

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EMEND 125 mg harde capsules

EMEND 80 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule van 125 mg bevat 125 mg aprepitant. Elke capsule van 80 mg bevat 80 mg aprepitant.

Hulpstof met bekend effect

Elke capsule bevat 125 mg sucrose (in de 125 mg capsule),

Hulpstof met bekend effect

Elke capsule bevat 80 mg sucrose (in de 80 mg capsule).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

De capsule 125 mg is ondoorschijnend, wit/roze met '462' en '125 mg' radiaal bedrukt met zwarte inkt.

De capsule 80 mg is ondoorschijnend, wit met '461' en '80 mg' radiaal opgedrukt met zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van misselijkheid en braken na hoog- en matig-emetogene chemotherapie voor de behandeling van kanker bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar.

EMEND 125 mg/80 mg wordt toegediend als onderdeel van combinatietherapie (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

EMEND wordt 3 dagen gegeven als onderdeel van een combinatiebehandeling met een corticosteroïd en een 5HT₃-antagonist. De aanbevolen dosis is 125 mg oraal eenmaal daags één uur voor aanvang van chemotherapie op dag 1 en 80 mg oraal eenmaal daags op de dagen 2 en 3 in de ochtend.

De volgende behandelingschema's worden aanbevolen bij volwassenen voor de preventie van misselijkheid en braken na emetogene chemotherapie bij de behandeling van kanker:

Behandelschema hoog-emetogene chemotherapie

| | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 | Dag 4 |
|--------------------------------|---|-------------|-------------|------------|
| EMEND | 125 mg oraal | 80 mg oraal | 80 mg oraal | geen |
| Dexamethason | 12 mg oraal | 8 mg oraal | 8 mg oraal | 8 mg oraal |
| 5HT ₃ -antagonisten | Standaarddosering 5HT ₃ -antagonisten. Zie de productinformatie van de geselecteerde 5HT ₃ -antagonist voor de juiste doseringinformatie | geen | geen | geen |

Dexamethason moet op dag 1, 30 minuten vóór chemotherapie worden toegediend en op de dagen 2 - 4 in de ochtend. De dosis dexamethason bepaalt de interacties met de werkzame stof.

Behandelschema matig-emetogene chemotherapie

| | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
|--------------------------------|--|-------------|-------------|
| EMEND | 125 mg oraal | 80 mg oraal | 80 mg oraal |
| Dexamethason | 12 mg oraal | geen | geen |
| 5HT ₃ -antagonisten | Standaarddosering 5HT ₃ -antagonisten. Zie de productinformatie van de geselecteerde 5HT ₃ -antagonist voor de juiste doseringinformatie | geen | geen |

Dexamethason moet op dag 1, 30 minuten vóór chemotherapie worden toegediend. De dosis dexamethason bepaalt de interacties met de werkzame stof.

Pediatrische patiënten

Adolescenten (in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar)

EMEND wordt gedurende 3 dagen gegeven als onderdeel van een behandelingschema met een 5HT₃-antagonist. De aanbevolen dosis EMEND capsules is 125 mg oraal op dag 1 en 80 mg oraal op dag 2 en 3. EMEND wordt 1 uur voorafgaand aan de chemotherapie op dag 1, 2 en 3 oraal toegediend. Als er op dag 2 en 3 geen chemotherapie wordt gegeven, moet EMEND in de ochtend worden toegediend. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de geselecteerde 5HT₃-antagonist voor de juiste doseringinformatie. Als een corticosteroïd, zoals dexamethason, gelijktijdig wordt toegediend met EMEND, moet de dosis van het corticosteroïd met 50 % van de gebruikelijke dosis worden verlaagd (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van de 80 mg en 125 mg capsules is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 12 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Raadpleeg de SmPC van de poeder voor orale suspensie voor de juiste dosering bij zuigelingen, peuters en kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar.

Algemeen

Er zijn beperkte werkzaamheidsgegevens over de combinatie met andere corticosteroïden en 5HT₃-antagonisten. Voor aanvullende informatie over de gelijktijdige toediening met corticosteroïden, zie rubriek 4.5. Zie de SmPC van gelijktijdig toegediende 5HT₃-antagonisten.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Voor ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Geslacht

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierfunctiestoornis of patiënten met nierlijden in het laatste stadium die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2) hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met matige leverfunctiestoornis en geen gegevens bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Aprepitant moet bij deze patiënten voorzichtig worden toegepast (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

De harde capsule dient in zijn geheel te worden doorgeslikt.
EMEND kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (een van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Gelijktijdig gebruik met pimozide, terfenadine, astemizol of cisapride (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met matige leverfunctiestoornis en geen gegevens bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten moet EMEND met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubriek 5.2).

CYP3A4-interacties

EMEND moet voorzichtig worden toegepast bij patiënten die gelijktijdig oraal toegediende werkzame stoffen krijgen die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd en een smal therapeutisch bereik hebben, zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloïdderivaten, fentanyl en kinidine (zie rubriek 4.5). Daarnaast moet gelijktijdige toediening met irinotecan met de nodige voorzichtigheid worden benaderd omdat deze combinatie tot verhoogde toxiciteit kan leiden.

Gelijktijdige toediening met warfarine (een CYP2C9-substraat)

Bij patiënten die chronisch met warfarine worden behandeld moet de *International Normalised Ratio* (INR) tijdens behandeling met EMEND en gedurende 14 dagen na elke 3-daagse kuur met EMEND zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met hormonale anticonceptiva

Tijdens en gedurende 28 dagen na toediening van EMEND kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderd zijn. Tijdens behandeling met EMEND en gedurende 2 maanden na de laatste dosis EMEND moeten extra alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethodes worden toegepast (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

EMEND capsules bevatten sucrose. Patiënten met de zeldzame aandoeningen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aprepitant (125 mg/80 mg) is een substraat, een matige remmer en een inductor van CYP3A4. Aprepitant is ook een inductor van CYP2C9. Bij behandeling met EMEND wordt CYP3A4 geremd. Na afloop van de behandeling geeft EMEND een tijdelijke lichte inductie van CYP2C9, CYP3A4 en gluconidering. Aprepitant lijkt geen interactie te vertonen met P-glycoproteïne (transporteiwit), zoals het ontbreken van een interactie van aprepitant met digoxine doet vermoeden.

Effect van aprepitant op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen

CYP3A4-remming

Als matige remmer van CYP3A4 kan aprepitant (125 mg/80 mg) de plasmaconcentratie van gelijktijdig toegediende werkzame stoffen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, verhogen. De totale blootstelling aan oraal toegediende CYP3A4-substraten kan met ongeveer een factor 3 toenemen tijdens 3-daagse behandeling met EMEND; het effect van aprepitant op de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende CYP3A4-substraten is naar verwachting geringer. EMEND mag niet gelijktijdig worden toegediend met pimozide, terfenadine, astemizol of cisapride (zie rubriek 4.3). Remming van CYP3A4 door aprepitant kan de plasmaconcentratie van deze werkzame stoffen verhogen, wat tot ernstige of levensbedreigende reacties kan leiden. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gelijktijdige toediening van EMEND en oraal toegediende werkzame stoffen die primair door CYP3A4 gemetaboliseerd worden en een smal therapeutisch bereik hebben, zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, di-ergotamine, ergotamine, fentanyl en kinidine (zie rubriek 4.4).

Corticosteroiden

Dexamethason: De gebruikelijke orale dosis dexamethason moeten bij gelijktijdige toediening met EMEND 125 mg/80 mg met ongeveer 50 % worden verminderd. Bij de gekozen dosis dexamethason in het wegens misselijkheid en braken na chemotherapie (CINV, *chemotherapy induced nausea and vomiting*) verrichtte klinisch onderzoek, is rekening gehouden met interacties van de werkzame stof (zie rubriek 4.2). EMEND, toegediend in een dosering van 125 mg samen met dexamethason 20 mg oraal op dag 1, en EMEND 80 mg/dag samen met dexamethason 8 mg oraal op dagen 2-5, verhoogde de AUC van dexamethason, een CYP3A4-substraat, op de dagen 1 en 5 met een factor 2,2.

Methylprednisolon: Bij gelijktijdige toediening met EMEND 125 mg/80 mg moet de gebruikelijke intraveneus toegediende dosis methylprednisolon met ongeveer 25 % worden verminderd, en de gebruikelijke orale dosis methylprednisolon met ongeveer 50 %. EMEND, toegediend in een dosering van 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, verhoogde de AUC van methylprednisolon, een CYP3A4-substraat, op dag 1 met een factor 1,3 en op dag 3 met een factor 2,5, als methylprednisolon gelijktijdig intraveneus werd toegediend als 125 mg op dag 1 en oraal als 40 mg op de dagen 2 en 3.

Bij continue behandeling met methylprednisolon, kan de AUC van methylprednisolon op een later tijdstip binnen 2 weken na instelling van de toediening met EMEND afnemen als gevolg van het inductoreffect van aprepitant op CYP3A4. Dit effect zal naar verwachting meer uitgesproken zijn bij oraal toegediend methylprednisolon.

Chemotherapeutische geneesmiddelen

In farmacokinetisch onderzoek had EMEND toegediend als 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, geen invloed op de farmacokinetiek van docetaxel, intraveneus toegediend op dag 1, of vinorelbine, intraveneus toegediend op dag 1 of dag 8. Omdat het effect van EMEND op de farmacokinetiek van oraal toegediende CYP3A4-substraten groter is dan het effect van EMEND op de farmacokinetiek van intraveneus toegediende CYP3A4-substraten, kan een interactie met oraal toegediende chemotherapeutische geneesmiddelen die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bv. etoposide, vinorelbine) niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid wordt geadviseerd en aanvullende controle kan nodig zijn bij patiënten die geneesmiddelen toegediend

krijgen die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (zie rubriek 4.4). Postmarketinggevallen van neurotoxiciteit, een mogelijke bijwerking van ifosfamide, zijn gemeld na gelijktijdige toediening van aprepitant met ifosfamide.

Immunosuppressiva

Tijdens de 3-daagse behandeling tegen misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie wordt een voorbijgaande matige verhoging gevolgd door een lichte verlaging verwacht van de blootstelling aan immunosuppressiva die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijvoorbeeld ciclosporine, tacrolimus, everolimus en sirolimus). Gezien de korte duur van de 3-daagse behandeling en de tijdafhankelijke beperkte veranderingen in blootstelling, wordt verlaging van de dosis immunosuppressiva tijdens de 3 dagen dat deze gelijktijdig met EMEND worden toegediend, niet aanbevolen.

Midazolam

De mogelijke effecten van een verhoogde plasmaconcentratie van midazolam of andere benzodiazepinen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd (alprazolam, triazolam) moeten bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met EMEND (125 mg/80 mg) worden overwogen.

EMEND verhoogde de AUC van midazolam, een gevoelig CYP3A4-substraat, op dag 1 met een factor 2,3 en op dag 5 met een factor 3,3, als een eenmalige orale dosis van 2 mg midazolam werd toegevoegd op dag 1 en 5 aan een behandeling met EMEND 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2-5.

In een ander onderzoek waarin midazolam intraveneus werd toegediend, werd 125 mg EMEND op dag 1 gegeven en 80 mg/dag op dag 2 en 3. Van midazolam werd 2 mg intraveneus gegeven voor aanvang van de toediening van de 3-daagse behandeling met EMEND en op de dagen 4, 8 en 15. EMEND verhoogde de AUC van midazolam met 25 % op dag 4 en verlaagde de AUC van midazolam met 19 % op dag 8 en 4 % op dag 15. Deze effecten werden niet klinisch belangrijk geacht.

In een derde onderzoek met intraveneuze en orale toediening van midazolam werd EMEND gegeven als 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, samen met ondansetron 32 mg op dag 1, dexamethason 12 mg op dag 1 en 8 mg op dagen 2-4. Deze combinatie (van EMEND, ondansetron en dexamethason) verlaagde de AUC van oraal midazolam op dag 6 met 16 %, op dag 8 met 9 %, op dag 15 met 7 % en op dag 22 met 17 %. Deze effecten werden niet klinisch belangrijk geacht.

Er is nog een onderzoek verricht met intraveneuze toediening van midazolam en EMEND. Intraveneus 2 mg midazolam werd 1 uur na orale toediening van een eenmalige dosis EMEND 125 mg gegeven. De plasma AUC van midazolam nam met een factor 1,5 toe. Dit effect werd niet van klinisch belang geacht.

Inductie

Als lichte inductor van CYP2C9, CYP3A4 en glucuronidering, kan aprepitant binnen twee weken na instelling en behandeling de plasmaconcentraties verminderen van substraten die via deze routes worden geëlimineerd. Het kan zijn dat dit effect pas duidelijk wordt aan het einde van een 3-daagse behandeling met EMEND. Voor substraten van CYP2C9 en CYP3A4 is de inductie van voorbijgaande aard, met een maximaal effect 3-5 dagen na afloop van de 3-daagse behandeling met EMEND. Het effect houdt enkele dagen aan, daarna neemt het langzaam af en twee weken na afloop van de behandeling met EMEND is het klinisch van geen belang. Lichte inductie van glucuronidering wordt ook gezien met 80 mg oraal aprepitant, toegediend gedurende 7 dagen. Er zijn geen gegevens over de effecten op CYP2C8 en CYP2C19. Voorzichtigheid wordt geadviseerd als warfarine, acenocoumarol, tolbutamide, fenytoïne of andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat deze door CYP2C9 worden gemetaboliseerd gedurende deze periode worden toegediend.

Warfarine

Bij patiënten die chronisch met warfarine worden behandeld, moet de protrombinetijd (INR) tijdens behandeling met EMEND en gedurende 14 dagen na elke 3-daagse kuur met EMEND wegens misselijkheid en braken na chemotherapie zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Als een

eenmalige dosis EMEND 125 mg op dag 1 werd toegediend en 80 mg/dag op de dagen 2 en 3 aan gezonde proefpersonen die stabiel op chronische behandeling met warfarine stonden ingesteld, werd er op dag 3 geen effect van EMEND op de plasma-AUC van R(+) of S(-)-warfarine vastgesteld; 5 dagen na voltooiing van de behandeling met EMEND was er echter een verlaging van 34 % van de dalconcentratie van S(-)-warfarine (een CYP2C9-substraat) vergezeld van een verlaging van de INR van 14 %.

Tolbutamide

EMEND, toegediend als 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, verminderde de AUC van tolbutamide (CYP2C9-substraat) met 23 % op dag 4, 28 % op dag 8 en 15 % op dag 15, als een eenmalige dosis tolbutamide 500 mg oraal werd toegediend vóór de toediening van de 3-daagse behandeling met EMEND en op dagen 4, 8 en 15.

Hormonale anticonceptiva

De werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan tijdens en gedurende 28 dagen na toediening van EMEND verminderd zijn. Tijdens behandeling met EMEND en tot 2 maanden na de laatste dosis EMEND moeten extra alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethodes worden gebruikt.

In een klinisch onderzoek werd een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol en noretindron bevatte eenmaal daags toegediend op dag 1-21, op dag 8 samen met EMEND 125 mg en op dagen 9 en 10 met EMEND 80 mg/dag, met op dag 8 ondansetron 32 mg intraveneus, en op dag 8 oraal dexamethason 12 mg en op dagen 9, 10 en 11 dexamethason 8 mg/dag. Gedurende onderzoeksdag 9-21 werden de dalconcentraties van ethinylestradiol en noretindron respectievelijk met wel 64 % en 60 % verlaagd.

5HT₃-antagonisten

In klinische onderzoeken naar interacties had aprepitant geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van ondansetron, granisetron of hydrodolasetron (de actieve metabooliet van dolasetron).

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van aprepitant

Bij gelijktijdige toediening van EMEND met werkzame stoffen die een remming van de CYP3A4-activiteit geven (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon en proteaseremmers) moet voorzichtig te werk worden gegaan omdat de combinatie naar verwachting de plasmaconcentraties van aprepitant enkele malen verhoogt (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van EMEND met werkzame stoffen die een sterke inductie van de CYP3A4-activiteit geven (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital) moet vermeden worden omdat de combinatie de plasmaconcentratie van aprepitant verlaagt waardoor de werkzaamheid van EMEND verminderd kan zijn. Gelijktijdige toediening van EMEND met kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten wordt niet aanbevolen.

Ketoconazol

Als een eenmalige dosis aprepitant 125 mg werd toegediend op dag 5 van een 10-daagse behandeling met 400 mg/dag ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, werd de AUC van aprepitant met ongeveer een factor 5 verhoogd en de gemiddelde terminale halfwaardetijd van aprepitant met ongeveer een factor 3 verhoogd.

Rifampicine

Als een eenmalige dosis aprepitant 375 mg werd toegediend op dag 9 van een 14-daagse behandeling met 600 mg/dag rifampicine, een sterke CYP3A4-inductor, werd de AUC van aprepitant met 91 % verlaagd en de gemiddelde terminale halfwaardetijd met 68 % verlaagd.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Tijdens en gedurende 28 dagen na toediening van EMEND kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderd zijn. Tijdens behandeling met EMEND en gedurende 2 maanden na de laatste dosis EMEND moeten extra alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethodes worden toegepast (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

Er zijn voor aprepitant geen klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen beschikbaar. De kans op reproductietoxiciteit van aprepitant is niet volledig gekarakteriseerd, omdat in dieronderzoek geen hogere concentraties dan de therapeutische blootstelling bij mensen bij de dosis 125 mg/80 mg konden worden bereikt. Uit deze onderzoeken kwamen geen directe of indirecte schadelijke effecten ten aanzien van zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling aan het licht (zie rubriek 5.3). De potentiële effecten op de voortplanting van veranderingen in de neurokinineregulatie zijn niet bekend. EMEND mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij hier een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Borstvoeding

Aprepitant wordt bij ratten in de moedermelk uitgescheiden. Het is niet bekend of aprepitant bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden; daarom wordt borstvoeding tijdens behandeling met EMEND niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

De kans op effecten van aprepitant op de vruchtbaarheid is niet volledig gekarakteriseerd, omdat in dieronderzoek geen concentraties boven de therapeutische blootstelling bij mensen konden worden bereikt. Deze vruchtbaarheidsstudies wezen niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de paring, vruchtbaarheid, embryonale/foetale ontwikkeling, aantal en motiliteit van de zaadcellen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

EMEND kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid, op het vermogen om te fietsen en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden na inname van EMEND (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van aprepitant werd beoordeeld bij ongeveer 6500 volwassenen in meer dan 50 onderzoeken en bij 184 kinderen en adolescenten in 2 gecontroleerde pediatrie klinische hoofdonderzoeken.

