

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

IVEMEND 150 mg pó para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém fosaprepitant dimeglumina equivalente a 150 mg de fosaprepitant, que corresponde a 130,5 mg de aprepitant. Após reconstituição e diluição, 1 ml de solução contém 1 mg de fosaprepitant (1 mg/ml) (ver secção 6.6).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó amorfo de cor branca a esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de náuseas e vômitos associados a quimioterapia antineoplásica alta e moderadamente emetizante em doentes adultos e pediátricos a partir dos 6 meses de idade.

IVEMEND 150 mg é administrado como parte de uma terapêutica combinada (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

A dose recomendada é 150 mg administrada em perfusão intravenosa **durante 20-30 minutos**, no Dia 1, iniciada aproximadamente 30 minutos antes da quimioterapia (ver secção 6.6). IVEMEND deve ser administrado em associação a um corticosteroide e a um antagonista da 5-HT₃, de acordo com o especificado nas tabelas seguintes.

São recomendados os seguintes regimes terapêuticos para a prevenção de náuseas e vômitos associados a quimioterapia antineoplásica emetizante.

Tabela 1: Posologia recomendada para a prevenção de náuseas e vômitos associados a regimes terapêuticos de quimioterapia altamente emetizante em adultos

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
IVEMEND	150 mg por via intravenosa	-	-	-
Dexametasona	12 mg por via oral	8 mg por via oral	8 mg por via oral duas vezes/dia	8 mg por via oral duas vezes/dia
Antagonistas da 5-HT ₃	Doses padrão de antagonistas da 5-HT ₃ . Consultar a informação de produto dos antagonistas	-	-	-

	5-HT ₃ para informação de posologia adequada			
--	---	--	--	--

A **dexametasona** deve ser administrada 30 minutos antes do início da quimioterapia no Dia 1 e na manhã dos Dias 2 a 4. A dexametasona também deve ser administrada nas noites dos Dias 3 e 4. A dose de dexametasona tem em consideração as interações com a substância ativa.

Tabela 2: Posologia recomendada para a prevenção de náuseas e vômitos associados a regimes terapêuticos de quimioterapia moderadamente emetizante em adultos

	Dia 1
IVEMEND	150 mg por via intravenosa
Dexametasona	12 mg por via oral
Antagonistas da 5-HT ₃	Doses padrão de antagonistas da 5-HT ₃ . Consultar a informação de produto dos antagonistas 5-HT ₃ para informação de posologia adequada

A **dexametasona** deve ser administrada 30 minutos antes do início da quimioterapia no Dia 1. A dose de dexametasona tem em consideração as interações com a substância ativa.

População pediátrica

Doentes pediátricos a partir dos 6 meses de idade e com peso não inferior a 6 kg

O regime posológico recomendado de IVEMEND, a ser administrado com um antagonista da 5-HT₃, com ou sem um corticosteroide, para a prevenção de náuseas e vômitos associados com a administração de regimes terapêuticos de dia único ou múltiplos dias de Quimioterapia Altamente Emetizante (QAE) ou Quimioterapia Moderadamente Emetizante (QME), é apresentado na Tabela 3. Regimes terapêuticos de dia único de quimioterapia incluem regimes nos quais a QAE ou QME é administrada apenas num dia. Regimes terapêuticos de múltiplos dias de quimioterapia incluem regimes terapêuticos de quimioterapia nos quais a QAE ou QME é administrada em 2 ou mais dias.

Na Tabela 4 é apresentado um regime posológico alternativo que pode ser utilizado com regimes terapêuticos de dia único de quimioterapia.

Posologia para Regimes Terapêuticos de Dia Único ou Múltiplos Dias de Quimioterapia

Para doentes pediátricos a receber regimes terapêuticos de dia único ou múltiplos dias de QAE ou QME, administrar IVEMEND como perfusão intravenosa através de um cateter venoso central nos Dias 1, 2 e 3. EMEND cápsulas ou EMEND suspensão oral pode ser utilizado nos Dias 2 e 3 em vez de IVEMEND, como apresentado na Tabela 3. Ver o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de EMEND cápsulas ou EMEND suspensão oral para as instruções de administração adequadas.

