

1. IME ZDRAVILA

EMEND 125 mg trde kapsule

EMEND 80 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 125 mg kapsula vsebuje 125 mg aprepitanta. Ena 80 mg kapsula vsebuje 80 mg aprepitanta.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 125 mg saharoze (v 125 mg kapsuli).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuja 80 mg saharoze (v 80 mg kapsuli).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

125 mg kapsule so neprozorne; telo je bele barve, pokrovček je rožnate barve; na telesu kapsule sta radialno s črnim črnilom natisnjeni oznaki "462" in "125 mg". 80 mg kapsule so neprozorne; telo je bele barve, pokrovček je bele barve; na telesu kapsule sta radialno s črnim črnilom natisnjeni oznaki "461" in "80 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje akutne in zapoznele navzee in bruhanja, povezanih z zelo emetogeno kemoterapijo raka s cisplatinom pri odraslih.

Preprečevanje navzee in bruhanja, povezanih z zmerno emetogeno kemoterapijo raka pri odraslih.

Zdravilo EMEND 125 mg/80 mg se daje v sklopu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

EMEND se daje 3 dni po shemi zdravljenja, ki vključuje kortikosteroid in antagonist 5-HT₃.

Priporočeno odmerjanje zdravila EMEND je 125 mg peroralno enkrat dnevno eno uro pred pričetkom kemoterapije prvi dan ter 80 mg peroralno enkrat na dan drugi in tretji dan. Fosaprepitant 115 mg, liofilizirano predzdravilo aprepitanta v obliki 15-minutne infuzije, lahko prvi dan, 30 minut pred kemoterapijo za preprečevanje s kemoterapijo povzročene navzee in bruhanja (CINV - *chemotherapy induced nausea and vomiting*) nadomesti uporabo zdravila EMEND (125 mg). Prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za fosaprepitant 115 mg.

V kliničnih študijah z zdravilom EMEND so za preprečevanje navzee in bruhanja pri emetogeni kemoterapiji raka bolnike zdravili po naslednjih shemah:

Zelo emetogena kemoterapija

	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan
EMEND	125 mg peroralno	80 mg peroralno	80 mg peroralno	brez
deksametazon	12 mg peroralno	8 mg peroralno	8 mg peroralno	8 mg peroralno
ondansetron	32 mg intravensko	brez	brez	brez

Zdravilo EMEND so bolniki prejeli peroralno, in sicer 1. dan zdravljenja 1 uro pred kemoterapijo, 2. in 3. dan pa zjutraj.

Deksametazon so bolniki 1. dan dobili 30 minut pred kemoterapijo, od 2. do 4. dne pa zjutraj.

Odmerek deksametazona je bil določen z upoštevanjem medsebojnega delovanja zdravilnih učinkovin.

Ondansetron so bolniki dobili intravensko, in sicer samo prvi dan 30 minut pred kemoterapijo.

Zmerno emetogena kemoterapija

	1. dan	2. dan	3. dan
EMEND	125 mg peroralno	80 mg peroralno	80 mg peroralno
Deksametazon	12 mg peroralno	brez	brez
Ondansetron	2 x 8 mg peroralno	brez	brez

Zdravilo EMEND so bolniki prejeli peroralno, in sicer 1. dan zdravljenja 1 uro pred kemoterapijo, 2. in 3. dan pa zjutraj.

Deksametazon so bolniki 1. dan dobili 30 minut pred kemoterapijo. Odmerek deksametazona je bil določen z upoštevanjem medsebojnega delovanja zdravilnih učinkovin.

Eno 8 mg kapsulo ondansetrona so bolniki prejeli 30 do 60 minut pred kemoterapijo, še eno 8 mg kapsulo pa 8 ur po prvem odmerku 1. dan.

Podatkov o učinkovitosti pri kombiniranju z drugimi kortikosteroidi in antagonisti 5-HT₃ ni dovolj. Za dodatne podatke o sočasnem jemanju skupaj s kortikosteroidi glejte poglavje 4.5. Glejte tudi Povzetek glavnih značilnosti zdravila za antiemetike, ki jih jemljete sočasno.

Posebne populacije

Starostniki (≥65 let)

Pri starostnikih odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Spol

Odmerka ni treba prilagoditi glede na spol bolnika (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo na hemodializi, odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Za bolnike z zmerno okvaro jeter je število podatkov omejeno, za bolnike s hudo okvaro jeter pa podatkov ni. Aprepitant je treba pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila EMEND pri otrocih in mladostnikih pod 18 let nista bili raziskani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo.

Zdravilo EMEND se lahko jemlje s hrano ali brez.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasno uporaba s pimozidom, terfenadinom, z astemizolom ali s cisapridom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter

Število podatkov o uporabi pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je omejeno. Podatkov o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni. Pri teh bolnikih je treba zdravilo EMEND uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Interakcije s CYP3A4

Zdravilo EMEND je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno jemljejo peroralne zdravilne učinkovine, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 in z ozkim terapevtskim območjem, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin (glejte poglavje 4.5). Poleg tega je posebna previdnost potrebna pri sočasni uporabi irinotekana, saj lahko kombinacija poveča toksični učinek.