De meest voorkomende bijwerkingen die bij de met aprepitant behandelde volwassenen met een hogere incidentie werden gemeld dan bij de standaardtherapie bij patiënten die hoog-emetogene chemotherapie (HEC) kregen, waren: hik (4,6 % versus 2,9 %), verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsie (2,6 % versus 2,0 %), constipatie (2,4 % versus 2,0 %), hoofdpijn (2,0 % versus 1,8 %), en verminderde eetlust (2,0 % versus 0,5 %). De meest voorkomende bijwerking die bij patiënten die aprepitant kregen met een hogere incidentie werd gemeld dan met standaardtherapie bij patiënten die matig-emetogene chemotherapie (MEC) kregen, was vermoeidheid (1,4 % versus 0,9 %).

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens het krijgen van emetogene chemotherapie tegen kanker bij pediatrie patiënten die aprepitant kregen met een hogere incidentie gemeld werden dan bij de controlebehandeling, waren de hik (3,3 % versus 0,0 %) en overmatig blozen (1,1 % versus 0,0 %).

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in een gepoolde analyse van de HEC- en MEC-onderzoeken bij volwassenen of pediatrie patiënten met een hogere incidentie met aprepitant dan bij de standaardtherapie of bij postmarketinggebruik. De frequenties in de tabel zijn gebaseerd op de onderzoeken bij volwassenen; De waargenomen frequenties in de pediatrie studies waren vergelijkbaar of lager, tenzij aangegeven in de tabel. Sommige minder vaak voorkomende bijwerkingen bij de volwassen populatie werden niet gezien bij de pediatrie onderzoeken.

Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse | Bijwerking | Frequentie |
|---|--|-------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | |
| | candidiase, stafylokokkeninfectie | zelden |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | febriele neutropenie, anemie | soms |
| Immuunsysteemaandoeningen | overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische reacties | niet bekend |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | verminderde eetlust | vaak |
| | polydipsie | zelden |
| Psychische stoornissen | angst | soms |
| | desoriëntatie, euforische stemming | zelden |
| Zenuwstelselaandoeningen | hoofdpijn | vaak |
| | duizeligheid, somnolentie | soms |
| | cognitieve stoornis, lethargie, dysgeusie | zelden |
| Oogaandoeningen | | |
| | conjunctivitis | zelden |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | tinnitus | zelden |
| Hartaandoeningen | palpitaties | soms |
| | bradycardie, cardiovasculaire aandoening | zelden |
| Bloedvataandoeningen | | |
| | opvliegers/overmatig blozen | soms |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | hik | vaak |
| | orofaryngeale pijn, niezen, hoest, postnasale drip, keelirritatie | zelden |
| Maag-darmstelselaandoeningen | constipatie, dyspepsie | vaak |
| | oprispingen, misselijkheid [†] , braken [†] , gastro-oesofageale reflux, buikpijn, droge mond, flatulentie | soms |
| | duodenumulcus perforatie, stomatitis, opgezetten buik, harde ontlasting, neutropene colitis | zelden |

| Systeem/orgaanklasse | Bijwerking | Frequentie |
|---|--|-------------|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | uitslag, acne | soms |
| | lichtgevoeligheid, hyperhidrose, seborroea, huidlaesie, pruritische uitslag, Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse | zelden |
| | pruritus, urticaria | niet bekend |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | spierzwakte, spierspasmen | zelden |
| Nier- en urinewegaandoeningen | dysurie | soms |
| | pollakisurie | zelden |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | vermoeidheid | vaak |
| | asthenie, malaise | soms |
| | oedeem, pijn op de borst, verstoorde loopbeweging | zelden |
| Onderzoeken | ALAT verhoogd | vaak |
| | verhoogd ASAT, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd | soms |
| | positief op rode bloedcellen in de urine, minder natrium in het bloed, gewichtsafname, verminderd aantal neutrofielen, glucose in de urine, verhoogde urineproductie | zelden |

†Misselijkheid en braken waren werkzaamheidsparameters in de eerste 5 dagen na behandeling met chemotherapie en werden alleen daarna als bijwerkingen gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De bijwerkingenprofielen van volwassenen in de Multiple-Cycle-extensie van HEC- en MEC-onderzoeken gedurende maximaal 6 vervolg-chemokuren kwamen in het algemeen overeen met die welke in de eerste kuur werden waargenomen.

In een aanvullend, met actieve stof gecontroleerd klinisch onderzoek bij 1169 volwassen patiënten die aprepitant en HEC kregen, was het bijwerkingenprofiel over het algemeen vergelijkbaar met wat in de andere HEC-studies met aprepitant is gezien.

Niet-CINV-onderzoeken

Bij volwassen patiënten die wegens postoperatieve misselijkheid en braken (PONV, *postoperative nausea and vomiting*) werden behandeld met een enkelvoudige dosis van 40 mg aprepitant werden nog andere bijwerkingen waargenomen met een hogere incidentie dan met ondansetron: pijn in de bovenbuik, abnormale darmgeluiden, constipatie*, dysartrie, dyspneu, hypo-esthesie, insomnia, miosis, misselijkheid, sensorische stoornis, maagpijn, subileus*, verminderde gezichtsscherpte, piepende ademhaling.

*Gemeld bij patiënten die een hogere dosis aprepitant gebruikten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet EMEND worden stopgezet en moeten algemene ondersteunende behandeling en controle worden ingesteld. Vanwege de anti-emetische werkzaamheid van aprepitant zal door een geneesmiddel geïnduceerde emesis mogelijk niet effectief zijn.

Aprepitant kan niet door hemodialyse worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en middelen tegen misselijkheid, ATC- code: A04AD12

Aprepitant is een selectieve antagonist met hoge affiniteit voor de humane substance P neurokinine 1 (NK₁)-receptoren.

3-daagse behandeling met aprepitant bij volwassenen

In 2 gerandomiseerde, dubbelblinde studies met in totaal 1094 volwassen patiënten die werden behandeld met chemotherapie met cisplatine ≥ 70 mg/m², werd aprepitant in combinatie met een behandeling met ondansetron/dexamethason (zie rubriek 4.2) vergeleken met een standaardbehandeling (placebo plus ondansetron 32 mg intraveneus toegediend op dag 1 plus dexamethason 20 mg oraal op dag 1 en 8 mg oraal tweemaal daags op dagen 2-4). Hoewel een intraveneuze dosis van 32 mg ondansetron gebruikt werd in klinische onderzoeken, is dit niet langer de aanbevolen dosis. Zie de productinformatie van de geselecteerde 5HT₃-antagonist voor de juiste doseringsinformatie.

De werkzaamheid werd gebaseerd op beoordeling van de volgende samengestelde parameter: volledige respons (gedefinieerd als geen braken en geen gebruik van rescue-medicatie) met name gedurende cyclus 1. De resultaten werden voor elke studie afzonderlijk beoordeeld en voor de 2 studies gecombineerd.

Tabel 1 toont een overzicht van de belangrijkste studieresultaten uit de gecombineerde analyse.

Tabel 1

Percentage volwassen patiënten die hoog-emetogene chemotherapie krijgen die per behandelingsgroep en fase reageren - Cyclus 1

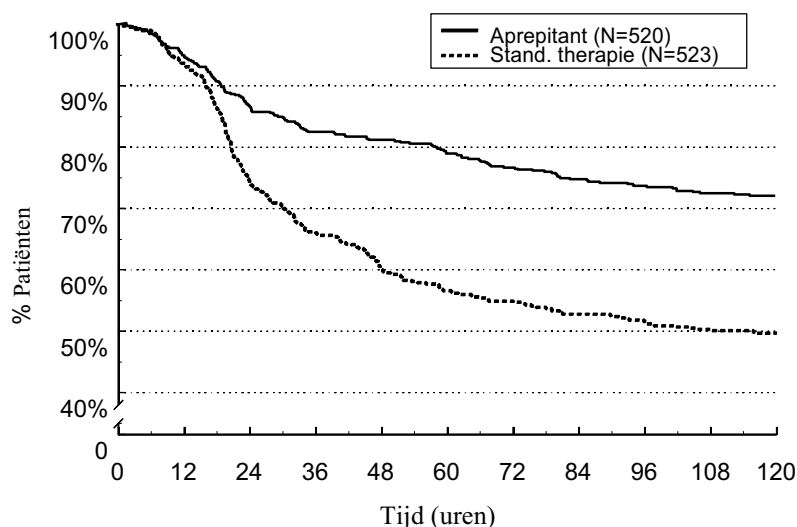
| SAMENGESTELDE PARAMETERS | Aprepitant (N= 521) [†] | Standaardtherapie (N= 524) [†] | Verschillen* | |
|---|-------------------------------------|--|--------------|-------------|
| | % | % | % | (95 %-BI) |
| Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 67,7 | 47,8 | 19,9 | (14,0-25,8) |
| 0-24 uur | 86,0 | 73,2 | 12,7 | (7,9-17,6) |
| 25-120 uur | 71,5 | 51,2 | 20,3 | (14,5-26,1) |
| INDIVIDUELE PARAMETERS | | | | |
| Geen emesis (geen braakaanvallen ongeacht gebruik rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 71,9 | 49,7 | 22,2 | (16,4-28,0) |
| 0-24 uur | 86,8 | 74,0 | 12,7 | (8,0-17,5) |
| 25-120 uur | 76,2 | 53,5 | 22,6 | (17,0-28,2) |
| Geen significante misselijkheid (maximale VAS < 25 mm op een schaal van 0-100 mm) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 72,1 | 64,9 | 7,2 | (1,6-12,8) |
| 25-120 uur | 74,0 | 66,9 | 7,1 | (1,5-12,6) |

*De betrouwbaarheidsintervallen (BI) zijn berekend zonder aanpassing voor geslacht en gelijktijdig toegediende chemotherapie, die in de primaire analyse van oddsratio's en logistische modellen zijn meegerekend.

†Bij één patiënt in het aprepitantschema waren alleen gegevens van de acute fase beschikbaar en deze werd geëxcludeerd uit de totaal- en vertraagde-fase-analyses. Bij één patiënt in het standaardschema waren alleen gegevens in de vertraagde fase beschikbaar en deze werd geëxcludeerd uit de totaal- en acute-fase-analyses.

Figuur 1 toont de geschatte tijd tot eerste emesis in de gecombineerde analyse in een Kaplan-Meier-curve.

Figuur 1
Percentage volwassen patiënten die hoog-emetogene chemotherapie krijgen die niet braken,
in de tijd - Cyclus 1



Ook werden statistisch significante verschillen in werkzaamheid waargenomen in elk van de twee afzonderlijke studies.

In dezelfde twee klinische studies kregen 851 volwassen patiënten in de Multiple-Cycle-extensie nog eens 5 chemokuren. Naar het zich liet aanzien, bleef de werkzaamheid van aprepitant tijdens al deze kuren behouden.

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij in totaal 866 volwassen patiënten (864 vrouwen, 2 mannen) die chemotherapie kregen met daarin cyclofosfamide 750-1500 mg/m²; of cyclofosfamide 500-1500 mg/m² en doxorubicine (≤ 60 mg/m²) of epirubicine (≤ 100 mg/m²), werd aprepitant in combinatie met een behandeling met ondansetron/dexamethason (zie rubriek 4.2) vergeleken met standaard therapie (placebo + ondansetron 8 mg oraal (tweemaal op dag 1, en om de 12 uur op dagen 2 en 3) + dexamethason 20 mg oraal op dag 1).

De werkzaamheid was gebaseerd op een beoordeling van de samengestelde parameter: volledige respons (gedefinieerd als geen braakaanvallen en geen gebruik van rescue-therapie) met name gedurende Cyclus 1.

Tabel 2 toont een overzicht van de belangrijkste onderzoeksresultaten.

Tabel 2
Percentage volwassen patiënten die per behandelingsgroep en fase reageren - Cyclus 1
Matig-emetogene chemotherapie

| SAMENGESTELDE PARAMETERS | Aprepitant (N=433) [†] % | Standaardtherapie (N= 424) % | Verschillen* % (95 %-BI) | |
|---|---|------------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 50,8 | 42,5 | 8,3 | (1,6, 15,0) |
| 0-24 uur | 75,7 | 69,0 | 6,7 | (0,7, 12,7) |
| 25-120 uur | 55,4 | 49,1 | 6,3 | (-0,4, 13,0) |
| INDIVIDUELE PARAMETERS | | | | |
| Geen emesis (geen braakaanvallen ongeacht gebruik rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 75,7 | 58,7 | 17,0 | (10,8, 23,2) |
| 0-24 uur | 87,5 | 77,3 | 10,2 | (5,1, 15,3) |
| 25-120 uur | 80,8 | 69,1 | 11,7 | (5,9, 17,5) |
| Geen significante misselijkheid (maximale VAS < 25 mm op een schaal van 0-100 mm) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 60,9 | 55,7 | 5,3 | (-1,3, 11,9) |
| 0-24 uur | 79,5 | 78,3 | 1,3 | (-4,2, 6,8) |
| 25-120 uur | 65,3 | 61,5 | 3,9 | (-2,6, 10,3) |

*De betrouwbaarheidsintervallen zijn berekend zonder aanpassing voor leeftijdscategorie (<55 jaar, ≥55 jaar) en onderzoekersgroep, die in de primaire analyse van oddsratio's en logistische modellen zijn meegerekend.

[†]Bij één patiënt in het aprepitantschema waren alleen gegevens van de acute fase beschikbaar en deze werd geëxcludeerd uit de totaal- en vertraagde fase-analyses.

In dezelfde klinische studie kregen 744 volwassen patiënten in de Multiple-Cycle-extensie nog eens maximaal 3 chemokuren. Naar het zich liet aanzien, bleef de werkzaamheid van aprepitant tijdens al deze kuren behouden.

In een tweede gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch multicenteronderzoek met parallelgroepen werd behandeling met aprepitant vergeleken met standaardtherapie bij 848 volwassen patiënten (652 vrouwen, 196 mannen) die chemotherapie kregen met een intraveneuze dosis oxaliplatine, carboplatine, epirubicine, idarubicine, ifosfamide, irinotecan, daunorubicine, doxorubicine; cyclofosfamide intraveneus (< 1500 mg/m²); of cytarabine intraveneus (> 1 g/m²). Patiënten die de aprepitantbehandeling kregen, ondergingen chemotherapie voor diverse tumorsoorten, waarbij het in 52 % van de gevallen ging om borstkanker, in 21 % om gastro-intestinale kanker waaronder colorectaalcarcinoom, in 13 % om longkanker en in 6 % om gynaecologische vormen van kanker. Behandeling met aprepitant in combinatie met ondansetron/dexamethason (zie rubriek 4.2) werd vergeleken met standaardtherapie (placebo in combinatie met ondansetron 8 mg oraal (tweemaal op dag 1, en om de 12 uur op dag 2 en 3) plus dexamethason 20 mg oraal op dag 1).

De werkzaamheid werd gebaseerd op de beoordeling van de volgende primaire en belangrijkste secundaire eindpunten: Geen braken in de totale periode (0 tot 120 uur na chemotherapie), beoordeling van veiligheidsprofiel en verdraagbaarheid van de aprepitantbehandeling tegen misselijkheid en braken door chemotherapie (CINV), en volledige respons (gedefinieerd als geen emesis en geen gebruik van rescue-medicatie) in de totale periode (0 tot 120 uur na chemotherapie). Daarnaast werd geen significante misselijkheid in de totale periode (0 tot 120 uur na chemotherapie) beoordeeld als verkennend eindpunt, en in de acute en latere fase als post-hocanalyse.

Tabel 3 toont een overzicht van de belangrijkste onderzoeksresultaten.

Tabel 3
Percentage reagerende volwassen patiënten per behandelingsgroep en fase voor studie 2 – Cyclus 1 matig-emetogene chemotherapie

| | Aprepitant- behandeling (N= 425) % | Standaard- therapie (N= 406) % | Verschillen* | |
|---|---|---|--------------|--------------|
| | | | % | (95 %-BI) |
| Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 68,7 | 56,3 | 12,4 | (5,9, 18,9) |
| 0-24 uur | 89,2 | 80,3 | 8,9 | (4,0, 13,8) |
| 25-120 uur | 70,8 | 60,9 | 9,9 | (3,5, 16,3) |
| Geen emesis (geen braakaanvallen ongeacht gebruik van rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 76,2 | 62,1 | 14,1 | (7,9, 20,3) |
| 0-24 uur | 92,0 | 83,7 | 8,3 | (3,9, 12,7) |
| 25-120 uur | 77,9 | 66,8 | 11,1 | (5,1, 17,1) |
| Geen significante misselijkheid (maximale VAS < 25 mm op een schaal van 0-100 mm) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 73,6 | 66,4 | 7,2 | (1,0, 13,4) |
| 0-24 uur | 90,9 | 86,3 | 4,6 | (0,2, 9,0) |
| 25-120 uur | 74,9 | 69,5 | 5,4 | (-0,7, 11,5) |

*De betrouwbaarheidsintervallen werden berekend zonder aanpassing voor geslacht en regio, die in de primaire analyse waren opgenomen met gebruikmaking van logistische modellen.