Tabela 3:

Posologia recomendada para a prevenção de náuseas e vômitos associados a regimes terapêuticos de dia único ou múltiplos dias de QAE ou QME em doentes pediátricos

	População	Dia 1	Dia 2	Dia 3
IVEMEND*	Doentes pediátricos com 12 anos ou mais	115 mg via intravenosa	80 mg via intravenosa OU 80 mg via oral (EMEND cápsulas)	80 mg via intravenosa OU 80 mg via oral (EMEND cápsulas)
	Doentes pediátricos dos 6 meses até aos 12 anos e com peso não inferior a 6 kg	3 mg/kg via intravenosa Dose máxima 115 mg	2 mg/kg via intravenosa OU 2 mg/kg via oral (EMEND suspensão oral) Dose máxima 80 mg	2 mg/kg via intravenosa OU 2 mg/kg via oral (EMEND suspensão oral) Dose máxima 80 mg
Dexametasona**	Todos os doentes pediátricos	Se um corticosteroide, como a dexametasona, é administrado concomitantemente, administrar 50% da dose recomendada de corticosteroide dos dias 1 ao 4		
Antagonista da 5-HT ₃	Todos os doentes pediátricos	Ver informação selecionada de prescrição do antagonista da 5-HT ₃ para a posologia recomendada		

* Para doentes pediátricos com 12 anos ou mais, administrar IVEMEND por via intravenosa durante 30 minutos, completando a perfusão cerca de 30 minutos antes da quimioterapia. Para doentes pediátricos com menos de 12 anos, administrar IVEMEND por via intravenosa durante 60 minutos, completando a perfusão cerca de 30 minutos antes da quimioterapia.

** A **Dexametasona** deve ser administrada 30 minutos antes do tratamento de quimioterapia no Dia 1.

Posologia Alternativa para Regimes Terapêuticos de Dia Único de Quimioterapia

Para doentes pediátricos a receber QAE ou QME de dia único, IVEMEND pode ser administrado por perfusão intravenosa através de um cateter venoso central no Dia 1.

Tabela 4:**Posologia alternativa para a prevenção de náuseas e vômitos associados a regimes terapêuticos de dia único de QAE ou QME em doentes pediátricos**

	População	Dia 1
IVEMEND*	Doentes pediátricos com 12 anos ou mais	150 mg via intravenosa
	Doentes pediátricos dos 2 até aos 12 anos	4 mg/kg via intravenosa Dose máxima 150 mg
	Doentes pediátricos dos 6 meses até aos 2 anos e com peso não inferior a 6 kg	5 mg/kg via intravenosa Dose máxima 150 mg
Dexametasona**	Todos os doentes pediátricos	Se um corticosteroide, como a dexametasona, é administrado concomitantemente, administrar 50% da dose recomendada de corticosteroide nos dias 1 e 2.
Antagonista da 5-HT ₃	Todos os doentes pediátricos	Ver informação selecionada de prescrição do antagonista da 5-HT ₃ para a posologia recomendada

* Para doentes pediátricos com 12 anos ou mais, administrar IVEMEND por via intravenosa durante 30 minutos, completando a perfusão cerca de 30 minutos antes da quimioterapia. Para doentes pediátricos com menos de 12 anos, administrar IVEMEND por via intravenosa durante 60 minutos, completando a perfusão cerca de 30 minutos antes da quimioterapia.

** A **Dexametasona** deve ser administrada 30 minutos antes do tratamento de quimioterapia no Dia 1.

A segurança e eficácia de IVEMEND em bebés com idade inferior a 6 meses não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Geral

Os dados relativos à eficácia da associação com outros corticosteroides e antagonistas da 5-HT₃ são limitados. Para informações adicionais sobre a coadministração com corticosteroides, ver a secção 4.5.

Consultar o Resumo das Características dos medicamentos antagonistas da 5-HT₃ administrados concomitantemente.