Pri sočasni uporabi zdravila EMEND z alkaloidi rženega rožička (ergot alkaloidi), ki so substrat za CYP3A4, se lahko zvišajo plazemske koncentracije teh zdravilnih učinkovin. Zato zaradi možnega tveganja za pojav z ergot alkaloidi povezanih toksičnih učinkov svetujemo previdnost.

Sočasnemu jemanju zdravila EMEND in zdravilnih učinkovin, ki močno inducirajo aktivnost CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital), se je treba izogibati, ker kombinacija povzroči zmanjšanje plazemskih koncentracij aprepitanta (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba zdravila EMEND in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ni priporočljiva.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravila EMEND in zdravilnih učinkovin, ki zavirajo aktivnost CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon in zaviralci proteaz), ker se zaradi kombinacije pričakuje zvišanje plazemskih koncentracij aprepitanta (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z varfarinom (substratom CYP2C9)

Sočasna uporaba zdravila EMEND z varfarinom zmanjša protrombinski čas, izražen kot INR (internacionalno normalizirano razmerje). Pri bolnikih na kroničnem zdravljenju z varfarinom, je treba INR skrbno spremljati med zdravljenjem z zdravilom EMEND in še 14 dni po vsakem 3-dnevnem ciklusu zdravljenja z zdravilom EMEND (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s hormonskimi kontraceptivi

Med jemanjem zdravila EMEND in še 28 dni po koncu jemanja se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND in 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila EMEND je treba uporabljati alternativno ali dodatno kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Zdravilo EMEND vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aprepitant (125 mg/80 mg) je substrat, zmerni zaviralec in induktor CYP3A4. Aprepitant je tudi induktor CYP2C9. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND je CYP3A4 inhibiran. Po koncu zdravljenja EMEND povzroči prehodno blago indukcijo CYP2C9, CYP3A4 in glukuronidacije. Kaže, da aprepitant ne vstopa v interakcije z digoksinom, kar nakazuje, da nima interakcij s P-glikoproteinskim prenašalcem.

Učinek aprepitanta na farmakokinetiko drugih zdravilnih učinkovin

Inhibicija CYP3A4

Kot zmerni zaviralec CYP3A4 lahko aprepitant (125 mg/80 mg) zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP3A4. Celokupna izpostavitve

peroralno vzetim substratom za CYP3A4 se lahko poveča do približno 3-krat med 3-dnevnim zdravljenjem z zdravilom EMEND. Pričakuje se manjši vpliv aprepitanta na plazemske koncentracije intravensko uporabljenih substratov za CYP3A4. Zdravila EMEND se ne sme uporabljati skupaj s pimozidom, terfenadinom, z astemizolom ali s cisapridom (glejte poglavje 4.3). Aprepitant zavira CYP3A4, zaradi česar bi se lahko zvišale plazemske koncentracije teh zdravilnih učinkovin, kar bi lahko povzročilo resne ali življenjsko nevarne reakcije. Pri sočasnem dajanju zdravila EMEND in peroralnih zdravilnih učinkovin, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 in z ozkim terapevtskim območjem, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin, svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Kortikosteroidi

Deksametazon: Pri sočasnem jemanju z zdravilom EMEND (režim 125 mg/80 mg) je treba običajni peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Odmerek deksametazona je bil v kliničnih študijah navzee in bruhanja zaradi kemoterapije določen z upoštevanjem medsebojnega delovanja zdravilnih učinkovin (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi po shemi EMEND 125 mg skupaj z deksametazonom 20 mg *per os* prvi dan ter EMEND 80 mg/dan skupaj z deksametazonom 8 mg *per os* od drugega do petega dne, je EMEND 1. in 5. dan zdravljenja za 2,2-krat zvišal AUC deksametazona, ki je substrat CYP3A4.

Metilprednizolon: Pri sočasni uporabi z zdravilom EMEND (režim 125 mg/80 mg) je treba običajni intravenski odmerek metilprednizolona zmanjšati za približno 25 %, običajni peroralni odmerek metilprednizolona pa za približno 50 %. Pri uporabi po shemi EMEND 125 mg prvi dan in 80 mg/dan drugi in tretji dan skupaj z metilprednizolonom i.v. 125 mg prvi dan in 40 mg *per os* drugi in tretji dan je EMEND povečal AUC metilprednizolona, ki je substrat CYP3A4, in sicer za 1,3-krat prvi dan ter za 2,5-krat tretji dan.

Pri nepretrganem zdravljenju z metilprednizolonom se lahko pozneje, v času dveh tednov po začetku zdravljenja z zdravilom EMEND, AUC metilprednizolona zmanjša zaradi indukcijskega učinka aprepitanta na CYP3A4. Verjetno je ta učinek pri peroralnem odmerjanju metilprednizolona izrazitejši.

