синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза (рядка тежка кожна реакция)
- еуфория (чувство на необикновено щастие), дезориентация
- бактериална инфекция, гъбична инфекция
- сериозен запек, стомашна язва, възпаление на тънките черва и дебелото черво, афти в устата, подуване
- често уриниране, отделяне на повече урина от нормалното, наличие на захар или кръв в урината
- дискомфорт в областта на гърдите, подуване, промяна в начина на ходене
- кашлица, секрет в задната част на гърлото, раздразнено гърло, кихане, възпалено гърло
- очен секрет и сърбеж
- звънтене в ушите
- мускулни спазми, мускулна слабост
- прекомерна жажда
- забавен пулс, заболяване на сърцето и кръвоносните съдове
- понижени бели кръвни клетки, ниски нива на натрий в кръвта, загуба на телло.

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

**5. Как да съхранявате EMEND**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия след Годен до. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изваждайте капсулите от блистера преди да имате готовност да ги приемете.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа EMEND**

- Активното вещество е апрепитант. Всяка твърда капсула от 125 mg съдържа 125 mg апрепитант. Всяка твърда от 80 mg капсула съдържа 80 mg апрепитант.
- Другите съставки са: захароза, микрокристална целулоза (E 460), хидроксипропилцелулоза (E 463), натриев лаурилсулфат, желатин, титанов диоксид (E 171), шеллак, калиев хидроксид и черен железен оксид (E 172); твърдите капсули от 125 mg съдържат също червен железен оксид (E 172) и жълт железен оксид (E 172).

### **Как изглежда EMEND и какво съдържа опаковката**

Твърдите капсули от 125 mg са непрозрачни, с бяло тяло и розово капаче, с отпечатани радиално , с черно мастило върху тялото на капсулата "462" и "125 mg".

Твърдите капсули от 80 mg са непрозрачни, с бяло тяло и капаче, с отпечатани радиално с черно мастило върху тялото на капсулата "461" и "80 mg".

EMEND 125 mg и 80 mg твърди капсули се предлагат в следните опаковки:

- 3-дневна опаковка за лечение съдържаща една 125 mg капсула и две 80 mg капсули

Възможно е на пазара да не се предлагат всички видове опаковки.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

#### Притежател на разрешението за употреба

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Обединено кралство

#### Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.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 BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@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 2612)  
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@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**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 BV  
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  
msd-medizin@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  
clic@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: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.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**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата : <http://www.ema.europa.eu>.