Populações especiaisIdosos (≥65 anos)

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos idosos (ver secção 5.2).

Sexo

Não é necessário qualquer ajuste da dose com base no sexo (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ou nos doentes com doença renal terminal a fazer hemodiálise (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro. Os dados relativos a doentes com compromisso hepático moderado são limitados e não existem dados referentes

a doentes com compromisso hepático grave. IVEMEND deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

IVEMEND 150 mg deve ser administrado por via intravenosa e não deve ser administrado por via intramuscular ou subcutânea. A administração intravenosa em adultos ocorre preferencialmente por perfusão intravenosa durante 20-30 minutos. É recomendado que a administração intravenosa em doentes pediátricos a partir dos 6 meses seja através de um cateter venoso central e deve ser administrada durante 30 minutos em doentes com 12 anos ou mais, ou durante 60 minutos em doentes com menos de 12 anos de idade (ver secção 6.6). Não administrar IVEMEND em bólus intravenoso ou em solução não diluída.

Ver secção 6.6 para instruções sobre reconstituição e diluição do medicamento antes da administração.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, ou ao polissorbato 80 ou a qualquer um dos outros excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com pimozida, terfenadina, astemizol ou cisaprida (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com compromisso hepático moderado a grave

Os dados relativos a doentes com compromisso hepático moderado são limitados e inexistentes para doentes com compromisso hepático grave. IVEMEND deve ser usado com precaução nestes doentes (ver secção 5.2).

Interação com o CYP3A4

IVEMEND deve ser usado com precaução em doentes com administração concomitante de substâncias ativas que são principalmente metabolizadas através do CYP3A4 e com um intervalo terapêutico estreito, tais como ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanilo, alcaloides derivados da cravagem do centeio, fentanilo, e quinidina (ver secção 4.5). Adicionalmente, a administração concomitante com irinotecano deve ser efetuada com especial precaução, uma vez que a associação poderá resultar num aumento de toxicidade.

Administração concomitante com varfarina (um substrato do CYP2C9)

Em doentes em tratamento crónico com varfarina, a Razão Internacional Normalizada (INR) deve ser cuidadosamente monitorizada nos 14 dias após o uso de fosaprepitant (ver secção 4.5).

Administração concomitante com contraceptivos hormonais

A eficácia dos contraceptivos hormonais pode estar diminuída durante a administração de fosaprepitant e nos 28 dias seguintes. Deverão ser usados métodos de contraceção não hormonais alternativos de reforço durante o tratamento com fosaprepitant e durante 2 meses após o uso do fosaprepitant (ver secção 4.5).

Reações de hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade imediata, que incluem rubor, eritema, dispneia e anafilaxia/choque anafilático durante, ou logo após, a perfusão de fosaprepitant. Estas reações de hipersensibilidade têm geralmente respondido à descontinuação da perfusão e à administração da terapêutica apropriada. Não se recomenda o recomeço da perfusão em doentes que apresentaram reações de hipersensibilidade.

Reações no local de injeção ou perfusão

Foram notificadas reações no local de perfusão (RLPs) com a utilização de IVEMEND (ver secção 4.8). A maioria das RLPs graves, incluindo tromboflebite e vasculite, foram notificadas com a administração concomitante de quimioterapia vesicante (p.ex.: à base de antraciclina), particularmente quando associada com extravasão. Foi notificada também necrose em alguns doentes com quimioterapia vesicante concomitante.

Observou-se trombose ligeira no local de injeção com doses superiores sem quimioterapia vesicante concomitante.

IVEMEND não deve ser administrado em bólus intravenoso, mas deve ser sempre diluído e administrado por perfusão intravenosa lenta (ver secção 4.2). IVEMEND não deve ser administrado por via intramuscular ou subcutânea (ver secção 5.3). Se ocorrerem sinais ou sintomas de irritação local, a injeção ou perfusão deve ser interrompida e recomeçada noutra veia.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Quando administrado por via intravenosa o fosaprepitant é rapidamente convertido em aprepitant.