Kemoterapevtiki

V farmakokinetičnih študijah zdravilo EMEND, ki so ga dajali po shemi 125 mg prvi dan in 80 mg/dan drugi in tretji dan, ni vplivalo na farmakokinetiko docetaksela, danega intravensko prvi dan, ali vinorelbina, danega intravensko prvi ali osmi dan. Ker je učinek zdravila EMEND na farmakokinetiko substratov za CYP3A4, če so dani peroralno, večji kot če so dani intravensko, interakcije s peroralno danimi kemoterapevtiki, ki se primarno ali delno presnavljajo s CYP3A4 (npr. etopozid, vinorelbin), ne moremo izključiti. Pri bolnikih, ki dobivajo taka zdravila peroralno, svetujemo previdnost, lahko je potreben tudi dodaten nadzor (glejte poglavje 4.4).

Imunosupresivi

Med 3-dnevnim režimom preprečevanja CINV pričakujemo prehodno zmerno povečanje, nato pa blago zmanjšanje izpostavljenosti imunosupresivom, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, everolimus in sirolimus). Zaradi kratkega 3-dnevnega režima in časovno odvisnih manjših sprememb izpostavljenosti zmanjšanja odmerka imunosupresivov med 3-dnevno sočasno uporabo z zdravilom EMEND ne priporočamo.

Midazolam

Pri sočasni uporabi z zdravilom EMEND (125 mg/80 mg) je treba upoštevati možne učinke zvišanih plazemskih koncentracij midazolama in drugih benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (alprazolam, triazolam).

Zdravilo EMEND je povečalo AUC midazolama, ki je občutljiv substrat za CYP3A4, in sicer za 2,3-krat prvi dan in za 3,3-krat peti dan po enem peroralnem odmerku midazolama 2 mg prvi in peti dan zdravljenja z zdravilom EMEND po shemi 125 mg prvi dan in 80 mg/dan od drugega do petega dne.

V drugi študiji z intravenskim odmerjanjem midazolama so EMEND dajali po shemi 125 mg prvi dan ter 80 mg/dan drugi in tretji dan, midazolam pa v odmerku 2 mg i.v. pred začetkom 3-dnevne sheme odmerjanja zdravila EMEND, nato pa še 4., 8. in 15. dan. EMEND je 4. dan povečal AUC midazolama za 25 %, 8. dan ga je zmanjšal za 19 %, 15. dan pa za 4 %. Bilo je ocenjeno, da ti učinki niso klinično pomembni.

V tretji študiji z intravenskim in s peroralnim odmerjanjem midazolama so EMEND dajali po shemi 125 mg prvi dan ter 80 mg/dan drugi in tretji dan, skupaj z ondansetronom 32 mg prvi dan in deksametazonom 12 mg prvi dan ter 8 mg drugi do četrty dan. Ta kombinacija (to je EMEND, ondansetron in deksametazon) je zmanjšala AUC peroralnega midazolama 6. dan za 16 %, 8. dan za 9 %, 15. dan za 7 % in 22. dan za 17 %. Bilo je ocenjeno, da ti učinki niso klinično pomembni.

Dokončana je bila tudi dodatna študija, v kateri so bolniki prejeli midazolam intravensko in zdravilo EMEND. Bolniki so prejeli midazolam v odmerku 2 mg intravensko 1 uro po prejemu enega samega 125 mg peroralnega odmerka zdravila EMEND. Plazemske vrednosti AUC midazolama so se povečale za 1,5-krat. Ti učinki ne veljajo za klinično pomembne.

Indukcija

Kot blag induktor CYP2C9, CYP3A4 in glukuronidacije lahko aprepitant zniža plazemske koncentracije substratov, ki se izločajo po teh poteh, v dveh tednih po uvedbi zdravljenja. Ta učinek se lahko pokaže šele po koncu 3-dnevnega zdravljenja z zdravilom EMEND. Za substrate CYP2C9 in CYP3A4 je indukcija prehodna, največji učinek pa je dosežen v 3-5 dneh po koncu 3-dnevnega zdravljenja z zdravilom EMEND. Učinek traja nekaj dni, potem pa počasi upada in je klinično nepomemben v dveh tednih po koncu zdravljenja z zdravilom EMEND. Blaga indukcija glukuronidacije je vidna tudi pri 80 mg peroralnem aprepitantu, ki se ga daje 7 dni. Podatkov glede učinka na CYP2C8 in na CYP2C19 ni. V tem obdobju svetujemo previdnost pri dajanju varfarina, acenokumarola, tolbutamida, fenitoina in drugih zdravilnih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2C9.

Varfarin

Pri bolnikih na kroničnem zdravljenju z varfarinom, je treba protrombinski čas (INR) skrbno nadzorovati med zdravljenjem z zdravilom EMEND in 2 tedna po vsakem 3-dnevnom ciklusu zdravljenja navzee in bruhanja zaradi kemoterapije z zdravilom EMEND (glejte poglavje 4.4). Pri zdravih preiskovancih, stabiliziranih na kroničnem zdravljenju z varfarinom, zdravljenje z zdravilom EMEND po shemi enkratni odmerek 125 mg prvi dan ter 80 mg/dan drugi in tretji dan ni vplivalo na plazemsko vrednost AUC R(+) ali S(-) varfarina, izmerjeno tretji dan. Vendar pa je bila 5 dni po koncu zdravljenja z zdravilom EMEND serumska koncentracija S(-) varfarina (ki je substrat za CYP2C9) tik pred naslednjim odmerkom za 34 % nižja, pri čemer je bil INR za 14 % nižji.