Het gunstige effect van combinatietherapie met aprepitant in de gehele studiepoulatie kwam voornamelijk door de resultaten die werden gezien bij patiënten met een slechte controle op de standaardbehandeling zoals bij vrouwen, ook al waren de resultaten numeriek beter ongeacht leeftijd, tumortype of geslacht. Volledige respons op de aprepitantbehandeling resp. standaardtherapie werd bereikt bij 209/324 (65 %) resp. 161/320 (50 %) bij vrouwen en 83/101 (82 %) resp. 68/87 (78 %) van de mannen.

Pediatri sche patiënten

In een gerandomiseerd, dubbelblind, met actieve comparator gecontroleerd klinisch onderzoek bij 302 kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar) die matig- of hoog-emetogene chemotherapie kregen, werd de aprepitantbehandeling vergeleken met een controlebehandeling voor de preventie van CINV. De werkzaamheid van de aprepitantbehandeling werd beoordeeld in een eenmalige cyclus (cyclus 1). Patiënten kregen de kans om in daaropvolgende cycli open-label aprepitant te krijgen (optionele cycli 2-6); voor deze optionele cycli werd de werkzaamheid echter niet bepaald. Het behandel schema van aprepitant voor adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar (n=47) bestond uit EMEND capsules 125 mg oraal op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3 in combinatie met ondansetron op dag 1. Het behandel schema van aprepitant voor kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar (n=105) bestond uit EMEND poeder voor orale suspensie 3,0 mg/kg (tot maximaal 125 mg) oraal op dag 1 en 2,0 mg/kg (tot maximaal 80 mg) oraal op dag 2 en 3 in combinatie met ondansetron op dag 1. De controlebehandeling bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar (n=48) en kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar (n=102) bestond uit placebo voor aprepitant op dag 1, 2 en 3 in combinatie met ondansetron op dag 1. EMEND of placebo en ondansetron werden respectievelijk 1 uur en 30 minuten voorafgaand aan de aanvang van de chemotherapie toegediend. Intraveneus dexamethason was na beoordeling van de arts toegestaan als onderdeel van de anti-emetische behandeling voor pediatri sche patiënten in beide leeftijdsgroepen. Voor pediatri sche patiënten die aprepitant kregen was een verlaging (50 %) van de dosis dexamethason nodig. Er was geen dosisverlaging nodig voor pediatri sche patiënten die de controlebehandeling kregen. Van de pediatri sche patiënten gebruikte 29 % dexamethason in het aprepitantbehandel schema en 28 % in het controleschema, als onderdeel van het behandel schema in cyclus 1.

De anti-emetische activiteit van EMEND werd beoordeeld gedurende een periode van 5 dagen (120 uur) na aanvang van de chemotherapie op dag 1. Het primaire eindpunt bestond uit de volledige respons in de vertraagde fase (25 tot 120 uur na aanvang van de chemotherapie) in cyclus 1. Tabel 4 toont een overzicht van de belangrijkste onderzoeksresultaten.

Tabel 4

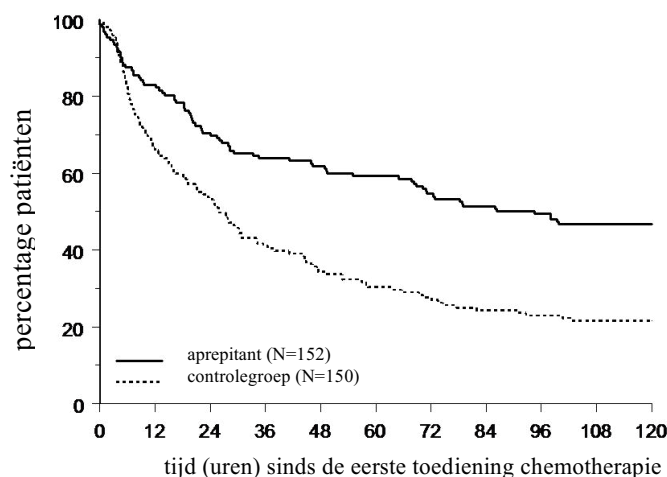
Aantal (%) pediatrische patiënten met een complete respons en geen braken per behandelingsgroep en fase – cyclus 1 ('intention to treat'-populatie)

| | Aprepitant-behandeling n/m (%) | Controlebehandeling n/m (%) |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|
| PRIMAIR EINDPUNT | | |
| Volledige respons* – vertraagde fase | 77/152 (50,7) [†] | 39/150 (26,0) |
| ANDERE VOORAF GESPECIFICEERDE EINDPUNTEN | | |
| Volledige respons* – acute fase | 101/152 (66,4) [‡] | 78/150 (52,0) |
| Volledige respons* – totale fase | 61/152 (40,1) [†] | 30/150 (20,0) |
| Geen braken [§] – totale fase | 71/152 (46,7) [†] | 32/150 (21,3) |
| <p>*Volledige respons = geen braken of braakneiging of kokhalzen en geen gebruik van rescue-medicatie. [†]p < 0,01 wanneer vergeleken met controlebehandeling. [‡]p < 0,05 wanneer vergeleken met controlebehandeling. [§]Geen braken = geen braken of braakneiging of kokhalzen. n/m = aantal patiënten met de gewenste respons/aantal patiënten dat is opgenomen in het tijdpunt. Acute fase: 0 tot 24 uur na aanvang van de chemotherapie. Vertraagde fase: 25 tot 120 uur na aanvang van de chemotherapie. Totale fase: 0 tot 120 uur na aanvang van de chemotherapie.</p> | | |

De geschatte tijd tot het eerste braken na aanvang van de behandeling met chemotherapie was langer met het behandelingschema van aprepitant (geschatte mediane tijd tot het eerste braken was 94,5 uur) vergeleken met de groep van de controlebehandeling (geschatte mediane tijd tot het eerste braken was 26,0 uur), zoals weergegeven in de Kaplan-Meier-curves in Figuur 2.

Figuur 2

Tijd tot de eerste braakepisode vanaf de start van de chemotherapie - pediatrische patiënten in de totale fase – Cyclus 1 ('intention to treat'-populatie)



Een analyse van de werkzaamheid bij subpopulaties in cyclus 1 toonde aan dat, ongeacht leeftijdscategorie, geslacht, gebruik van dexamethason voor anti-emetische profylaxe en emetogeniteit van de chemotherapie, het behandelingschema van aprepitant een betere controle gaf dan de controlebehandeling met betrekking tot de volledige respons-eindpunten.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Aprepitant vertoont een niet-lineaire farmacokinetiek. Zowel de klaring als de absolute biologische beschikbaarheid neemt bij toenemende doses af.

Absorptie

De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van aprepitant is 67 % voor de capsule 80 mg en 59 % voor de capsule 125 mg. De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{\max}) van aprepitant trad na ongeveer 4 uur op (t_{\max}). Orale toediening van de capsule met een standaardontbijt van ongeveer 800 kcal leidde tot een verhoging van de AUC van aprepitant van maximaal 40 %. Deze verhoging wordt niet klinisch relevant geacht.

De farmacokinetiek van aprepitant is over het gehele klinische doseringsbereik niet-lineair. Bij gezonde jonge volwassenen was de verhoging van de $AUC_{0-\infty}$ 26 % meer dan dosisproportioneel tussen eenmalige doses 80 mg en 125 mg op de niet-nuchtere maag.

Na orale toediening van een eenmalige dosis EMEND 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3 was de $AUC_{0-24 \text{ uur}}$ (gemiddeld \pm SD) $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ en $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ op resp. dag 1 en 3. De C_{\max} was $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ en $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ op resp. dag 1 en 3.

Distributie

Aprepitant wordt in hoge mate aan eiwitten gebonden, gemiddeld 97 %. Het geometrisch gemiddelde schijnbare verdelingsvolume in de steady state (V_{dss}) is bij mensen ongeveer 66 l.

Biotransformatie

Aprepitant wordt in hoge mate gemetaboliseerd. Bij jonge gezonde volwassenen vertegenwoordigt aprepitant ongeveer 19 % van de radioactiviteit in plasma gedurende 72 uur na een eenmalige intraveneuze dosis van 100 mg [^{14}C]-fosaprepitant, een prodrug van aprepitant, wat wijst op een aanzienlijke concentratie metabolieten in het plasma. In menselijk plasma zijn 12 metabolieten van aprepitant geïdentificeerd. Het metabolisme van aprepitant vindt voornamelijk via oxidatie bij de morfolinerings en de zijketens plaats en de resulterende metabolieten waren slechts zwak actief. Uit onderzoek *in vitro* met menselijke levermicrosomen blijkt dat aprepitant voornamelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, mogelijk met een geringe bijdrage van CYP1A2 en CYP2C19.

Eliminatie

Aprepitant wordt niet onveranderd met de urine uitgescheiden. De metabolieten worden met de urine en via biliaire excretie met de feces uitgescheiden. Na een eenmalige intraveneuze dosis 100 mg [^{14}C]-fosaprepitant, een prodrug van aprepitant, aan gezonde proefpersonen werd 57 % van de radioactiviteit in de urine en 45 % in de feces teruggevonden.

De plasmaklaring van aprepitant is dosisafhankelijk, neemt met toenemende doses af en varieerde in het therapeutische doseringsbereik ongeveer 60-72 ml/min. De terminale halfwaardetijd was ongeveer 9 tot 13 uur.

Farmacokinetiek in bijzondere populaties

Ouderen: Na orale toediening van een eenmalige dosis aprepitant 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2-5 was de $AUC_{0-24 \text{ u}}$ van aprepitant bij ouderen (≥ 65 jaar) 21 % hoger op dag 1 en 36 % hoger op dag 5 vergeleken met jongere volwassenen. De C_{\max} was bij ouderen 10 % hoger op dag 1 en 24 % hoger op dag 5 vergeleken met jongere volwassenen. Deze verschillen worden niet klinisch belangrijk geacht. Bij oudere patiënten hoeft de dosis van EMEND niet te worden aangepast.

Geslacht: Na orale toediening van een eenmalige dosis aprepitant 125 mg is de C_{\max} van aprepitant bij vrouwen 16 % hoger dan bij mannen. De halfwaardetijd van aprepitant is bij vrouwen 25 % lager dan bij mannen en de t_{\max} treedt ongeveer tegelijkertijd op. Deze verschillen worden niet klinisch belangrijk geacht. De dosis van EMEND hoeft op basis van geslacht niet te worden aangepast.

Leverfunctiestoornis: Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) heeft geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aprepitant. Bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Uit de beschikbare gegevens kunnen geen conclusies over de invloed van matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) op de farmacokinetiek van aprepitant worden getrokken. Voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) zijn er geen klinische of farmacokinetische gegevens.

Nierfunctiestoornis: Een eenmalige dosis aprepitant 240 mg werd toegediend aan patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) en aan patiënten met nierlijden in het eindstadium (ESRD) die hemodialyse nodig hadden.

Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis was de $\text{AUC}_{0-\infty}$ van totaal aprepitant (ongebonden en aan eiwit gebonden) 21 % lager en de C_{max} 32 % lager dan bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen was de $\text{AUC}_{0-\infty}$ van totaal aprepitant 42 % lager en de C_{max} 32 % lager. Als gevolg van de bescheiden verlaging van de eiwitbinding van aprepitant bij patiënten met nierlijden werd de AUC van farmacologisch actief ongebonden aprepitant bij patiënten met nierfunctiestoornis niet aanzienlijk veranderd in vergelijking met gezonde proefpersonen. Hemodialyse die 4 of 48 uur na toediening plaatsvond had geen effect van belang op de farmacokinetiek van aprepitant; in het dialysaat werd minder dan 0,2 % van de dosis teruggevonden.

Bij patiënten met nierfunctiestoornis of patiënten met ESRD die hemodialyse ondergaan, hoeft de dosering van EMEND niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten: Als onderdeel van een 3-daags behandelingschema resulteerde dosering van aprepitant capsules (125/80/80 mg) bij adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar) in een $\text{AUC}_{0-24 \text{ u}}$ groter dan $17 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ op dag 1 met concentraties (C_{min}) aan het eind van dag 2 en 3 hoger dan $0,4 \mu\text{g/ml}$ bij een groot gedeelte van de patiënten. De mediane piekplasmaconcentratie (C_{max}) was ongeveer $1,3 \mu\text{g/ml}$ op dag 1, optredend na ongeveer 4 uur. Als onderdeel van een 3-daags behandelingschema gaf dosering van aprepitant poeder voor orale suspensie ($3/2/2 \text{ mg/kg}$) bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar een $\text{AUC}_{0-24 \text{ u}}$ van groter dan $17 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ op dag 1 met concentraties (C_{min}) aan het eind van dag 2 en 3 van hoger dan $0,1 \mu\text{g/ml}$ bij een groot gedeelte van de patiënten. De mediane piekplasmaconcentratie (C_{max}) was ongeveer $1,2 \mu\text{g/ml}$ op dag 1, optredend tussen 5 en 7 uur.

Een farmacokinetische populatieanalyse van aprepitant bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar) suggereert dat geslacht en ras geen effect van klinisch relevante betekenis op de farmacokinetiek van aprepitant hebben.

Verband tussen concentratie en effect

Door gebruikmaking van een zeer specifieke NK_1 -receptor tracer, blijkt uit positronemissietomografie (PET)-onderzoek bij gezonde jonge mannen dat aprepitant tot in de hersenen doordringt en NK_1 -receptoren op een dosis- en plasmaconcentratieafhankelijke wijze bezet. Bij de plasmaconcentratie aprepitant die bij de 3-daagse behandeling met EMEND bij volwassenen wordt bereikt, wordt naar verwachting meer dan 95 % van de NK_1 -receptoren in de hersenen bezet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Hier zij opgemerkt dat de systemische blootstelling bij knaagdieren ongeveer gelijk was aan of zelfs lager was dan de therapeutische blootstelling bij mensen bij de dosering met 125 mg/80 mg. Hoewel er geen bijwerkingen werden waargenomen in de reproductiestudies met normale blootstellingsniveaus bij mensen, zijn de blootstellingsniveaus bij dieren niet voldoende om een adequate risicobeoordeling voor mensen te maken.

In een juveniel toxiciteitsonderzoek bij ratten die vanaf dag 10 tot dag 63 na de geboorte waren behandeld, leidde aprepitant tot een vroegere vaginale opening bij wijfjes vanaf 250 mg/kg tweemaal daags en tot een vertraagde voorhuidscheiding bij mannetjes, vanaf 10 mg/kg tweemaal daags. Er waren geen marges voor de klinisch relevante blootstelling. Er waren geen behandelingsgerelateerde effecten op de paring, vruchtbaarheid of embryonale/foetale overleving, en geen pathologische veranderingen in de voortplantingsorganen. In een juveniel toxiciteitsonderzoek bij honden die vanaf dag 14 tot dag 42 na de geboorte waren behandeld, werd bij de mannetjes een verminderd testisgewicht en een afgenomen Leydig-celgrootte waargenomen bij 6 mg/kg/dag en werd bij vrouwtjes een verhoogd uterusgewicht, hypertrofie van de uterus en baarmoederhals en oedeem van de vaginale weefsels waargenomen vanaf 4 mg/kg/dag. Er waren geen marges voor de klinisch relevante blootstelling aan aprepitant. Voor behandeling op korte termijn volgens het aanbevolen dosisschema worden deze bevindingen waarschijnlijk als niet klinisch relevant beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule

Sucrose

Microkristallijne cellulose (E 460)

Hydroxypropylcellulose (E 463)

natriumlaurylsulfaat

Omhulling capsule (125 mg)

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Rood ijzeroxide (E 172)

Geel ijzeroxide (E 172)

Omhulling capsule (80 mg)

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Drukinkt

Schellak

Kaliumhydroxide

Zwart ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Er zijn verschillende verpakkingsgrootten en sterkten verkrijgbaar.

Aluminium blisterverpakking met 1 capsule van 80 mg.

Aluminium blisterverpakking met 2 capsules van 80 mg.

5 Aluminium blisterverpakkingen met elk één capsule van 80 mg.

Aluminium blisterverpakking met 1 capsule van 125 mg.

5 Aluminium blisterverpakkingen met elk één capsule van 125 mg.

Aluminium blisterverpakking met 1 capsule van 125 mg en 2 capsules van 80 mg.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/262/001

EU/1/03/262/002

EU/1/03/262/003

EU/1/03/262/004

EU/1/03/262/005

EU/1/03/262/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2003

Datum van laatste verlenging: 22 september 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EMEND 125 mg poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke sachet bevat 125 mg aprepitant. Na reconstitutie bevat 1 ml orale suspensie 25 mg aprepitant.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke sachet bevat ongeveer 125 mg sucrose en 468,7 mg lactose (watervrij).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Roze tot lichtroze poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van misselijkheid en braken na hoog- en matig-emetogene chemotherapie voor de behandeling van kanker bij kinderen, peuters en zuigelingen vanaf de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar.