Tolbutamid

Zdravilo EMEND je pri jemanju po shemi 125 mg prvi dan ter 80 mg/dan drugi in tretji dan zmanjšal vrednost AUC tolbutamida (ki je substrat za CYP2C9), ki so ga bolniki prejemali v enkratnem odmerku 500 mg peroralno pred začetkom 3-dnevne sheme odmerjanja zdravila EMEND ter 4., 8. in 15. dan, in sicer za 23 % 4. dan, za 28 % 8. dan in za 15 % 15. dan.

Hormonski kontraceptivi

Med jemanjem in 28 dni po koncu jemanja zdravila EMEND se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND in še 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila EMEND je treba uporabljati alternativno ali dodatno kontracepcijsko metodo.

V klinični študiji so enkratne odmerke peroralnega kontraceptiva, ki je vseboval etinilestradiol in noretindron, od 1. do 21. dne dajali skupaj z zdravilom EMEND po shemi 125 mg 8. dan in 80 mg/dan 9. in 10. dan, z ondansetronom 32 mg intravensko 8. dan in s peroralnim deksametazonom v obliki 12 mg odmerka 8. dan in 8 mg/dan 9., 10. in 11. dan. Med 9. in 21. dnem je v tej študiji prišlo do kar 64 % znižanja koncentracije etinilestradiola tik pred naslednjim odmerkom in do 60 % znižanja koncentracije noretindrona tik pred naslednjim odmerkom.

Antagonisti 5-HT₃

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja aprepitant ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ondansetrona, granisetrona ali hidrodolasetrona (aktivnega presnovka dolasetrona).

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko aprepitanta

Pri sočasni uporabi zdravila EMEND in zdravilnih učinkovin, ki zavirajo aktivnost CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon in zaviralci proteaz) je potrebna previdnost, ker se zaradi kombinacije pričakuje večkratno zvišanje plazemskih koncentracij aprepitanta (glejte poglavje 4.4).

Sočasnemu dajanju zdravila EMEND in zdravilnih učinkovin, ki močno inducirajo aktivnost CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital), se je treba izogibati, saj se pri kombiniranju zmanjšajo plazemske koncentracije aprepitanta, zaradi česar se lahko zmanjša učinkovitost zdravila EMEND. Sočasno uporabo zdravila EMEND in zeliščnih pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), odsvetujemo.

Ketokonazol

Pri enkratnem odmerku 125 mg aprepitanta 5. dan 10-dnevnega zdravljenja s ketokonazolom (ki je močan zaviralec CYP3A4) 400 mg/dan se je vrednost AUC aprepitanta povečala za približno 5-krat, srednji končni razpolovni čas aprepitanta pa se je podaljšal za približno 3-krat.

Rifampicin

Pri enkratnem odmerku 375 mg aprepitanta 9. dan 14-dnevnega zdravljenja z rifampicinom (ki je močan induktor CYP3A4) 600 mg/dan se je vrednost AUC aprepitanta zmanjšala za 91 %, srednji končni razpolovni čas aprepitanta pa se je skrajšal za 68 %.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Med jemanjem zdravila EMEND in 28 dni po koncu jemanja se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z zdravilom EMEND in 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila EMEND je treba uporabljati alternativno ali dodatno kontracepcijsko metodo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Za aprepitant ni na voljo kliničnih podatkov za nosečnice, ki so bile izpostavljene zdravilu. Možnost škodljivega vpliva aprepitanta na sposobnost razmnoževanja ni v celoti raziskana, saj med študijami na živalih niso mogli doseči ravni izpostavljenosti, ki bi bila višja od terapevtske izpostavljenosti pri uporabi 125 mg/80 mg odmerka pri ljudeh. Te študije niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Morebitni učinki sprememb regulacije nevrokininov na sposobnost razmnoževanja niso znani. Zdravila EMEND se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Aprepitant se izloča v mleko podgan. Ni znano, ali se aprepitant izloča v mleko doječih mater, zato dojenje med zdravljenjem z zdravilom EMEND odsvetujemo.

Plodnost

Možnost vpliva aprepitanta na plodnost ni v celoti raziskana, saj med študijami na živalih niso mogli doseči stopenj izpostavljenosti, ki bi bile višje od stopenj terapevtske izpostavljenosti pri človeku. Te študije niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na parjenje, plodnost, razvoj zarodka/plodu ali število in gibljivost semenčic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo EMEND ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Po zaužitju zdravila EMEND se lahko pojavita omotica in utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost aprepitanta so ocenjevali pri približno 6.500 preiskovancih.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenju z aprepitantom pri bolnikih, ki so dobivali HEC (HEC - *Highly Emetogenic Chemotherapy*), poročali pogosteje kot pri standardni terapiji, so bili: kolcanje (4,6 % versus 2,9 %), zvišanje alanin-aminotransferaze (ALT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsija (2,6 % versus 2,0 %), zaprtje (2,4 % versus 2,0 %), glavobol (2,0 % versus 1,8 %) ter zmanjšan apetit (2,0 % versus 0,5 %). Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so pri bolnikih, ki so dobivali MEC (MEC - *Moderately Emetogenic Chemotherapy*), poročali pogosteje kot pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s standardno terapijo, je bila utrujenost (1,4 % versus 0,9 %).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Pri analizi združenih podatkov iz študij HEC in MEC so opazili naslednje neželene učinke, ki so se pojavljali pogosteje pri aprepitantu kot pri standardni terapiji ali v obdobju trženja zdravila:

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistemi	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza, okužbe s stafilokoki	redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, anemija	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami	neznana
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	pogosti
	polidipsija	redki
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasni
	dezorientacija, evforično razpoloženje	redki
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica, zaspanost	občasni
	kognitivne motnje, letargija, dizgevizija	redki
Očesne bolezni	konjunktivitis	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	redki
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
	bradikardija, kardiovaskularne motnje	redki
Žilne bolezni	navali vročine	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kolcanje	pogosti
	bolečine v ustih in žrelu, kihanje, kašelj, zatekanje izcedka iz nosu v žrelo, draženje žrela	redki
Bolezni prebavil	konstipacija, dispepsija	pogosti
	eruktacija, navzea*, bruhanje*, gastroezofagalna refluksna bolezen, bolečine v trebuhu, suha usta, flatulenca	občasni

Organski sistemi	Neželeni učinek	Pogostnost
	perforirajoč duodenalni ulkus, stomatitis, napihnjen trebuh, trdo blato, nevtropenični kolitis	redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, akne	občasni
	fotosenzitivnostna reakcija, hiperhidroza, srbenje, lezije kože, srbeč izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	redki
	srbečica, urtikarija	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična oslabeledost, mišični spazmi	redki
Bolezni sečil	disurija	občasni
	polakisurija	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	astenija, splošno slabo počutje	občasni
	edem, nelagodje v prsnem košu, motnja hoje	redki
Preiskave	zvišanje vrednosti ALT	pogosti
	zvišanje vrednosti AST, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	občasni
	prisotnost rdečih krvnih celic v urinu, znižane vrednosti natrija v krvi, zmanjšanje telesne mase, zmanjšano število nevtrofilcev, prisotnost glukoze v urinu, povečano izločanje urina	redki

*Navzea in bruhanje sta bila parametra učinkovitosti prvih 5 dni po kemoterapiji; o njih so kot o neželenih učinkih poročali šele po tem času.

Opis izbranih neželenih učinkov

Profili neželenih učinkov so bili v podaljšku HEC in MEC študij z več ciklusi zdravljenja (do 6 dodatnih ciklov kemoterapije) na splošno podobni tistim po prvem ciklusu.

V dodatni aktivno-kontrolirani klinični študiji, kjer je 1.169 bolnikov prejelo aprepitant in HEC, je bil profil neželenih učinkov podoben kot pri drugih študijah HEC z aprepitantom.

Drugi neželeni učinki, ki so bili pri bolnikih, ki so prejeli aprepitant zaradi preprečevanja pooperacijske navzee in bruhanja (PONV) pogostejši kot pri bolnikih, ki so prejeli ondansetron, so: bolečina v zgornjem predelu trebuha, nenormalni črevesni zvoki, zaprtje*, disartrija, dispneja, hipestezija, nespečnost, mioza, navzea, senzorične motnje, neugodje v želodcu, subileus*, zmanjšanje ostrine vida in piskanje.

*Poročano pri bolnikih, ki jemljejo večji odmerek aprepitanta.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom EMEND ter bolniku nuditi splošno podporno zdravljenje in nadzor. Sprožitev bruhanja z zdravili zaradi antiemetičnega delovanja aprepitanta morda ne bo učinkovito.

Aprepitanta ni mogoče odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, oznaka ATC: A04AD12

Aprepitant je selektivni antagonist z visoko afiniteto na humanih receptorjih za substanco P nevrokinin 1 (NK₁).

3-dnevni režim zdravljenja z aprepitantom

V 2 randomiziranih, dvojno slepih študijah, ki sta skupaj zajeli 1.094 bolnikov na kemoterapiji, ki je vključevala cisplatin ≥ 70 mg/m², so primerjali aprepitant v kombinaciji z ondansetronom/deksametazonom (glejte poglavje 4.2) in standardno terapijo (placebo in ondansetron 32 mg intravensko prvi dan ter deksametazon 20 mg peroralno prvi dan in 8 mg peroralno dvakrat na dan od drugega do četrtega dne).

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na naslednjem sestavljenem merilu: popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) primarno v 1. ciklusu. Rezultate so ovrednotili za vsako posamezno študijo ter za kombinacijo obeh študij.

Povzetek ključnih rezultatov kombinirane analize je prikazan v Preglednici 1.