EMEND poeder voor orale suspensie wordt toegediend als onderdeel van een combinatietherapie (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Het bereiden van de orale suspensie en het afmeten van de dosis mag alleen worden gedaan door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

Pediatrische patiënten

Zuigelingen, peuters en kinderen (in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar, en niet lichter dan 6 kg)

EMEND wordt gedurende 3 dagen gegeven als onderdeel van een behandelingschema met een 5HT₃-antagonist. De aanbevolen dosis EMEND poeder voor orale suspensie is gebaseerd op gewicht, zoals beschreven in de onderstaande tabel. EMEND wordt 1 uur voorafgaand aan de chemotherapie op dag 1, 2 en 3 oraal toegediend. Als er op dag 2 en 3 geen chemotherapie wordt gegeven, moet EMEND in de ochtend worden toegediend. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de geselecteerde 5HT₃-antagonist voor de juiste doseringsinformatie. Als een corticosteroïd, zoals dexamethason, gelijktijdig wordt toegediend met EMEND moet de dosis van het corticosteroïd met 50 % van de gebruikelijke dosis worden verlaagd (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Aanbevolen dosis van EMEND orale suspensie bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar

| | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
|-----------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| EMEND orale suspensie | 3 mg/kg oraal Maximale dosis 125 mg | 2 mg/kg oraal Maximale dosis 80 mg | 2 mg/kg oraal Maximale dosis 80 mg |
| 25 mg/ml | | | |

De werkzaamheid van de 125 mg poeder voor orale suspensie is niet vastgesteld bij kinderen van 12 jaar en ouder. Voor adolescenten in de leeftijd van 12-17 jaar is EMEND verkrijgbaar als capsules met 80 mg of 125 mg aprepitant.

De veiligheid en werkzaamheid van EMEND poeder voor orale suspensie bij zuigelingen jonger dan 6 maanden of zuigelingen die minder dan 6 kg wegen, is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Algemeen

Er zijn beperkte werkzaamheidsgegevens over de combinatie met andere corticosteroïden en 5HT₃-antagonisten. Voor aanvullende informatie over de gelijktijdige toediening met corticosteroïden, zie rubriek 4.5. Zie de SmPC van gelijktijdig toegediende 5HT₃-antagonistgeneesmiddelen.

Speciale populaties

Geslacht

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierfunctiestoornis of patiënten met terminaal nierfalen die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2), hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met matige leverfunctiestoornis en geen gegevens bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Aprepitant moet bij deze patiënten voorzichtig worden toegepast (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

De orale suspensie kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Voor bijzonderheden over de bereiding en toediening van de suspensie, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met pimozide, terfenadine, astemizol of cisapride (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met matige leverfunctiestoornis en geen gegevens bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten moet EMEND met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubriek 5.2).

CYP3A4-interacties

EMEND moet voorzichtig worden toegepast bij patiënten die gelijktijdig oraal toegediende werkzame stoffen krijgen die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd en een smal therapeutisch

bereik hebben, zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloïdderivaten, fentanyl en kinidine (zie rubriek 4.5). Daarnaast moet gelijktijdige toediening met irinotecan met de nodige voorzichtigheid worden benaderd omdat deze combinatie tot verhoogde toxiciteit kan leiden.

Gelijktijdige toediening met warfarine (een CYP2C9-substraat)

Bij patiënten die chronisch met warfarine worden behandeld moet de International Normalised Ratio (INR) tijdens behandeling met EMEND en gedurende 14 dagen na elke 3-daagse kuur met EMEND zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met hormonale anticonceptiva

Tijdens en gedurende 28 dagen na toediening van EMEND kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderd zijn. Tijdens behandeling met EMEND en gedurende 2 maanden na de laatste dosis EMEND moeten extra alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethodes worden toegepast (zie rubriek 4.5).

Hulpstoffen

EMEND poeder voor orale suspensie bevat sucrose en lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose- of galactose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie, algehele lactasedeficiëntie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aprepitant (125 mg/80 mg) is een substraat, een matige remmer en een inductor van CYP3A4. Aprepitant is ook een inductor van CYP2C9. Bij behandeling met EMEND wordt CYP3A4 geremd. Na afloop van de behandeling geeft EMEND een tijdelijke lichte inductie van CYP2C9, CYP3A4 en glucuronidering. Aprepitant lijkt geen interactie met P-glycoproteïne (transporteiwit) te vertonen, zoals het ontbreken van een interactie van aprepitant met digoxine doet vermoeden.

Effect van aprepitant op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen

CYP3A4-remming

Als matige remmer van CYP3A4 kan aprepitant (125 mg/80 mg) de plasmaconcentratie verhogen van gelijktijdig toegediende werkzame stoffen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd. De totale blootstelling aan oraal toegediende CYP3A4-substraten kan met ongeveer een factor 3 toenemen tijdens 3-daagse behandeling met EMEND; het effect van aprepitant op de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende CYP3A4-substraten is naar verwachting geringer. EMEND mag niet gelijktijdig worden toegediend met pimozide, terfenadine, astemizol of cisapride (zie rubriek 4.3). Remming van CYP3A4 door aprepitant zou de plasmaconcentratie van deze werkzame stoffen kunnen verhogen, wat tot ernstige of levensbedreigende reacties kan leiden. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij gelijktijdige toediening van EMEND en oraal toegediende werkzame stoffen die primair door CYP3A4 gemetaboliseerd worden en een smal therapeutisch bereik hebben, zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, di-ergotamine, ergotamine, fentanyl en kinidine (zie rubriek 4.4).

Corticosteroïden

Dexamethason: De gebruikelijke orale dosis dexamethason moet bij gelijktijdige toediening met EMEND 125 mg/80 mg met ongeveer 50 % worden verminderd. In de klinische studies naar misselijkheid en braken na chemotherapie (CINV, *chemotherapy induced nausea and vomiting*), werd bij de keuze van de dosis dexamethason rekening gehouden met interacties van de werkzame stof (zie rubriek 4.2). EMEND, toegediend in een dosering van 125 mg samen met dexamethason 20 mg oraal op dag 1, en EMEND 80 mg/dag samen met dexamethason 8 mg oraal op dag 2-5, verhoogde de AUC van dexamethason, een CYP3A4-substraat, op dag 1 en 5 met een factor 2,2.

Methylprednisolon: Bij gelijktijdige toediening met EMEND 125 mg/80 mg moet de gebruikelijke intraveneus toegediende dosis methylprednisolon met ongeveer 25 % worden verminderd, en de gebruikelijke orale dosis methylprednisolon met ongeveer 50 %. EMEND, toegediend in een dosering van 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, verhoogde de AUC van methylprednisolon, een CYP3A4-substraat, op dag 1 met een factor 1,3 en op dag 3 met een factor 2,5, als methylprednisolon gelijktijdig intraveneus werd toegediend als 125 mg op dag 1 en oraal als 40 mg op dag 2 en 3.

Bij continue behandeling met methylprednisolon kan de AUC van methylprednisolon op een later tijdstip binnen 2 weken na instelling van de toediening met EMEND afnemen als gevolg van het inductoreffect van aprepitant op CYP3A4. Dit effect zal naar verwachting meer uitgesproken zijn bij oraal toegediend methylprednisolon.

Chemotherapeutische geneesmiddelen

In farmacokinetische onderzoeken had EMEND, toegediend als 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, geen invloed op de farmacokinetiek van docetaxel, intraveneus toegediend op dag 1, of vinorelbine, intraveneus toegediend op dag 1 of dag 8. Omdat het effect van EMEND op de farmacokinetiek van oraal toegediende CYP3A4-substraten groter is dan het effect van EMEND op de farmacokinetiek van intraveneus toegediende CYP3A4-substraten, kan een interactie met oraal toegediende chemotherapeutische geneesmiddelen die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bv. etoposide, vinorelbine) niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid wordt geadviseerd en aanvullende controle kan nodig zijn bij patiënten die geneesmiddelen toegediend krijgen die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (zie rubriek 4.4). Postmarketingvoorvallen van neurotoxiciteit, een mogelijke bijwerking van ifosfamide, zijn gemeld na gelijktijdige toediening van aprepitant met ifosfamide.

Immunosuppressiva

Tijdens de 3-daagse behandeling tegen misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie wordt een voorbijgaande matige verhoging gevolgd door een lichte verlaging verwacht van de blootstelling aan immunosuppressiva die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bv. ciclosporine, tacrolimus, everolimus en sirolimus). Gezien de korte duur van de 3-daagse behandeling en de tijdafhankelijke beperkte veranderingen in blootstelling, wordt verlaging van de dosis immunosuppressiva tijdens de 3 dagen dat deze gelijktijdig met EMEND worden toegediend, niet aanbevolen.

Midazolam

De mogelijke effecten van een verhoogde plasmaconcentratie van midazolam of andere benzodiazepinen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd (alprazolam, triazolam) moeten bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met EMEND (125 mg/80 mg) worden overwogen.

EMEND verhoogde de AUC van midazolam, een gevoelig CYP3A4-substraat, op dag 1 met een factor 2,3 en op dag 5 met een factor 3,3, als een eenmalige orale dosis van 2 mg midazolam werd toegevoegd op dag 1 en 5 aan een behandeling met EMEND 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2-5.

In een ander onderzoek waarin midazolam intraveneus werd toegediend, werd 125 mg EMEND op dag 1 gegeven en 80 mg/dag op dag 2 en 3. Van midazolam werd 2 mg intraveneus gegeven voor aanvang van de toediening van de 3-daagse behandeling met EMEND en op dag 4, 8 en 15. EMEND verhoogde de AUC van midazolam met 25 % op dag 4 en verlaagde de AUC van midazolam met 19 % op dag 8 en 4 % op dag 15. Deze effecten werden niet van klinisch belang geacht.

In een derde onderzoek met intraveneuze en orale toediening van midazolam werd EMEND gegeven als 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, samen met ondansetron 32 mg op dag 1, dexamethason 12 mg op dag 1 en 8 mg op dag 2-4. Deze combinatie (EMEND, ondansetron en dexamethason) verlaagde de AUC van oraal midazolam op dag 6 met 16 %, op dag 8 met 9 %, op dag 15 met 7 % en op dag 22 met 17 %. Deze effecten werden niet klinisch belangrijk geacht.

Er is nog een onderzoek verricht met intraveneuze toediening van midazolam en EMEND. Intraveneus 2 mg midazolam werd 1 uur na orale toediening van een eenmalige dosis EMEND 125 mg gegeven.

De plasma-AUC van midazolam nam met een factor 1,5 toe. Dit effect werd niet klinisch belangrijk geacht.

Inductie

Als lichte inductor van CYP2C9, CYP3A4 en glucuronidering, kan aprepitant binnen twee weken na instelling en behandeling de plasmaconcentraties verminderen van substraten die via deze routes worden geëlimineerd. Het kan zijn dat dit effect pas duidelijk wordt aan het einde van een 3-daagse behandeling met EMEND. Voor substraten van CYP2C9 en CYP3A4 is de inductie van voorbijgaande aard, met een maximaal effect 3-5 dagen na afloop van de 3-daagse behandeling met EMEND. Het effect houdt enkele dagen aan, daarna neemt het langzaam af en twee weken na afloop van de behandeling met EMEND is het niet langer klinisch van belang. Lichte inductie van glucuronidering wordt ook gezien met 80 mg oraal aprepitant, toegediend gedurende 7 dagen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten op CYP2C8 en CYP2C19. Voorzichtigheid wordt geadviseerd als warfarine, acenocoumarol, tolbutamide, fenytoïne of andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat deze door CYP2C9 worden gemetaboliseerd gedurende deze periode worden toegediend.

Warfarine

Bij patiënten die chronisch met warfarine worden behandeld, moet de protrombinetijd (INR) tijdens behandeling met EMEND en gedurende 2 weken na elke 3-daagse kuur met EMEND voor misselijkheid en braken na chemotherapie zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Wanneer een eenmalige dosis EMEND 125 mg op dag 1 werd toegediend en 80 mg/dag op dag 2 en 3 aan gezonde proefpersonen die stabiel op chronische behandeling met warfarine stonden ingesteld, werd er op dag 3 geen effect van EMEND op de plasma-AUC van R(+)- of S(-)-warfarine vastgesteld; 5 dagen na voltooiing van de behandeling met EMEND was er echter een 34 % verlaging van de dalconcentratie van S(-)-warfarine (een CYP2C9-substraat) vergezeld van een verlaging van de INR van 14 %.

Tolbutamide

EMEND, toegediend als 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, verminderde de AUC van tolbutamide (CYP2C9-substraat) met 23 % op dag 4, 28 % op dag 8 en 15 % op dag 15, wanneer een eenmalige dosis tolbutamide 500 mg oraal werd toegediend vóór de toediening van de 3-daagse behandeling met EMEND en op dag 4, 8 en 15.

Hormonale anticonceptiva

De werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan tijdens en gedurende 28 dagen na toediening van EMEND verminderd zijn. Tijdens behandeling met EMEND en tot 2 maanden na de laatste dosis EMEND moeten extra alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethodes worden gebruikt.

In klinisch onderzoek werd een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol en noretindron bevatte eenmaal daags toegediend op dag 1-21, op dag 8 samen met EMEND 125 mg en op dag 9 en 10 met EMEND 80 mg/dag, met op dag 8 ondansetron 32 mg intraveneus, en op dag 8 oraal dexamethason 12 mg en op dag 9, 10 en 11 dexamethason 8 mg/dag. Gedurende onderzoeksdag 9-21 werden de dalconcentraties van ethinylestradiol en noretindron respectievelijk met wel 64 % en 60 % verlaagd.

5HT₃-antagonisten

In klinische onderzoeken naar interacties had aprepitant geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van ondansetron, granisetron of hydrodolasetron (de actieve metabooliet van dolasetron).

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van aprepitant

Bij gelijktijdige toediening van EMEND met werkzame stoffen die een remming van de CYP3A4-activiteit geven (zoals ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon en proteaseremmers) moet voorzichtig te werk worden gegaan omdat de combinatie naar verwachting de plasmaconcentraties van aprepitant enkele malen verhoogt (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van EMEND met werkzame stoffen die een sterke inductie van de CYP3A4-activiteit geven (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital) moet vermeden worden omdat de combinatie de plasmaconcentratie van aprepitant verlaagt waardoor de werkzaamheid van EMEND verminderd kan zijn. Gelijktijdige toediening van EMEND met kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten wordt niet aanbevolen.

Ketoconazol

Als een eenmalige dosis aprepitant 125 mg werd toegediend op dag 5 van een 10-daagse behandeling met 400 mg/dag ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, werd de AUC van aprepitant met ongeveer een factor 5 verhoogd en de gemiddelde terminale halfwaardetijd van aprepitant met ongeveer een factor 3 verhoogd.

Rifampicine

Als een eenmalige dosis aprepitant 375 mg werd toegediend op dag 9 van een 14-daagse behandeling met 600 mg/dag rifampicine, een sterke CYP3A4-inductor, werd de AUC van aprepitant met 91 % verlaagd en de gemiddelde terminale halfwaardetijd met 68 % verlaagd.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Tijdens en gedurende 28 dagen na toediening van EMEND kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderd zijn. Tijdens behandeling met EMEND en gedurende 2 maanden na de laatste dosis EMEND moeten extra alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethoden worden toegepast (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

Er zijn voor aprepitant geen klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen beschikbaar. De kans op reproductietoxiciteit van aprepitant is niet volledig gekarakteriseerd, omdat in dieronderzoek geen hogere concentraties dan de therapeutische blootstelling bij mensen bij de dosis 125 mg/80 mg konden worden bereikt. Uit deze onderzoeken kwamen geen directe of indirecte schadelijke effecten ten aanzien van zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling aan het licht (zie rubriek 5.3). De potentiële effecten op de voortplanting van veranderingen in de neurokinineregulatie zijn niet bekend. EMEND mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij hier een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Borstvoeding

Aprepitant wordt bij ratten in de moedermelk uitgescheiden. Het is niet bekend of aprepitant bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden; daarom wordt borstvoeding tijdens behandeling met EMEND niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

De kans op effecten van aprepitant op de vruchtbaarheid is niet volledig gekarakteriseerd, omdat in dieronderzoek geen concentraties boven de therapeutische blootstelling bij mensen konden worden bereikt. Deze vruchtbaarheidsstudies wezen niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de paring, vruchtbaarheid, embryonale/foetale ontwikkeling, aantal en motiliteit van de zaadcellen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

EMEND kan een geringe invloed hebben op het vermogen om te fietsen en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden na inname van EMEND (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van aprepitant is beoordeeld bij ongeveer 6500 volwassenen in meer dan 50 onderzoeken en bij 184 kinderen en adolescenten in 2 gecontroleerde pediatrie klinische hoofdonderzoeken.

De meest voorkomende bijwerkingen die bij de met aprepitant behandelde volwassenen met een hogere incidentie werden gemeld dan bij de standaardtherapie bij patiënten die hoog-emetogene chemotherapie (HEC) kregen, waren: hik (4,6 % versus 2,9 %), verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsie (2,6 % versus 2,0 %), constipatie (2,4 % versus 2,0 %), hoofdpijn (2,0 % versus 1,8 %) en verminderde eetlust (2,0 % versus 0,5 %). De meest voorkomende bijwerking die bij volwassen patiënten die aprepitant kregen met een hogere incidentie werd gemeld dan met standaardtherapie bij volwassenen die matig-emetogene chemotherapie (MEC) kregen, was vermoeidheid (1,4 % versus 0,9 %).

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens het krijgen van emetogene chemotherapie tegen kanker met een hogere incidentie gemeld werden dan bij pediatrie patiënten die aprepitant kregen dan met de controlebehandeling, waren de hik (3,3 % versus 0,0 %) en overmatig blozen (1,1 % versus 0,0 %).

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in een gepoolde analyse van de HEC- en MEC-onderzoeken met een hogere incidentie met aprepitant dan bij de standaardtherapie of bij postmarketinggebruik. De frequenties in de tabel zijn gebaseerd op de onderzoeken bij volwassenen; De waargenomen frequenties in de pediatrie studies waren vergelijkbaar of lager, tenzij aangegeven in de tabel. Sommige minder vaak voorkomende bijwerkingen bij de volwassen populatie werden niet gezien bij de pediatrie onderzoeken.

Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse | Bijwerking | Frequentie |
|--|---|-------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | candidiase, stafylokokkeninfectie | zelden |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | febriele neutropenie, anemie | soms |
| Immuunsysteemaandoeningen | overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reacties | niet bekend |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | verminderde eetlust | Vaak |
| | polydipsie | zelden |
| Psychische stoornissen | angst | soms |
| | desoriëntatie, euforische stemming | zelden |
| Zenuwstelselaandoeningen | hoofdpijn | vaak |
| | duizeligheid, somnolentie | soms |
| | cognitieve stoornis, lethargie, dysgeusie | zelden |
| Oogaandoeningen | conjunctivitis | zelden |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | tinnitus | zelden |
| Hartaandoeningen | palpitaties | soms |
| | bradycardie, cardiovasculaire aandoening | zelden |

| Systeem/orgaanklasse | Bijwerking | Frequentie |
|---|--|-------------|
| Bloedvataandoeningen | opvliegers/overmatig blozen | soms |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | hik | vaak |
| | orofaryngeale pijn, niezen, hoest, postnasale drip, keelirritatie | zelden |
| Maag-darmstelselaandoeningen | constipatie, dyspepsie, | vaak |
| | oprispingen, misselijkheid [†] , braken [†] , gastro-oesofageale reflux, buikpijn, droge mond, flatulentie | soms |
| | duodenumulcus perforatie, stomatitis, opgezette buik, harde ontlasting, neutropene colitis | zelden |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | uitslag, acne | soms |
| | lichtgevoeligheid, hyperhidrose, seborroea, huidlaesie, pruritische uitslag, Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse | zelden |
| | pruritus, urticaria | niet bekend |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | spierzwakte, spierspasmen | zelden |
| Nier- en urinewegaandoeningen | dysurie | soms |
| | pollakisurie | zelden |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | vermoeidheid | vaak |
| | asthenie, malaise | soms |
| | oedeem, pijn op de borst, verstoorde loopbeweging | zelden |
| Onderzoeken | ALAT verhoogd | vaak |
| | verhoogd ASAT, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed | soms |
| | positief op rode bloedcellen in de urine, minder natrium in het bloed, gewichtsafname, verminderd aantal neutrofielen, glucose in de urine, verhoogde urineproductie | zelden |

[†]Misselijkheid en braken waren werkzaamheidsparameters in de eerste 5 dagen na behandeling met chemotherapie en werden alleen daarna als bijwerkingen gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De bijwerkingenprofielen bij volwassenen in de Multiple-Cycle-extensie van HEC- en MEC-onderzoeken gedurende maximaal 6 vervolg-chemokuren kwamen in het algemeen overeen met die welke in de eerste kuur werden waargenomen.

In een aanvullend, met actieve stof gecontroleerd klinisch onderzoek bij 1169 patiënten die aprepitant en HEC kregen, was het bijwerkingenprofiel over het algemeen vergelijkbaar met wat in de andere HEC-studies met aprepitant is gezien.

Niet CINV-onderzoeken

Bij volwassen patiënten die wegens postoperatieve misselijkheid en braken (PONV, *postoperative nausea and vomiting*) werden behandeld met een enkelvoudige dosis van 40 mg aprepitant werden nog andere bijwerkingen waargenomen met een hogere incidentie dan met ondansetron: pijn in de bovenbuik, abnormale darmgeluiden, constipatie*, dysartrie, dyspneu, hypo-esthesie, insomnia, miosis, misselijkheid, sensorische stoornis, maagpijn, subileus*, verminderde gezichtsscherpte, piepende ademhaling.

*Gemeld bij patiënten die een hogere dosis aprepitant gebruikten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet EMEND worden stopgezet en moeten algemene ondersteunende behandeling en controle worden ingesteld. Vanwege de anti-emetische werkzaamheid van aprepitant zal door een geneesmiddel geïnduceerde emesis mogelijk niet effectief zijn.

Aprepitant kan niet door hemodialyse worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en middelen tegen misselijkheid, ATC-code: A04AD12

Aprepitant is een selectieve antagonist met hoge affiniteit voor de humane substance P-neurokinine 1 (NK₁)-receptoren.

3-daagse behandeling met aprepitant bij volwassenen

In 2 gerandomiseerde, dubbelblinde studies met in totaal 1094 volwassen patiënten die werden behandeld met chemotherapie met cisplatine ≥ 70 mg/m², werd aprepitant in combinatie met een behandeling met ondansetron/dexamethason (zie rubriek 4.2) vergeleken met een standaardbehandeling (placebo plus ondansetron 32 mg intraveneus toegediend op dag 1 plus dexamethason 20 mg oraal op dag 1 en 8 mg oraal tweemaal daags op dag 2-4). Hoewel een intraveneuze dosis van 32 mg ondansetron gebruikt werd in klinische onderzoeken, is dit niet langer de aanbevolen dosis. Zie de productinformatie van de geselecteerde 5HT₃-antagonist voor de juiste doseringsinformatie.

De werkzaamheid werd gebaseerd op beoordeling van de volgende samengestelde parameter: volledige respons (gedefinieerd als geen braken en geen gebruik van rescue-medicatie) met name gedurende cyclus 1. De resultaten werden voor elke studie afzonderlijk beoordeeld en voor de 2 studies gecombineerd.

Tabel 1 toont een overzicht van de belangrijkste studieresultaten uit de gecombineerde analyse.

Tabel 1

Percentage volwassen patiënten die hoog-emetogene chemotherapie krijgen die per behandelingsgroep en fase reageren – Cyclus 1

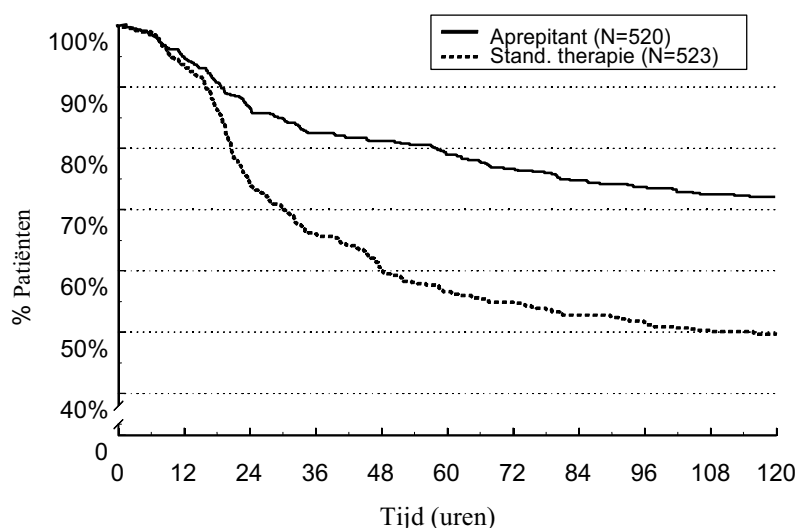
| SAMENGESTELDE PARAMETERS | Aprepitant (N= 521) [†] % | Standaardtherapie (N= 524) [†] % | Verschillen* % (95 %-BI) | |
|---|--|---|--------------------------------|-------------|
| Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 67,7 | 47,8 | 19,9 | (14,0-25,8) |
| 0-24 uur | 86,0 | 73,2 | 12,7 | (7,9-17,6) |
| 25-120 uur | 71,5 | 51,2 | 20,3 | (14,5-26,1) |
| INDIVIDUELE PARAMETERS | | | | |
| Geen emesis (geen braakaanvallen ongeacht gebruik rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 71,9 | 49,7 | 22,2 | (16,4-28,0) |
| 0-24 uur | 86,8 | 74,0 | 12,7 | (8,0-17,5) |
| 25-120 uur | 76,2 | 53,5 | 22,6 | (17,0-28,2) |
| Geen significante misselijkheid (maximale VAS < 25 mm op een schaal van 0-100 mm) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 72,1 | 64,9 | 7,2 | (1,6-12,8) |
| 25-120 uur | 74,0 | 66,9 | 7,1 | (1,5-12,6) |

*De betrouwbaarheidsintervallen (BI) zijn berekend zonder correctie voor geslacht en gelijktijdig toegediende chemotherapie, die in de primaire analyse van oddsratio's en logistische modellen zijn meegerekend.

[†]Bij één patiënt in het aprepitantschema waren alleen gegevens van de acute fase beschikbaar en deze werd geëxcludeerd uit de totaal- en vertraagde-fase-analyses. Bij één patiënt in het standaardschema waren alleen gegevens in de vertraagde fase beschikbaar en deze werd geëxcludeerd uit de totaal- en acute-fase-analyses.

Figuur 1 toont de geschatte tijd tot eerste emesis in de gecombineerde analyse in een Kaplan-Meier-curve.

Figuur 1
Percentage van de volwassen patiënten die hoog-emetogene chemotherapie krijgen die niet braken, in de tijd – Cyclus 1



Ook werden statistisch significante verschillen in werkzaamheid waargenomen in elk van de twee afzonderlijke studies.

In dezelfde twee klinische studies kregen 851 volwassen patiënten in de Multiple-Cycle-extensie nog eens 5 chemokuren. Naar het zich liet aanzien, bleef de werkzaamheid van aprepitant tijdens al deze kuren behouden.

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij in totaal 866 volwassen patiënten (864 vrouwen, 2 mannen) die chemotherapie kregen met daarin cyclofosfamide 750-1500 mg/m²; of cyclofosfamide 500-1500 mg/m² en doxorubicine (≤ 60 mg/m²) of epirubicine (≤ 100 mg/m²), werd aprepitant in

combinatie met een behandeling met ondansetron/dexamethason (zie rubriek 4.2) vergeleken met standaardtherapie (placebo + ondansetron 8 mg oraal (tweemaal op dag 1, en om de 12 uur op dag 2 en 3) + dexamethason 20 mg oraal op dag 1).

De werkzaamheid was gebaseerd op een beoordeling van de samengestelde parameter: volledige respons (gedefinieerd als geen braakaanvallen en geen gebruik van rescue-therapie) met name gedurende cyclus 1.

Tabel 2 toont een overzicht van de belangrijkste onderzoeksresultaten.

Tabel 2
Percentage volwassen patiënten die per behandelingsgroep en fase reageren – Cyclus 1
Matig-emetogene chemotherapie

| SAMENGESTELDE PARAMETERS | Aprepitant (N=433) [†] | Standaardtherapie (N=424) | Verschillen* | |
|---|------------------------------------|------------------------------|--------------|--------------|
| | % | % | % | (95 %-BI) |
| Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 50,8 | 42,5 | 8,3 | (1,6, 15,0) |
| 0-24 uur | 75,7 | 69,0 | 6,7 | (0,7, 12,7) |
| 25-120 uur | 55,4 | 49,1 | 6,3 | (-0,4, 13,0) |
| INDIVIDUELE PARAMETERS | | | | |
| Geen emesis (geen braakaanvallen ongeacht gebruik rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 75,7 | 58,7 | 17,0 | (10,8, 23,2) |
| 0-24 uur | 87,5 | 77,3 | 10,2 | (5,1, 15,3) |
| 25-120 uur | 80,8 | 69,1 | 11,7 | (5,9, 17,5) |
| Geen significante misselijkheid (maximale VAS < 25 mm op een schaal van 0-100 mm) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 60,9 | 55,7 | 5,3 | (-1,3, 11,9) |
| 0-24 uur | 79,5 | 78,3 | 1,3 | (-4,2, 6,8) |
| 25-120 uur | 65,3 | 61,5 | 3,9 | (-2,6, 10,3) |

*De betrouwbaarheidsintervallen zijn berekend zonder aanpassing voor leeftijdscategorie (< 55 jaar, ≥ 55 jaar) en onderzoekersgroep, die in de primaire analyse van oddsratio's en logistische modellen zijn meegerekend.

[†]Bij één patiënt in het aprepitantschema waren alleen gegevens van de acute fase beschikbaar en deze werd geëxcludeerd uit de totaal- en vertraagde fase-analyses.

In dezelfde klinische studie kregen 744 volwassen patiënten in de Multiple-Cycle-extensie nog eens maximaal 3 chemokuren. Naar het zich liet aanzien, bleef de werkzaamheid van aprepitant tijdens al deze kuren behouden.

In een tweede gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch multicenteronderzoek met parallelgroepen werd behandeling met aprepitant vergeleken met standaardtherapie bij 848 volwassen patiënten (652 vrouwen, 196 mannen) die chemotherapie kregen met een intraveneuze dosis oxaliplatine, carboplatine, epirubicine, idarubicine, ifosfamide, irinotecan, daunorubicine, doxorubicine; intraveneus cyclofosfamide (< 1500 mg/m²); of intraveneus cytarabine (> 1 g/m²). Patiënten die de aprepitantbehandeling kregen, ondergingen chemotherapie voor diverse tumorsoorten, waarbij het in 52 % van de gevallen ging om borstkanker, in 21 % om gastro-intestinale vormen van kanker waaronder colorectaal carcinoom, in 13 % om longkanker en in 6 % om gynaecologische vormen van kanker. Behandeling met aprepitant in combinatie met ondansetron/dexamethason (zie rubriek 4.2) werd vergeleken met standaardtherapie (placebo in combinatie met ondansetron 8 mg oraal (tweemaal op dag 1, en om de 12 uur op dag 2 en 3) plus dexamethason 20 mg oraal op dag 1).

De werkzaamheid werd gebaseerd op de beoordeling van de volgende primaire en belangrijkste secundaire eindpunten: Geen braken in de totale periode (0 tot 120 uur na chemotherapie), beoordeling van veiligheidsprofiel en verdraagbaarheid van de aprepitantbehandeling tegen misselijkheid en braken door chemotherapie (CINV), en volledige respons (gedefinieerd als geen emesis en geen

gebruik van rescue-medicatie) in de totale periode (0 tot 120 uur na chemotherapie). Daarnaast werd geen significante misselijkheid in de totale periode (0 tot 120 uur na chemotherapie) beoordeeld als verkennend eindpunt, en in de acute en vertraagde fases als post-hocanalyse.

Tabel 3 toont een overzicht van de belangrijkste onderzoeksresultaten.

Tabel 3
Percentage reagerende volwassen patiënten per behandelingsgroep en fase voor studie 2 – Cyclus 1
Matig-emetogene chemotherapie

| | Aprepitant- behandeling (N=425) % | Standaard- therapie (N=406) % | Verschillen* % (95 %-BI) | |
|---|--|--|---------------------------------|--------------|
| Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 68,7 | 56,3 | 12,4 | (5,9, 18,9) |
| 0-24 uur | 89,2 | 80,3 | 8,9 | (4,0, 13,8) |
| 25-120 uur | 70,8 | 60,9 | 9,9 | (3,5, 16,3) |
| Geen emesis (geen braakaanvallen ongeacht gebruik van rescue-medicatie) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 76,2 | 62,1 | 14,1 | (7,9, 20,3) |
| 0-24 uur | 92,0 | 83,7 | 8,3 | (3,9, 12,7) |
| 25-120 uur | 77,9 | 66,8 | 11,1 | (5,1, 17,1) |
| Geen significante misselijkheid (maximale VAS < 25 mm op een schaal van 0-100 mm) | | | | |
| Totaal (0-120 uur) | 73,6 | 66,4 | 7,2 | (1,0, 13,4) |
| 0-24 uur | 90,9 | 86,3 | 4,6 | (0,2, 9,0) |
| 25-120 uur | 74,9 | 69,5 | 5,4 | (-0,7, 11,5) |

*De betrouwbaarheidsintervallen werden berekend zonder correctie voor geslacht en regio, die in de primaire analyse waren opgenomen met gebruikmaking van logistische modellen.

Het gunstige effect van combinatietherapie met aprepitant in de gehele studiepopulatie kwam voornamelijk door de resultaten die werden gezien bij patiënten met een slechte controle op de standaardbehandeling zoals bij vrouwen, ook al waren de resultaten numeriek beter ongeacht leeftijd, tumortype of geslacht. Volledige respons op de aprepitantbehandeling resp. standaardtherapie werd bereikt bij 209/324 (65 %) resp. 161/320 (50 %) bij de vrouwen, en 83/101 (82 %) resp. 68/87 (78 %) van de mannen.

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerd, dubbelblind, met actieve comparator gecontroleerd klinisch onderzoek bij 302 kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar) die matig- of hoog-emetogene chemotherapie kregen, werd de aprepitantbehandeling vergeleken met een controlebehandeling voor de preventie van misselijkheid en braken door chemotherapie (CINV). De werkzaamheid van de aprepitantbehandeling werd beoordeeld in een eenmalige cyclus (cyclus 1). Patiënten kregen de kans om in daaropvolgende cycli open-label aprepitant te krijgen (optionele cycli 2-6); voor deze optionele cycli werd de werkzaamheid echter niet bepaald. Het behandelingschema van aprepitant voor adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar (n=47) bestond uit EMEND capsules 125 mg oraal op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3 in combinatie met ondansetron op dag 1. Het behandelingschema van aprepitant voor kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar (n=105) bestond uit EMEND poeder voor orale suspensie 3,0 mg/kg (tot maximaal 125 mg) oraal op dag 1 en 2,0 mg/kg (tot maximaal 80 mg) oraal op dag 2 en 3 in combinatie met ondansetron op dag 1. De controlebehandeling bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar (n=48) en kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar (n=102) bestond uit placebo voor aprepitant op dag 1, 2 en 3 in combinatie met ondansetron op dag 1. EMEND of placebo en ondansetron werden respectievelijk 1 uur en 30 minuten voorafgaand aan de aanvang van de chemotherapie toegediend. Intraveneus dexamethason was na beoordeling van de arts toegestaan als onderdeel van de anti-emetische behandeling voor pediatrische patiënten in beide leeftijdsgroepen. Voor pediatrische patiënten die aprepitant kregen was een verlaging (50 %) van de dosis dexamethason nodig. Er was geen

dosisverlaging nodig voor pediatrische patiënten die de controlebehandeling kregen. Van de pediatrische patiënten gebruikte 29 % dexamethason in het aprepitantbehandelschema en 28 % in het controleschema, als onderdeel van het behandelingschema in cyclus 1.