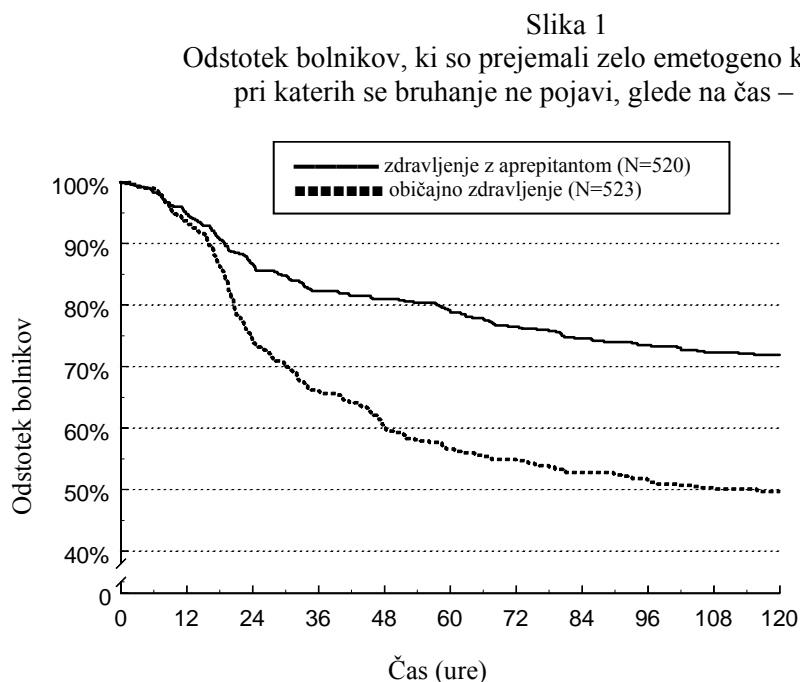
Preglednica 1
Odstotek bolnikov, ki so prejeli zelo emetogeno kemoterapijo,
z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi – 1. ciklus

SESTAVLJENI MERILI	Aprepitant (N = 521) [†] %	Standardno zdravljenje (N = 524) [†] %	Razlike* %	(95 % IZ)
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0 – 120 ur)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0 – 24 ur	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25 – 120 ur	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
POSAMEZNI MERILI				
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0 – 120 ur)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0 – 24 ur	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25 – 120 ur	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Brez pomembne navzee (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici 0 – 100 mm)				
Skupaj (0–120 ur)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 ur	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve glede na spol in na sočasno kemoterapijo, ki sta bila vključena v primarno analizo razmerij obetov in logističnih modelov.

[†] Za enega bolnika, ki je prejel aprepitant, so na voljo le podatki iz akutne faze zdravljenja in je bil izključen iz celotne analize in analize podaljšane faze; za enega bolnika, ki je prejel običajno zdravljenje, so na voljo le podatki iz podaljšane faze in je bil izključen iz celotne analize in analize akutne faze.

Oceno časa do prvega bruhanja v kombinirani analizi prikazuje Kaplan-Meierjeva krivulja na sliki 1.



Statistično pomembne razlike v učinkovitosti so sicer opazili v vsaki od obeh študij.

851 bolnikov iz teh dveh kliničnih študij je zdravljenje nadaljevalo v podaljšku z več ciklusi, in sicer do 5 dodatnih ciklov kemoterapije. Učinkovitost aprepitanta se je očitno ohranjala v vseh ciklih.

V randomizirani, dvojno slepi študiji, ki je skupaj zajela 866 bolnikov (864 žensk, 2 moška), ki so dobivali kemoterapijo s ciklofosfamidom 750–1500 mg/m² ali ciklofosfamidom 500–1500 mg/m² in doksorubicinom (≤60 mg/m²) ali epirubicinom (≤100 mg/m²), so primerjali aprepitant v kombinaciji z ondansetronom in deksametazonom (glejte poglavje 4.2) ter standardno terapijo (placebo in ondansetron 8 mg peroralno (dvakrat 1. dan ter na 12 ur 2. in 3. dan) ter deksametazon 20 mg peroralno 1. dan).

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na naslednjem sestavljenem merilu: popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) primarno v 1. ciklusu.

Povzetek ključnih rezultatov kombinirane analize je prikazan v preglednici 2.

Preglednica 2
Odstotek bolnikov z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi – 1. cikel
Zmerno emetogena kemoterapija

SESTAVLJENI MERILI	Aprepitant (N = 433) [†] %	Standardno zdravljenje (N = 424) %	Razlike* (95 % IZ)	
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0–120 ur)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0–24 ur	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25–120 ur	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
POSAMEZNI MERILI				
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0–120 ur)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0–24 ur	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25–120 ur	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Brez pomembne navzee (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici 0 – 100 mm)				
Skupaj (0–120 ur)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0–24 ur	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25–120 ur	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve glede na starost (<55 let, ≥55 let) in preiskovano skupino, ki sta bili vključeni v primarno analizo razmerij obetov in logističnih modelov.

[†] Za enega bolnika, ki je prejemal aprepitant, so na voljo le podatki iz akutne faze zdravljenja in je bil izključen iz celotne analize in analize podaljšane faze.

V isti klinični študiji je 744 bolnikov nadaljevalo v podaljšku z več ciklusi, in sicer do 3 dodatne cikle kemoterapije. Učinkovitost aprepitanta se je očitno ohranjala v vseh ciklikih.

V drugi multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, klinični študiji z vzporednima skupinama so primerjali aprepitant s standardno obliko zdravljenja pri 848 bolnikih (652 žensk, 196 moških) na kemoterapiji, ki je vključevala intravenski odmerek oksaliplatin, karboplatina, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotekana, davnorubicina, doksorubicina, ciklofosfamid intravensko (<1500 mg/m²) ali citarabin intravensko (>1 g/m²). Bolniki, ki so prejemali aprepitant, so dobivali kemoterapijo zaradi različnih tipov tumorja, med njimi 52 % bolnikov zaradi raka na dojkah, 21 % zaradi gastrointestinalnega raka, vključno s kolorektalnim rakom, 13 % zaradi pljučnega raka in 6 % zaradi raka rodil. Aprepitant v kombinaciji z ondansetronom/deksametazonom (glejte poglavje 4.2) so primerjali s standardno obliko zdravljenja (placebo v kombinaciji z ondansetronom 8 mg peroralno (dvakrat 1. dan in vsakih 12 ur 2. in 3. dan) in deksametazon 20 mg peroralno 1. dan).

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na naslednjih primarnih in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkih: odsotnost bruhanja v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji), ocena varnosti in prenašanja aprepitanta pri CINV ter popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji). Poleg tega je bil eksploratorni opazovani dogodek opredeljen kot brez pomembne navzee v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji) ter v *post-hoc* analizi akutne in zapoznele faze.

Povzetek ključnih rezultatov študije je prikazan v Preglednici 3.

Preglednica 3
Odstotek bolnikov z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi v študiji 2 – 1. ciklus
Zmerno emetogena kemoterapija

	Aprepitant (n= 425) %	Standardno zdravljenje (n= 406) %	Razlike* (95 % IZ)	
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0-120 ur)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 ur	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 ur	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0-120 ur)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 ur	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 ur	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Brez pomembne navzee (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici 0-100 mm)				
Skupaj (0-120 ur)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 ur	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 ur	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve na spol ali področje, ki sta bila vključena v primarno analizo z uporabo logističnih modelov.

Korist kombiniranega zdravljenja z aprepitantom v popolni populacijski študiji je temeljila zlasti na rezultatih, ki so jih opazili pri slabo nadzorovanih bolnikih na standardni obliki zdravljenja, npr. pri ženskah, pa čeprav so bili rezultati številčno boljši ne glede na starost, tip tumorja ali spol. Popoln odziv na aprepitant je bil dosežen pri 209/324 (65 %) ženskah in 83/101 (82 %) moških, na standardno obliko zdravljenja pa pri 161/320 (50 %) ženskah in 68/87 (78 %) moških.

Pediatrična populacija

Študije za ovrednotenje uporabe aprepitanta pri pediatričnih bolnikih so v teku (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika aprepitanta ni linearna. Tako očistek kot absolutna biološka uporabnost se zmanjšujeta z večanjem odmerka.

Absorpcija

Povprečna absolutna biološka uporabnost po peroralnem zaužitju 80 mg kapsule aprepitanta je 67 %, pri 125 mg kapsuli pa 59 %. Povprečno najvišjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) je aprepitant dosegel po približno 4 urah (t_{max}). Po peroralnem zaužitju kapsule skupaj z običajnim zajtrkom z 800 kcal se je AUC aprepitanta povečal za največ 40 %. Menimo, da to povečanje ni klinično pomembno.

Farmakokinetika aprepitanta je v območju kliničnih odmerkov nelinearna. Pri zdravih mladih odraslih je bilo povečanje $AUC_{0-\infty}$ za 26 % višje od razmerja odmerkov med posameznima 80 mg in 125 mg odmerkoma, ki so ju preiskovanci prejeli siti.

Po peroralnem zaužitju enega 125 mg odmerka zdravila EMEND prvi dan ter 80 mg enkrat na dan drugi in tretji dan je $AUC_{0-24\text{ ur}}$ (povprečje \pm SD) znašal $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ prvi dan ter $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ tretji dan. C_{max} je znašala $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ prvi dan ter $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ tretji dan.

Porazdelitev

Aprepitant se močno veže na beljakovine, povprečno 97-odstotno. Geometrični srednji navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dss}) je pri ljudeh približno 66 l.

Biotransformacija

Aprepitant se v veliki meri presnavlja. Pri zdravih mladih odraslih je 72 ur po eni intravenski infuziji 100 mg odmerka [¹⁴C] fosaprepitanta, predzdravila aprepitanta, približno 19 % radioaktivnosti v plazmi prispeval aprepitant, kar kaže na znatno prisotnost presnovkov v plazmi. V humani plazmi so identificirali 12 presnovkov aprepitanta. Presnova aprepitanta poteka večinoma z oksidacijo na morfolinskem obroču in na njegovih stranskih verigah; aktivnost tako nastalih presnovkov je šibka. Študije *in vitro* s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da se aprepitant presnavlja predvsem s CYP3A4 in morda z manjšim prispevkom CYP1A2 in CYP2C19.