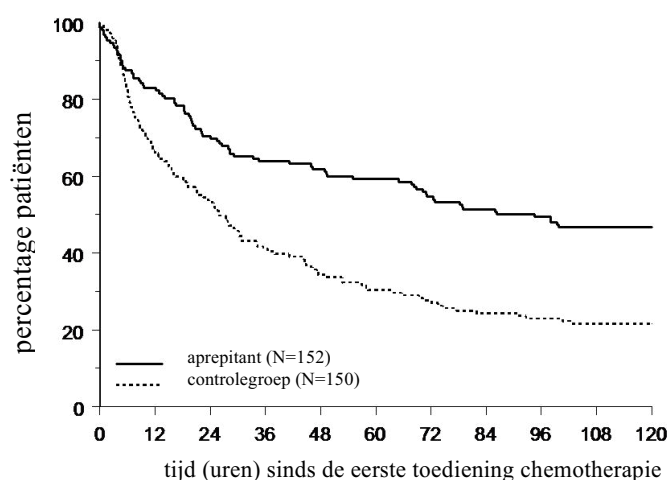
De anti-emetische activiteit van EMEND werd beoordeeld gedurende een periode van 5 dagen (120 uur) na aanvang van de chemotherapie op dag 1. Het primaire eindpunt bestond uit de volledige respons in de vertraagde fase (25 tot 120 uur na aanvang van de chemotherapie) in cyclus 1. Tabel 4 toont een overzicht van de belangrijkste onderzoeksresultaten.

Tabel 4
Aantal (%) pediatrische patiënten met een volledige respons en geen braken per behandelingsgroep en fase – cyclus 1 ('intention to treat'-populatie)

| | Aprepitantbehandeling n/m (%) | Controlebehandeling n/m (%) |
|--|----------------------------------|--------------------------------|
| PRIMAIR EINDPUNT | | |
| Volledige respons* – vertraagde fase | 77/152 (50,7) [†] | 39/150 (26,0) |
| ANDERE VOORAF GESPECIFICEERDE EINDPUNTEN | | |
| Volledige respons* – acute fase | 101/152 (66,4) [‡] | 78/150 (52,0) |
| Volledige respons* – totale fase | 61/152 (40,1) [†] | 30/150 (20,0) |
| Geen braken [§] – totale fase | 71/152 (46,7) [†] | 32/150 (21,3) |
| <p>*Volledige respons = geen braken of braakneiging of kokhalzen en geen gebruik van rescue-medicatie. [†]p < 0,01 wanneer vergeleken met controlebehandeling. [‡]p < 0,05 wanneer vergeleken met controlebehandeling. [§]Geen braken = geen braken of braakneiging of kokhalzen. n/m = aantal patiënten met de gewenste respons/aantal patiënten dat is opgenomen in het tijdpunt. Acute fase: 0 tot 24 uur na aanvang van de chemotherapie. Vertraagde fase: 25 tot 120 uur na aanvang van de chemotherapie. Totale fase: 0 tot 120 uur na aanvang van de chemotherapie.</p> | | |

De geschatte tijd tot het eerste braken na aanvang van de behandeling met chemotherapie was langer met het behandelingschema van aprepitant (geschatte mediane tijd tot het eerste braken was 94,5 uur) vergeleken met de groep van de controlebehandeling (geschatte mediane tijd tot het eerste braken was 26,0 uur), zoals weergegeven in de Kaplan-Meier-curves in Figuur 2.

Figuur 2
Tijd tot de eerste braakepisode vanaf de start van de chemotherapie - pediatrische patiënten in de totale fase-Cyclus 1 ('intention to treat'-populatie)



Een analyse van de werkzaamheid bij subpopulaties in cyclus 1 toonde aan dat, ongeacht leeftijdscategorie, geslacht, gebruik van dexamethason voor anti-emetische profylaxe en emetogeniteit

van de chemotherapie, het behandelingschema van aprepitant een betere controle gaf dan de controlebehandeling met betrekking tot de volledige respons-eindpunten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aprepitant vertoont een niet-lineaire farmacokinetiek. Zowel de klaring als de absolute biologische beschikbaarheid neemt bij toenemende doses af.

Absorptie

De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van aprepitant is 67 % voor de capsule 80 mg en 59 % voor de capsule 125 mg. De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van aprepitant trad na ongeveer 4 uur op (t_{max}). Orale toediening van de capsule met een standaardontbijt van ongeveer 800 kcal leidde tot een verhoging van de AUC van aprepitant van maximaal 40 %. Deze verhoging wordt niet klinisch relevant geacht.

De farmacokinetiek van aprepitant is over het gehele klinische doseringsbereik niet-lineair. Bij gezonde jonge volwassenen was de verhoging van de $AUC_{0-\infty}$ 26 % meer dan dosisproportioneel tussen eenmalige doses 80 mg en 125 mg op de niet-nuchtere maag.

Na orale toediening van een eenmalige dosis EMEND 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3 was de $AUC_{0-24\text{ h}}$ (gemiddelde \pm SD) $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ en $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ op resp. dag 1 en 3. De C_{max} was $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ en $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ op resp. dag 1 en 3.

Distributie

Aprepitant wordt in hoge mate aan eiwitten gebonden, gemiddeld 97 %. Het geometrisch gemiddelde schijnbare verdelingsvolume in de steady state (V_{dss}) is bij mensen ongeveer 66 l.

Biotransformatie

Aprepitant wordt in hoge mate gemetaboliseerd. Bij jonge gezonde volwassenen vertegenwoordigt aprepitant ongeveer 19 % van de radioactiviteit in plasma gedurende 72 uur na een eenmalige intraveneuze dosis van 100 mg [^{14}C]-fosaprepitant, een prodrug van aprepitant, wat wijst op een aanzienlijke concentratie metabolieten in het plasma. In menselijk plasma zijn 12 metabolieten van aprepitant geïdentificeerd. Het metabolisme van aprepitant vindt voornamelijk via oxidatie bij de morfolinerings en de zijketens plaats en de resulterende metabolieten waren slechts zwak actief. Uit onderzoek *in vitro* met menselijke levermicrosomen blijkt dat aprepitant voornamelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, mogelijk met een geringe bijdrage van CYP1A2 en CYP2C19.

Eliminatie

Aprepitant wordt niet onveranderd met de urine uitgescheiden. De metabolieten worden met de urine en via biliaire excretie met de feces uitgescheiden. Na een eenmalige intraveneuze dosis 100 mg [^{14}C]-fosaprepitant, een prodrug van aprepitant, aan gezonde proefpersonen werd 57 % van de radioactiviteit in de urine en 45 % in de feces teruggevonden.

De plasmaklaring van aprepitant is dosisafhankelijk, neemt met toenemende doses af en varieerde in het therapeutische doseringsbereik van ongeveer 60-72 ml/min. De terminale halfwaardetijd was ongeveer 9 tot 13 uur.

Farmacokinetiek in bijzondere populaties

Geslacht: Na orale toediening van een eenmalige dosis aprepitant 125 mg is de C_{max} van aprepitant bij vrouwen 16 % hoger dan bij mannen. De halfwaardetijd van aprepitant is bij vrouwen 25 % lager dan bij mannen en de t_{max} treedt ongeveer tegelijkertijd op. Deze verschillen worden niet klinisch belangrijk geacht. De dosis van EMEND hoeft op basis van geslacht niet te worden aangepast.

Leverfunctiestoornis: Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) heeft geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aprepitant. Bij patiënten met lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Uit de beschikbare gegevens kunnen geen conclusies over de invloed van matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) op de farmacokinetiek van aprepitant worden getrokken. Voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) zijn er geen klinische of farmacokinetische gegevens.

Nierfunctiestoornis: Een eenmalige dosis aprepitant 240 mg werd toegediend aan patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) en aan patiënten met terminaal nierfalen (ESRD) die hemodialyse nodig hadden.

Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis was de $\text{AUC}_{0-\infty}$ van totaal aprepitant (ongebonden en aan eiwit gebonden) 21 % lager en de C_{max} 32 % lager dan bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen was de $\text{AUC}_{0-\infty}$ van totaal aprepitant 42 % lager en de C_{max} 32 % lager. Als gevolg van de bescheiden verlaging van de eiwitbinding van aprepitant bij patiënten met nierlijden werd de AUC van farmacologisch actief ongebonden aprepitant bij patiënten met nierfunctiestoornis niet aanzienlijk veranderd in vergelijking met gezonde proefpersonen. Hemodialyse die 4 of 48 uur na toediening plaatsvond had geen effect van belang op de farmacokinetiek van aprepitant; in het dialysaat werd minder dan 0,2 % van de dosis teruggevonden.

Bij patiënten met nierfunctiestoornis of patiënten met ESRD die hemodialyse ondergaan, hoeft de dosering van EMEND niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten: Als onderdeel van een 3-daags behandelingschema resulteerde dosering van aprepitant capsules (125/80/80 mg) bij adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar) in een $\text{AUC}_{0-24 \text{ u}}$ groter dan $17 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ op dag 1 met concentraties (C_{min}) aan het eind van dag 2 en 3 hoger dan $0,4 \mu\text{g/ml}$ bij een meerderheid van de patiënten. De mediane piekplasmaconcentratie (C_{max}) was ongeveer $1,3 \mu\text{g/ml}$ op dag 1, optredend na ongeveer 4 uur. Als onderdeel van een 3-daags behandelingschema gaf dosering van aprepitant poeder voor orale suspensie (3/2/2 mg/kg) bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar een $\text{AUC}_{0-24 \text{ u}}$ van groter dan $17 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ op dag 1 met concentraties (C_{min}) aan het eind van dag 2 en 3 van hoger dan $0,1 \mu\text{g/ml}$ bij een meerderheid van de patiënten. De mediane piekplasmaconcentratie (C_{max}) was ongeveer $1,2 \mu\text{g/ml}$ op dag 1, optredend tussen 5 en 7 uur.

Een farmacokinetische populatieanalyse van aprepitant bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar) suggereert dat geslacht en ras geen effect van klinisch relevante betekenis op de farmacokinetiek van aprepitant hebben.

Verband tussen concentratie en effect

Door gebruikmaking van een zeer specifieke NK_1 -receptor-tracer blijkt uit positronemissietomografie (PET)-onderzoek bij gezonde jonge mannen dat aprepitant tot in de hersenen doordringt en NK_1 -receptoren op een dosis- en plasmaconcentratieafhankelijke wijze bezet. Bij de plasmaconcentratie aprepitant die bij de 3-daagse behandeling met EMEND bij volwassenen wordt bereikt, wordt naar verwachting meer dan 95 % van de NK_1 -receptoren in de hersenen bezet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Hier zij opgemerkt dat de systemische blootstelling bij knaagdieren ongeveer gelijk was aan of zelfs lager was dan de therapeutische blootstelling bij mensen bij de dosering met 125 mg/80 mg. Hoewel er geen bijwerkingen werden waargenomen in de reproductiestudies met normale blootstellingsniveaus bij mensen, zijn de blootstellingsniveaus bij dieren niet voldoende om een adequate risicobeoordeling voor mensen te maken.

In een juveniel toxiciteitsonderzoek bij ratten die vanaf dag 10 tot dag 63 na de geboorte waren behandeld, leidde aprepitant tot een vroegere vaginale opening bij wijfjes vanaf 250 mg/kg tweemaal daags en tot een vertraagde voorhuidscheiding bij mannetjes, vanaf 10 mg/kg tweemaal daags. Er waren geen marges voor de klinisch relevante blootstelling. Er waren geen behandelingsgerelateerde effecten op de paring, vruchtbaarheid of embryonale/foetale overleving, en geen pathologische veranderingen in de voortplantingsorganen. In een juveniel toxiciteitsonderzoek bij honden die vanaf dag 14 tot dag 42 na de geboorte waren behandeld, werd bij de mannetjes een verminderd testisgewicht en een afgenomen Leydig-celgrootte waargenomen bij 6 mg/kg/dag en werd bij vrouwtjes een verhoogd uterusgewicht, hypertrofie van de uterus en baarmoederhals en oedeem van de vaginale weefsels waargenomen vanaf 4 mg/kg/dag. Er waren geen marges voor de klinisch relevante blootstelling aan aprepitant. Voor behandeling op korte termijn volgens het aanbevolen dosisschema worden deze bevindingen waarschijnlijk als niet klinisch relevant beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylcellulose (E 463)
Natriumlaurylsulfaat
Sucrose
Lactose (watervrij)
Rood ijzeroxide (E 172)
Natriumstearylumaraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende sachet: 2 jaar
Na reconstitutie: de orale suspensie kan maximaal 3 uur worden bewaard bij kamertemperatuur (beneden 30 °C). De suspensie kan ook maximaal 72 uur in de koelkast worden bewaard (bij 2 °C tot 8 °C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachets van PET/aluminium/LLDPE.
Doosje voor eenmalig gebruik
Elk doosje bevat 1 sachet met poeder voor orale suspensie, 1 doseerspuitje voor orale toediening van 1 ml en een van 5 ml (polypropyleen met siliconen o-ring), 1 dop en 1 mengbekertje (polypropyleen).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De inhoud van elke sachet voor eenmalig gebruik moet worden gesuspenderd in 4,6 ml water voor een eindconcentratie van 25 mg per ml.

- Voor meer bijzonderheden over de bereiding en toediening van de suspensie, zie de bijsluiter en de instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voor de bereiding van de orale suspensie.

- Gebruik het doseerspuitje voor orale toediening van 5 ml om 4,6 ml water af te meten, dat wordt toegevoegd aan het mengbekertje.
- Giet de gehele inhoud van het sachet in de 4,6 ml water en meng dit.
- Meet na het mengen met het doseerspuitje voor orale toediening het aanbevolen volume (de dosis) van de suspensie af. Kies het doseerspuitje voor orale toediening op basis van de dosis. Gebruik het doseerspuitje voor orale toediening van 1 ml als de dosis 1 ml of minder is en gebruik het doseerspuitje voor orale toediening van 5 ml als de dosis meer dan 1 ml is. Dien de dosis oraal toe. Als de dosis niet onmiddellijk na het afmeten wordt toegediend, kan het gevulde doseerspuitje voor orale toediening voorafgaand aan het gebruik maximaal 72 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) worden bewaard.
- Voorafgaand aan de toediening kan de orale suspensie maximaal 3 uur bij kamertemperatuur (beneden 30 °C) worden bewaard.
- Voer eventuele resterende suspensie en afvalmateriaal af.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/262/011

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2003
 Datum van laatste verlenging: 22 september 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING – STANDAARDVERPAKKING (KARTON)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EMEND 80 mg harde capsules
aprepitant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 80 mg aprepitant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 harde capsule
Verpakking voor 2-daagse behandeling, bevat: 2 x 80 mg harde capsule
5 x 1 harde capsule

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/262/001 1 harde capsule
EU/1/03/262/002 2 x 1 harde capsule
EU/1/03/262/003 5 x 1 harde capsule

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

emend 80 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
(BEVAT 2 HARDE CAPSULES 80 MG)**

PRIMAIRE VERPAKKING – TRIFOLD- verpakking voor 2-daagse behandeling

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EMEND 80 mg harde capsules
aprepitant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 80 mg aprepitant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose. Lees de bijsluiter voor meer informatie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verpakking voor 2-daagse behandeling, bevat:
2 harde capsules 80 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Zie de bijsluiter voor aanvullende informatie over het innemen van EMEND.

WANNEER en HOE EMEND in te nemen

Uw arts heeft u EMEND, een antibraakmiddel, voorgeschreven om misselijkheid en braken door een chemokuur te helpen voorkomen.

HOE:

Neem EMEND 80 mg harde capsules eenmaal daags op 2 achtereenvolgende dagen in.
EMEND capsules mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Neem niet alle capsules tegelijk uit de strip.

Voor het uitnemen van de capsule, op deze zijde drukken.

Begin van de behandeling

WANNEER:

Neem 's morgens één EMEND capsule 80 mg in. Begin op de dag na de chemokuur.

Dag 1

Dag 2

EMEND 80 mg capsule

Omdat misselijkheid en braken op de dagen na de chemokuur kunnen voorkomen, is het belangrijk dat u EMEND 2 dagen achter elkaar inneemt, zoals door uw arts voorgeschreven.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/262/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERTEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EMEND 80 mg harde capsules
aprepitant

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGMOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – STANDAARDVERPAKKING (KARTON)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EMEND 125 mg harde capsules
aprepitant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 125 mg aprepitant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 harde capsule
5 x 1 harde capsule

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/262/004 1 harde capsule
EU/1/03/262/005 5 x 1 harde capsule

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

emend 125 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERTEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EMEND 125 mg harde capsules
aprepitant

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING – TRIFOLD (KARTON) - verpakking voor 3-daagse behandeling****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EMEND 125 mg harde capsules
EMEND 80 mg harde capsules
aprepitant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 125 mg harde capsule bevat 125 mg aprepitant.
Elke 80 mg harde capsule bevat 80 mg aprepitant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verpakking voor 3-daagse behandeling, bevat:
1 harde capsule 125 mg en
2 harde capsules 80 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/262/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

emend 125 mg / 80 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
(BEVAT 1 HARDE CAPSULE 125 MG EN 2 HARDE CAPSULES 80 MG)**

PRIMAIRE VERPAKKING – TRIFOLD- verpakking voor 3-daagse behandeling

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EMEND 125 mg harde capsules
EMEND 80 mg harde capsules
aprepitant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke 125 mg harde capsule bevat 125 mg aprepitant.
Elke 80 mg harde capsule bevat 80 mg aprepitant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Verpakking voor 3-daagse behandeling, bevat:
1 harde capsule 125 mg en
2 harde capsules 80 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Zie bijsluiter voor aanvullende informatie over het innemen van EMEND

WANNEER en HOE EMEND in te nemen

Uw arts heeft u EMEND, een antibraakmiddel, voorgeschreven om misselijkheid en braken door een chemokuur te helpen voorkomen.

HOE:

Neem EMEND eenmaal daags, 3 dagen achter elkaar in.

EMEND capsules mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Neem niet alle capsules tegelijk uit de strip.

Voor het uitnemen van de capsule, op deze zijde drukken.

Begin van de behandeling

WANNEER:

Neem één EMEND capsule 125 mg 1 uur VOOR de chemokuur in.

Dag 1

EMEND 125 mg capsule

WANNEER

Neem de twee dagen hierna 's morgens één EMEND capsule 80 mg in.

Dag 2

Dag 3

EMEND 80 mg capsule

Omdat misselijkheid en braken op de dagen na de chemokuur kunnen voorkomen, is het belangrijk dat u EMEND 3 dagen achter elkaar inneemt, zoals door uw arts voorgeschreven.

| |
|--|
| 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN |
|--|

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

| |
|--|
| 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG |
|--|

| |
|----------------------------------|
| 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM |
|----------------------------------|

EXP

| |
|---|
| 9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING |
|---|

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

| |
|--|
| 10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING) |
|--|

| |
|--|
| 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN |
|--|

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

| |
|--|
| 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN |
|--|

EU/1/03/262/006

| |
|-------------------------|
| 13. PARTIJNUMMER |
|-------------------------|

Lot

| |
|---|
| 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING |
|---|

| |
|-------------------------------------|
| 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK |
|-------------------------------------|

| |
|----------------------------------|
| 16. INFORMATIE IN BRAILLE |
|----------------------------------|

| |
|---|
| 17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE |
|---|

| |
|---|
| 18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS |
|---|

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING EMEND 125 mg poeder voor orale suspensie****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EMEND 125 mg poeder voor orale suspensie
aprepitant
Voor kinderen van 6 maanden tot 12 jaar

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke sachet bevat 125 mg aprepitant. Na reconstitutie bevat 1 ml orale suspensie 25 mg aprepitant.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose en lactose. Lees de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie.

1 sachet, 2 doseerspuitjes voor orale toediening, 1 dop en 1 mengbekertje.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/03/262/011

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

emend 125 mg poeder

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Sachet voor EMEND 125 mg poeder voor orale suspensie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

EMEND 125 mg poeder voor orale suspensie
aprepitant
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

EMEND 125 mg harde capsules

EMEND 80 mg harde capsules

aprepitant

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u. Als u de ouder van een kind bent dat EMEND krijgt, lees deze informatie dan zorgvuldig door.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of het kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten.
- Krijgt u of het kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u of het kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is EMEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of geven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is EMEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

EMEND bevat de werkzame stof aprepitant en behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘neurokinine 1-receptorantagonisten’ (NK₁-receptorantagonisten) worden genoemd. Er is een specifiek gebied in de hersenen waar misselijkheid en braken geregeld zijn. EMEND werkt door signalen naar dat gebied te blokkeren en remt daardoor misselijkheid en braken. EMEND capsules worden bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen om misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapeutische middelen (gebruikt bij de behandeling van kanker) die sterke en matig-sterke veroorzakers van misselijkheid en braken zijn (zoals cisplatine, cyclofosfamide, doxorubicine of epirubicine) te voorkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of geven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent of het kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Met geneesmiddelen met pimozide (gebruikt voor de behandeling van psychische aandoeningen), terfenadine en astemizol (gebruikt voor hooikoorts en andere allergische aandoeningen), cisapride (gebruikt voor de behandeling van spijsverteringsproblemen). Als u of uw kind deze geneesmiddelen gebruikt moet u dat de arts melden, omdat de behandeling dan moet worden aangepast voordat u of het kind met EMEND begint.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige voordat u EMEND gebruikt of dit geneesmiddel aan het kind geeft.

Vertel het de arts voordat u EMEND gaat gebruiken als u of het kind een leverziekte heeft, want de lever is belangrijk voor de afbraak van dit geneesmiddel in het lichaam. De arts zal de conditie van uw lever of die van het kind daarom mogelijk willen controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef EMEND 80 mg en 125 mg capsules niet aan kinderen tot 12 jaar, omdat de 80 mg en 125 mg capsules bij deze populatie niet onderzocht zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

EMEND kan invloed hebben op andere geneesmiddelen zowel tijdens als na behandeling met EMEND. Er zijn enkele geneesmiddelen die niet samen met EMEND mogen worden gebruikt (zoals pimozide, terfenadine, astemizol en cisapride) of waarvan de dosis moet worden aangepast (zie ook 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').

De werking van EMEND of andere geneesmiddelen kan beïnvloed worden als u of het kind EMEND samen met andere geneesmiddelen gebruikt, waaronder onderstaande middelen. Vertel het de arts of apotheker als u of het kind een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- mogelijk werken anticonceptiemiddelen (zoals de pil, pleisters, implantaten en bepaalde spiraaltjes die hormonen afgeven) niet voldoende als ze samen met EMEND worden gebruikt; tijdens behandeling met EMEND en tot 2 maanden na gebruik van EMEND moet een andere of extra niet-hormonale vorm van anticonceptie worden gebruikt
- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus (geneesmiddelen die de afweer van het lichaam onderdrukken)
- alfentanil, fentanyl (gebruikt tegen pijn)
- kinidine (gebruikt bij de behandeling van onregelmatige hartslag)
- irinotecan, etoposide, vinorelbine, ifosfamide (geneesmiddelen voor de behandeling van kanker)
- geneesmiddelen met ergotalkaloïdderivaten zoals ergotamine en di-ergotamine (gebruikt bij de behandeling van migraine)
- warfarine, acenocoumarol (bloedverdunners; bloedonderzoek kan nodig zijn)
- rifampicine, claritromycine, telitromycine (antibiotica, gebruikt bij de behandeling van infecties)
- fenytoïne (gebruikt bij de behandeling van toevallen)
- carbamazepine (gebruikt bij de behandeling van depressie en epilepsie)
- midazolam, triazolam, fenobarbital (geneesmiddelen om rustiger te worden of in slaap te komen)
- sint-janskruid (kruidenmiddel, gebruikt bij de behandeling van depressie)
- proteaseremmers (gebruikt bij de behandeling van hiv-infecties)
- ketoconazol (met uitzondering van shampoo) (gebruikt bij de behandeling van Cushing-syndroom – wanneer het lichaam overmatig cortisol aanmaakt)
- itraconazol, voriconazol en posaconazol (geneesmiddelen tegen schimmels)
- nefazodon (gebruikt bij de behandeling van depressie)
- corticosteroiden (zoals dexamethason en methylprednisolon)
- geneesmiddelen tegen angstaanvallen (zoals alprazolam)
- tolbutamide (gebruikt bij de behandeling van diabetes).

Gebruikt u of het kind naast EMEND nog andere geneesmiddelen, heeft u of het kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of het kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij hier een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Bent u of is het kind zwanger, denkt u of het kind zwanger te zijn, wilt u of het kind zwanger worden of geeft u of het kind borstvoeding? Neem dan contact op met de arts of apotheker voordat u EMEND gebruikt.

Voor informatie over anticonceptie, zie ‘Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?’.

Het niet bekend of EMEND bij mensen in de moedermelk terechtkomt, daarom wordt het geven van borstvoeding tijdens behandeling met dit geneesmiddel niet aanbevolen. Als u of het kind borstvoeding geeft of van plan bent/is borstvoeding te geven, is het belangrijk dat u dat de arts vertelt voordat u of het kind dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er moet rekening mee gehouden worden dat sommige mensen zich duizelig en slaperig kunnen voelen na het gebruik van EMEND. Als u of het kind zich duizelig of slaperig voelt na het gebruik van dit geneesmiddel, dan moet u of het kind geen auto of fiets besturen of geen machines of gereedschappen gebruiken (zie Mogelijke bijwerkingen).

EMEND bevat sucrose

EMEND capsules bevatten sucrose. Als de arts u of het kind heeft verteld dat u of het kind bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met de arts voordat u of het kind dit geneesmiddel gebruikt.

EMEND bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel of geef het kind dit geneesmiddel altijd precies zoals de arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige. Neem EMEND altijd samen met andere geneesmiddelen tegen misselijkheid en braken in. De arts zal u of het kind, na de behandeling met EMEND, adviseren om andere geneesmiddelen, waaronder een corticosteroïd (zoals dexamethason) en een ‘5HT₃-antagonist’ (zoals ondansetron) ter voorkoming van misselijkheid en braken te blijven gebruiken. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.

De aanbevolen orale dosering van EMEND is:

Dag 1:

- één capsule 125 mg, één uur voor u/het kind met de chemokuur begint

en

Dag 2 en 3:

- één capsule 80 mg per dag
- Als er geen chemokuur wordt gegeven, neem/geef EMEND dan 's ochtends.
- Als er een chemokuur wordt gegeven, neem/geef EMEND dan 1 uur vóór de start van de chemokuur.

EMEND kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Slik de capsule in zijn geheel door met wat vloeistof.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Gebruik niet meer capsules dan de arts aangeeft. Als u of het kind te veel capsules heeft ingenomen, neem dan direct contact op met de arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u of het kind een dosis heeft overgeslagen, vraag de arts dan om advies.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van EMEND en ga direct naar een arts als u of het kind een van de volgende bijwerkingen opmerkt, want deze kunnen ernstig zijn en u of het kind heeft mogelijk dringend een medische behandeling nodig:

- Netelroos, uitslag, jeuk, moeite met ademen of slikken (frequentie niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald); dit zijn tekenen van een allergische reactie.

Andere bijwerkingen die gemeld zijn, staan hieronder vermeld.

Vaak voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- verstopping, spijsverteringsstoornis
- hoofdpijn
- vermoeidheid
- verlies van eetlust
- de hik
- verhoogd aantal leverenzymen in het bloed.

Soms voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- duizeligheid, slaperigheid
- acne, uitslag
- angst
- boeren, misselijkheid, braken, zuurbranden, maagpijn, droge mond, winden laten
- toegenomen pijn of brandend gevoel bij het plassen
- zwakte, je minder goed voelen
- opvliegers/rood worden van het gezicht/de huid
- snelle of onregelmatige hartslag
- koorts met grotere kans op infectie, minder rode bloedcellen.

Zelden voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- moeite met denken, gebrek aan energie, abnormale smaak
- gevoeligheid van de huid voor zonlicht, buitensporig zweten, olieachtige huid, zweertjes op de huid, jeukende uitslag, Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse (zeldzame ernstige overgevoeligheidsreactie van de huid)
- euforie (gevoel van buitengewoon geluk), desoriëntatie
- bacteriële infectie, schimmelinfectie
- ernstige verstopping, maagzweer, ontsteking van de dunne en dikke darm, zweertjes in de mond, opgeblazen gevoel
- vaak moeten plassen, meer plassen dan normaal, suiker of bloed in de urine
- pijn op de borst, zwelling, veranderde manier van lopen
- hoest, slijm achter in de keel, irritatie van de keel, niezen, keelpijn
- afscheiding uit de ogen en jeuk
- oorsuizen

- spierkramp, spierzwakte
- buitensporige dorst
- langzame hartslag, aandoening van hart en bloedvaten
- minder witte bloedcellen, lage concentratie natrium in het bloed, gewichtsverlies.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of het kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Haal de capsule pas uit de blister als u deze gaat innemen.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aprepitant. Elke harde capsule 125 mg bevat 125 mg aprepitant. Elke harde capsule 80 mg bevat 80 mg aprepitant.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, microkristallijne cellulose (E 460), hydroxypropylcellulose (E 463), natriumlaurylsulfaat, gelatine, titaandioxide (E 171), schellak, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E 172). De harde capsule 125 mg bevat ook rood ijzeroxide (E 172) en geel ijzeroxide (E 172).

Hoe ziet EMEND eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De harde capsule 125 mg is ondoorschijnend, wit/roze met '462' en '125 mg' radiaal opgedrukt met zwarte inkt.

De harde capsule 80 mg is ondoorschijnend, wit met '461' en '80 mg' radiaal opgedrukt met zwarte inkt.

EMEND 125 mg en 80 mg harde capsules worden in de volgende verpakkingsgrootten geleverd:

- Aluminium blisterverpakking met één capsule 80 mg
- Verpakking voor twee dagen met twee capsules 80 mg
- 5 aluminium blisterverpakkingen met elk één capsule 80 mg
- Aluminium blisterverpakking met één capsule 125 mg
- 5 aluminium blisterverpakkingen met elk één capsule 125 mg
- Verpakking voor drie dagen met één capsule 125 mg en twee capsules 80 mg.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 9999000(+31235153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker

EMEND 125 mg poeder voor orale suspensie aprepitant

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u. Deze bijsluiter is geschreven voor de ouder of verzorger die dit geneesmiddel aan het kind zal geven – lees deze informatie zorgvuldig door.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan het kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten.
- Krijgt het kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt het kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is EMEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet geven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe geeft u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is EMEND en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

EMEND bevat de werkzame stof ‘aprepitant’. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die ‘neurokinine 1-receptorantagonisten’ (NK₁-receptorantagonisten) worden genoemd.

Er is een specifiek gebied in de hersenen waar misselijkheid en braken geregeld zijn. EMEND werkt door signalen naar dat gebied te blokkeren en remt daardoor misselijkheid en braken.

Het poeder voor orale suspensie wordt gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar **in combinatie met andere geneesmiddelen** om misselijkheid en braken te voorkomen als gevolg van chemotherapeutische middelen (gebruikt bij de behandeling van kanker) die sterke en matig-sterke veroorzakers van misselijkheid en braken zijn (zoals cisplatine, cyclofosfamide, doxorubicine of epirubicine).

2. Wanneer mag u dit middel niet geven of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet geven?

- Het kind is allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Het kind gebruikt geneesmiddelen die ‘pimozide’ bevatten (voor de behandeling van psychische aandoeningen).
- Het kind gebruikt ‘terfenadine’ of ‘astemizol’ (voor hooikoorts en andere allergische aandoeningen).
- Het kind gebruikt ‘cisapride’ (voor de behandeling van spijsverteringsproblemen).

Geef dit geneesmiddel niet als een of meer van de bovenstaande punten op het kind van toepassing zijn, en breng de arts van het kind op de hoogte als het kind een van de bovenstaande geneesmiddelen gebruikt. Dit is omdat de behandeling van het kind zal moeten worden veranderd voordat er wordt begonnen met dit geneesmiddel. Als u twijfelt, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel geeft.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige voordat u het kind dit geneesmiddel geeft.

Leverproblemen

Vertel het de arts, voordat de behandeling met EMEND begint, als het kind leverproblemen heeft. Dit is omdat de lever belangrijk is voor de afbraak van het geneesmiddel in het lichaam. De arts zal tijdens de behandeling de conditie van de lever van het kind mogelijk willen controleren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef EMEND poeder voor orale suspensie niet aan kinderen jonger dan 6 maanden of kinderen die minder dan 6 kg wegen, of voor jongeren tussen de 12 en 18 jaar omdat het poeder voor orale suspensie bij deze populatie nog niet is onderzocht.

Gebruikt het kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt het kind nog andere geneesmiddelen, heeft het dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat het kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts, apotheker of verpleegkundige. Dit is omdat EMEND, tijdens en na de behandeling met EMEND, invloed kan hebben op de werking van andere geneesmiddelen. Ook kunnen sommige andere geneesmiddelen de manier waarop dit geneesmiddel werkt beïnvloeden.

U mag EMEND niet geven en u moet het de arts of apotheker vertellen als het kind een van de volgende geneesmiddelen gebruikt (zie ook 'Wanneer mag u dit middel niet geven?'). Dit is omdat de behandeling van het kind zal moeten worden veranderd voordat er wordt begonnen met EMEND:

- pimozone – voor de behandeling van psychische aandoeningen
- terfenadine en astemizol – voor de behandeling van hooikoorts en andere allergische aandoeningen
- cisapride – voor de behandeling van spijsverteringsproblemen.

U mag dit geneesmiddel niet geven en u moet het de arts of apotheker vertellen als een van het bovenstaande op het kind van toepassing is.