Izločanje

Aprepitant se ne izloča nespremenjen z urinom. Presnovki se izločajo z urinom ter prek izločanja z žolčem v blatu. Pri zdravih preiskovancih se je po enem 100 mg intravenskem odmerku [¹⁴C]-fosaprepitanta, predzdravila aprepitanta, 57 % radioaktivnosti izločilo v urinu, 45 % pa v blatu.

Plazemski očistek aprepitanta je odvisen od odmerka in se manjša z večanjem odmerka. V območju terapevtskih odmerkov znaša od približno 60 do 72 ml/min. Končni razpolovni čas je znašal v razponu od približno 9 do 13 ur.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starostniki: Po enem peroralnem odmerku 125 mg aprepitanta prvi dan ter 80 mg enkrat na dan od drugega do petega dne je bila vrednost AUC_{0-24 h} aprepitanta pri starejših preiskovancih (≥ 65 let) višja kot pri mlajših odraslih preiskovancih, in sicer prvi dan za 21 %, peti dan pa za 36 %. C_{max} je bila pri starejših preiskovancih prvi dan za 10 % višja, 5. dan pa za 24 % višja kot pri mlajših odraslih preiskovancih. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Odmerka zdravila EMEND pri starostnikih ni treba prilagoditi.

Spol: Po enem peroralnem odmerku 125 mg aprepitanta je C_{max} aprepitanta pri ženskah za 16 % višja kot pri moških. Razpolovni čas aprepitanta je pri ženskah za 25 % nižji kot pri moških, t_{max} pa je približno enak. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Odmerka zdravila EMEND ni treba prilagoditi glede na spol.

Okvara jeter: Blaga okvara jeter (razred A po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) na farmakokinetiko aprepitanta ne vpliva v tolikšni meri, da bi bilo to klinično pomembno. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Iz razpoložljivih podatkov ni mogoče sklepati, kakšen je vpliv zmerne okvare jeter (razred B po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) na farmakokinetiko aprepitanta. Kliničnih podatkov o farmakokinetiki aprepitanta pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) ni.

Okvara ledvic: Bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ter bolnikom s končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo hemodializo, so dali po en sam 240 mg odmerek aprepitanta.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je bila vrednost AUC_{0-∞} celokupnega aprepitanta (nevezanega in vezanega na beljakovine) za 21 % manjša, C_{max} pa je bila za 32 % nižja kot pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi je bila vrednost AUC_{0-∞} celokupnega aprepitanta za 42 % manjša, C_{max} pa je bila za 32 % nižja. Zaradi nekoliko manjše vezave aprepitanta na beljakovine pri bolnikih z okvaro ledvic se vrednost AUC farmakološko aktivnega nevezanega aprepitanta v primerjavi z zdravimi preiskovanci ni bistveno spremenila. Hemodializa, opravljena 4 ali 48 ur po odmerjanju, ni pomembno vplivala na farmakokinetiko aprepitanta; v dializatu se je izločilo manj kot 0,2 % odmerka.

Pri bolnikih z okvaro ledvic in pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi odmerka zdravila EMEND ni treba prilagoditi.

Razmerje med koncentracijo in učinkom

S študijami pozitronske emisijske tomografije (PET) pri zdravih mladih moških so z uporabo visoko specifičnega označevalca receptorjev NK₁ ugotovili, da aprepitant prodre v možgane in zasede

receptorje NK₁, pri čemer je stopnja zasedenosti odvisna od odmerka in plazemske koncentracije. Predvidevajo, da plazemske koncentracije aprepitanta, ki jih dosežemo s 3 dni trajajočim zdravljenjem z zdravilom EMEND, zagotavljajo več kot 95-odstotno zasedenost možganskih receptorjev NK₁.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar je treba opozoriti, da je bila sistemska izpostavljenost pri glodalcih podobna ali celo manjša od terapevtske izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 125 mg/80 mg. Še zlasti je pomembno, da tveganja za vpliv na sposobnost razmnoževanja pri človeku glede na študije pri živalih ni mogoče zadovoljivo oceniti, čeprav neželenih učinkov med študijami na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, niso opazili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

saharoza

mikrokristalna celuloza (E460)

hidroksipropilceluloza (E463)

natrijev lavrilsulfat

Ovojnica kapsule (125 mg)

želatina

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

Ovojnica kapsule (80 mg)

želatina

titanov dioksid (E171)

Črnilo za tisk

šlak

kalijev hidroksid

črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Na voljo so različna pakiranja, ki vsebujejo različne jakosti zdravila.

Aluminijast pretisni omot, ki vsebuje eno 125 mg kapsulo in dve 80 mg kapsuli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN 11 9BU
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/03/262/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. november 2003
Datum zadnjega podaljšanja: 11. november 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19.12.2011

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.