Vertel het de arts, apotheker of verpleegkundige als het kind een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen die het afweersysteem beïnvloeden – zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus
- alfentanil, fentanyl – voor de behandeling van pijn
- kinidine – voor de behandeling van een onregelmatige hartslag
- geneesmiddelen voor de behandeling van kanker – zoals irinotecan, etoposide, vinorelbine, ifosfamide
- geneesmiddelen met 'ergotalkaloïdderivaten' – zoals ergotamine en di-ergotamine – gebruikt bij de behandeling van migraine
- geneesmiddelen die het bloed verdunnen – zoals warfarine en acenocoumarol. Het kan zijn dat uw kind tijdens de behandeling met EMEND bloedonderzoek krijgt
- antibiotica voor de behandeling van infecties – zoals rifampicine, claritromycine, telitromycine
- fenytoïne – voor de behandeling van stuipen (convulsies)
- carbamazepine – voor de behandeling van depressie en epilepsie
- midazolam, triazolam, fenobarbital – geneesmiddelen om rustiger te worden of in slaap te komen
- sint-janskruid – een kruidenmiddel voor de behandeling van depressie
- proteaseremmers – voor de behandeling van hiv-infecties
- ketoconazol (met uitzondering van shampoo) (gebruikt voor de behandeling van Cushing-syndroom – wanneer het lichaam overmatig cortisol aanmaakt)
- geneesmiddelen tegen schimmels zoals itraconazol, voriconazol, posaconazol
- nefazodon – voor de behandeling van depressie
- corticosteroïden – zoals dexamethason en methylprednisolon
- geneesmiddelen tegen angst zoals alprazolam
- tolbutamide – voor de behandeling van diabetes
- anticonceptiemiddelen zoals de pil, pleisters, implantaten en bepaalde spiraaltjes die hormonen afgeven. Deze werken mogelijk minder goed als ze samen met dit geneesmiddel worden gebruikt. Het kan zijn dat tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en tot 2 maanden na

afloop van de behandeling een andere of een extra niet-hormonale anticonceptiemethode moet worden gebruikt.

Als een van het bovenstaande op het kind van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel geeft.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel mag niet tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding worden gebruikt, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Voor informatie over zwangerschap, borstvoeding en anticonceptie moet u contact opnemen met de arts voor advies.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er moet rekening mee gehouden worden dat sommige mensen zich duizelig en slaperig kunnen voelen na het gebruik van EMEND. Als het kind zich duizelig of slaperig voelt, mag hij/zij niet fietsen of gereedschappen of machines gebruiken.

EMEND bevat sucrose en lactose

Het poeder voor orale suspensie bevat sucrose en lactose. Als een arts u heeft verteld dat het kind bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met de arts voordat u het kind dit geneesmiddel geeft.

EMEND bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe geeft u dit middel?

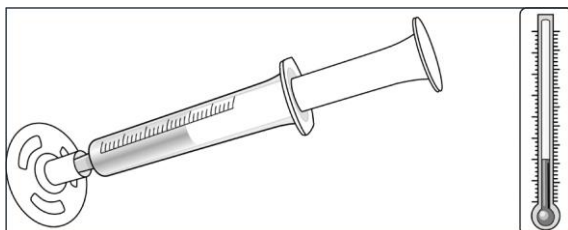
Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg: Zie de instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voor de bereiding van de orale suspensie aan het eind van deze bijsluiter. Hier wordt uitgelegd hoe u een dosis EMEND poeder voor orale suspensie moet bereiden.

Ouders en zorgverleners: Geef het kind dit geneesmiddel altijd precies zoals de arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van het kind.

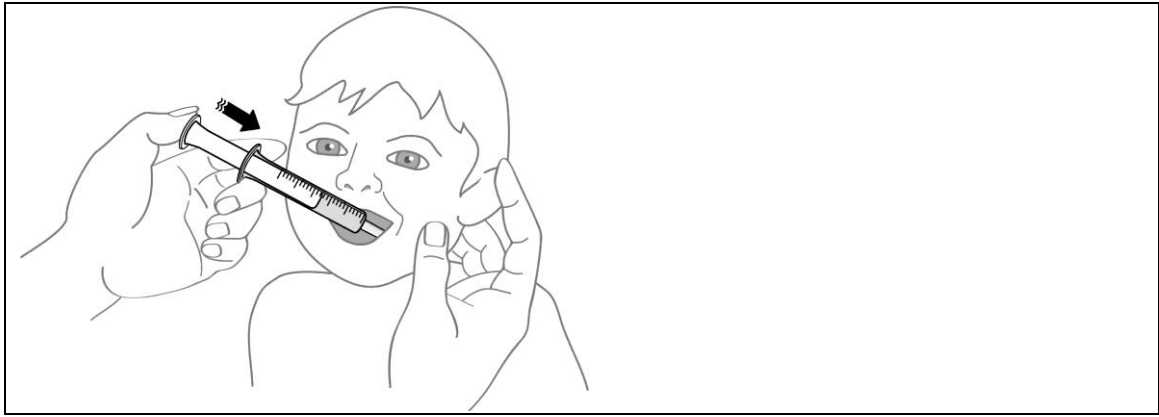
Het is erg belangrijk dat dit geneesmiddel precies wordt gegeven zoals hieronder wordt uitgelegd.

Voor elke dosis EMEND zult u een voorgevuld doseerspuitje krijgen dat de voorgeschreven dosis voor het kind bevat.

Bewaar het doseerspuitje voor orale toediening in de koelkast (tussen 2 °C en 8 °C) totdat u het geneesmiddel aan het kind gaat geven.



Gebruik dit geneesmiddel binnen 2 dagen nadat u het geneesmiddel van uw arts heeft gekregen. Voorafgaand aan de toediening kan het geneesmiddel maximaal 3 uur bij kamertemperatuur (beneden 30 °C) worden bewaard.



De kleur van het geneesmiddel in het doseerspuitje voor orale toediening kan verschillende tinten roze zijn (van lichtroze tot donkerroze). Dit is normaal en het geneesmiddel kan gewoon gebruikt worden.

- Haal de dop van het doseerspuitje voor orale toediening.
- Breng de punt van het doseerspuitje voor orale toediening in de mond van het kind en richt de punt op zijn/haar linker- of rechterwang.
- Duw langzaam de zuiger helemaal naar beneden om al het geneesmiddel uit het doseerspuitje voor orale toediening te geven.

Als het kind niet de hele dosis kan innemen, neem dan contact op met de arts van het kind.

Spoel het overgebleven geneesmiddel niet door de gootsteen of de WC en gooi het niet in de vuilnisbak nadat u klaar bent. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

Hoeveel moet u geven?

- De arts zal op basis van het gewicht van het kind de juiste dosis poeder voor orale suspensie uitrekenen.
- U mag de dosis niet veranderen en u mag de behandeling niet stopzetten zonder eerst te overleggen met de arts, apotheker of verpleegkundige.

Wanneer moet u het middel geven?

Dag 1:

- Geef dit geneesmiddel 1 uur vóór de start van de chemokuur.

Dag 2 en dag 3:

- Als het kind geen chemokuur krijgt – geef dit geneesmiddel dan in de ochtend.
- Als het kind een chemokuur krijgt – geef dit geneesmiddel 1 uur vóór de start van de chemokuur.

EMEND kan met of zonder voedsel worden gegeven.

Geef dit geneesmiddel altijd samen met andere geneesmiddelen, ter voorkoming van misselijkheid en braken. Na de behandeling met EMEND kan de arts het kind vragen om andere geneesmiddelen ter voorkoming van misselijkheid en braken te blijven gebruiken, zoals:

- een corticosteroïd – zoals dexamethason en
- een '5HT₃-antagonist' – zoals ondansetron.

Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel gegeven?

Geef het kind niet meer van dit geneesmiddel dan de arts aanbeveelt. Als u het kind te veel heeft gegeven, neem dan direct contact op met de arts.

Bent u vergeten dit middel te geven?

Als het kind een dosis van dit geneesmiddel heeft overgeslagen, vertel dit dan aan de arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Stop met het geven van dit geneesmiddel en raadpleeg onmiddellijk een arts als u of het kind een van de volgende ernstige bijwerkingen opmerkt – het kind kan dringend medische behandeling nodig hebben:

- allergische reactie – de tekenen zijn onder meer netelroos, uitslag, jeuk, moeite met ademen of slikken (het is niet bekend hoe vaak dit voorkomt).

Stop met het geven van dit geneesmiddel en raadpleeg onmiddellijk een arts als u een van de bovengenoemde ernstige bijwerkingen bemerkt.

Andere bijwerkingen

Neem contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige als u of het kind een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- verstopping of spijsverteringsstoornis
- hoofdpijn
- vermoeidheid
- verlies van eetlust
- hik
- verhoogd aantal leverenzymen in het bloed (aangetoond via een onderzoek).

Soms: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- duizeligheid, slaperigheid
- acne, uitslag
- zich angstig voelen
- boeren, misselijkheid, braken, zuurbranden, maagpijn, droge mond, winden laten
- pijn of brandend gevoel bij het plassen
- zwakte, je minder goed voelen
- opvliegers/rood worden van het gezicht/de huid
- snelle of onregelmatige hartslag
- koorts met grotere kans op infectie, laag aantal rode bloedcellen (aangetoond bij onderzoek).

Zelden: kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- moeite met denken, gebrek aan energie, abnormale smaak
- gevoeligheid van de huid voor zonlicht, buitensporig zweten, olieachtige huid, zweertjes op de huid, jeukende uitslag, Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse (zeldzame ernstige overgevoeligheidsreactie van de huid)
- euforie (gevoel van buitengewoon geluk), desoriëntatie
- bacteriële infectie, schimmelinfectie
- ernstige verstopping, maagzweer, ontsteking van de dunne en dikke darm, zweertjes in de mond, opgeblazen gevoel
- vaak moeten plassen, meer plassen dan normaal, suiker of bloed in de urine
- pijn op de borst, zwelling, veranderde manier van lopen
- hoest, slijm achter in de keel, irritatie van de keel, niezen, keelpijn
- afscheiding uit de ogen en jeuk

- oorsuizen
- spierkrampen, spierzwakte
- veel dorst hebben
- langzame hartslag, aandoening van hart en bloedvaten
- lager aantal witte bloedcellen, lage concentratie natrium in het bloed, gewichtsverlies.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt het kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Vóór het oplossen:

EMEND wordt over het algemeen bewaard door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De bewaarcondities, mocht u deze nodig hebben, zijn als volgt:

Geef dit geneesmiddel niet aan het kind na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het sachet (zakje) na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Na het oplossen:

voorafgaand aan de toediening kan de orale suspensie maximaal 3 uur worden bewaard bij kamertemperatuur (beneden 30 °C). De suspensie kan ook maximaal 72 uur in de koelkast worden bewaard (bij 2 °C tot 8 °C).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aprepitant. Elke sachet bevat 125 mg aprepitant. Na bereiding bevat 1 ml orale suspensie 25 mg aprepitant.
- De andere stoffen in dit middel zijn hydroxypropylcellulose (E 463), natriumlaurylsulfaat, sucrose en lactose (zie rubriek 2 onder 'EMEND bevat sucrose en lactose'), rood ijzeroxide (E 172) en natriumstearylfumaraat.

Hoe ziet EMEND eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het poeder voor orale suspensie is een roze tot lichtroze poeder in een sachet voor eenmalig gebruik.

Doosje voor eenmalig gebruik.

Verpakkingsgrootte van 1 doosje bevat 1 sachet, 1 doseerspuitje voor orale toediening van 1 ml en een van 5 ml (polypropyleen met siliconen o-ring), 1 dop en 1 mengbekertje (polypropyleen).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel.: 0800 9999000 (+31235153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

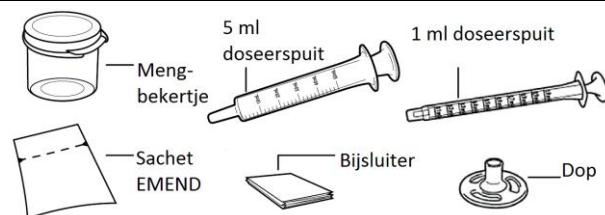

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

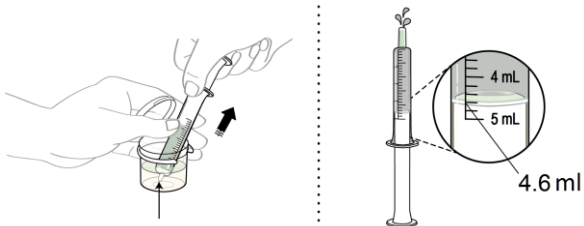


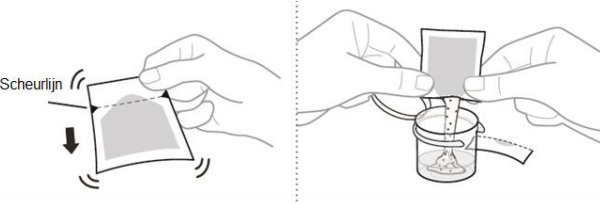
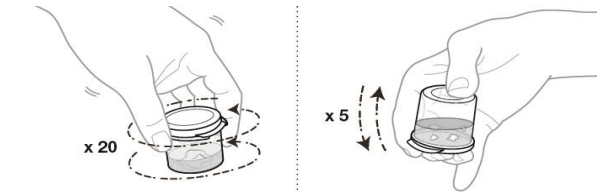
Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

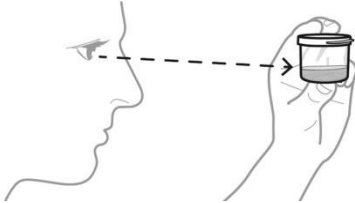
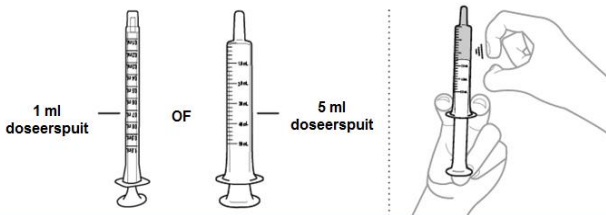
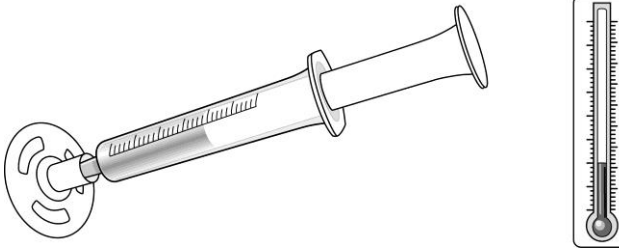
Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is uitsluitend bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voor de bereiding van de orale suspensie

| | |
|--|--|
| <p>Iedere verpakking van EMEND bevat een sachet met het poeder voor de orale suspensie, een doseerspuitje voor orale toediening van 1 ml en een van 5 ml, 1 dop en een mengbekertje.</p> |  |
| <p>1. Vul het mengbekertje met drinkwater dat op kamertemperatuur is.</p> |  |

| | |
|--|--|
| <p>2. Vul het doseerspuitje voor orale toediening van 5 ml met 4,6 ml water uit het mengbekertje. Zorg dat er geen lucht aanwezig is in het doseerspuitje voor orale toediening (als er lucht in zit, verwijder deze dan).</p> |  |
| <p>3. Gooi al het ongebruikte water dat in het mengbekertje is overgebleven weg.</p> |  |
| <p>4. Voeg de 4,6 ml water uit het doseerspuitje voor orale toediening weer toe aan het mengbekertje.</p> |  |
| <p>5. Elke sachet EMEND voor orale suspensie bevat 125 mg aprepitant dat gesuspendeerd moet worden in 4,6 ml water om een eindconcentratie te verkrijgen van 25 mg/ml.</p> <p>Houd het sachet EMEND voor orale suspensie rechtop en schud vervolgens al het poeder naar de bodem voordat u het sachet opent.</p> <p>6. Giet al het poeder uit het sachet in het mengbekertje dat 4,6 ml water bevat en klik het dekseltje dicht.</p> |  |
| <p>7. Meng de EMEND suspensie door het mengbekertje voorzichtig 20 keer rond te draaien; keer daarna het mengbekertje 5 keer voorzichtig om.</p> <p>Voorkom dat het mengsel gaat schuimen – het mengbekertje niet schudden. Het mengsel zal er troebel roze tot lichtroze uit zien.</p> |  |

| | | | |
|--|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <p>8. Controleer het EMEND mengsel op klontjes of schuimvorming:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als er klontjes zijn, herhaal stap 7 dan totdat er geen klontjes meer zijn. - Als er schuimvorming is, wacht dan tot het schuim is verdwenen voordat u doorgaat naar stap 9. |  | | |
| <p>9. Vul het doseerspuitje voor orale toediening met de voorgeschreven dosis uit het mengbekertje volgens de onderstaande tabel.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Kies het doseerspuitje op basis van de dosis: <ul style="list-style-type: none"> – Gebruik het doseerspuitje voor orale toediening van 1 ml als de dosis 1 ml of minder is. – Gebruik het doseerspuitje voor orale toediening van 5 ml als de dosis groter is dan 1 ml. – Het is normaal dat er geneesmiddel overblijft in het mengbekertje. <p>Zorg dat er geen lucht aanwezig is in het doseerspuitje voor orale toediening (als er lucht in zit, verwijder deze dan).</p> <p>Wees er zeker van dat het doseerspuitje voor orale toediening de voorgeschreven dosis bevat.</p> |  | | |
| | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
| EMEND orale suspensie 25 mg/ml | 3 mg/kg oraal Maximale dosis 125 mg | 2 mg/kg oraal Maximale dosis 80 mg | 2 mg/kg oraal Maximale dosis 80 mg |
| <p>10. Plaats de dop op het doseerspuitje voor orale toediening tot u een klik hoort.</p> <p>11. Als de dosis niet meteen na het afmeten toegediend wordt bewaar het (de) gevulde doseerspuitje(s) voor orale toediening dan voorafgaand aan gebruik maximaal 72 uur in de koelkast tussen 2 °C en 8 °C. Als de dosis/doses wordt/worden uitgegeven aan de zorgverleners geef hen dan de instructies om het (de) doseerspuitje(s) voor orale toediening in de koelkast te bewaren totdat ze klaar zijn om de dosis toe te dienen.</p> <p>12. Voorafgaand aan de toediening kan de orale suspensie maximaal 3 uur bij kamertemperatuur (beneden 30 °C) bewaard worden.</p> |  | | |

| | |
|---|--|
| Voer eventuele resterende suspensie en afvalmateriaal af. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. | |
|---|--|