O fosaprepitant 150 mg, em dose única, é um inibidor fraco do CYP3A4. O fosaprepitant não parece interagir com a glicoproteína-P transportadora, tal como demonstrado pela ausência de interação entre o aprepitant por via oral com a digoxina. Antevê-se que, quando comparado com a administração de aprepitant oral, o fosaprepitant provoque indução menor ou não superior do CYP2C9, do CYP3A4 e da glucuronidação. Não há dados sobre os efeitos no CYP2C8 e CYP2C19.

As interações medicamentosas decorrentes da administração intravenosa de fosaprepitant são passíveis de ocorrer com substâncias ativas que interagem com o aprepitant administrado por via oral. Não se antecipa que o potencial de interações com regimes terapêuticos de múltiplos dias de fosaprepitant seja maior do que para regimes terapêuticos de aprepitant administrado por via oral. As recomendações para o uso de IVEMEND com outros medicamentos em doentes pediátricos são assim baseadas nos dados em adultos dos estudos de fosaprepitant e aprepitant. Ao utilizar os regimes terapêuticos combinados de IVEMEND e EMEND, por favor consultar a secção 4.5 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) de EMEND cápsulas ou EMEND suspensão oral.

A informação seguinte resultou de estudos realizados com o aprepitant administrado por via oral e de estudos realizados com fosaprepitant por via intravenosa em dose única administrado concomitantemente com dexametasona, midazolam ou diltiazem.

Efeito do aprepitant na farmacocinética de outras substâncias ativas

Inibição do CYP3A4

Como inibidor fraco do CYP3A4, o fosaprepitant 150 mg em dose única, pode aumentar transitoriamente as concentrações plasmáticas das substâncias ativas coadministradas que são metabolizadas via CYP3A4. A exposição total dos substratos do CYP3A4 pode aumentar até ao dobro durante os Dias 1 e 2, após coadministração com uma dose única de 150 mg de fosaprepitant.

Fosaprepitant não pode ser usado concomitantemente com pimozida, terfenadina, astemizol ou cisaprida. A inibição do CYP3A4 pelo fosaprepitant pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destas substâncias ativas podendo causar reações graves ou ameaçadoras da vida (ver secção 4.3). É aconselhável precaução durante a administração concomitante de fosaprepitant e de substâncias ativas que são principalmente metabolizadas através do CYP3A4 e com um intervalo terapêutico estreito, tais como ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo, e quinidina (ver secção 4.4).

Corticosteroides

Dexametasona: A dose de dexametasona por via oral deverá ser reduzida em aproximadamente 50 % quando coadministrada com fosaprepitant (ver secção 4.2). Quando se administrou fosaprepitant 150 mg em dose intravenosa única no dia 1, verificou-se um aumento da AUC_{0-24h} da dexametasona, um substrato do CYP3A4, de cerca de 100% no Dia 1, 86% no Dia 2 e 18% no Dia 3, quando a dexametasona foi coadministrada em dose única de 8 mg por via oral nos Dia 1, 2 e 3.

Agentes quimioterápicos

Não foram realizados estudos de interação com fosaprepitant 150 mg e agentes quimioterápicos, contudo, com base em estudos com aprepitant oral e docetaxel e vinorelbina, não se esperam interações clinicamente significativas entre IVEMEND 150 mg, e docetaxel e vinorelbina administrados por via intravenosa. Não pode ser excluída uma interação com agentes de quimioterapia administrados por via oral metabolizados principalmente ou parcialmente pelo CYP3A4 (ex., etoposido, vinorelbina). É aconselhável precaução e poderá ser necessária uma monitorização adicional nos doentes a receber medicamentos metabolizados principalmente ou parcialmente pelo CYP3A4 (ver secção 4.4). Foram notificados casos de neurotoxicidade pós-comercialização, uma potencial reação adversa da ifosfamida, após coadministração de aprepitant e ifosfamida.

Imunossupressores

Após uma dose de fosaprepitant 150 mg, é esperado um aumento transitório moderado durante 2 dias, possivelmente seguido de uma diminuição ligeira na exposição a agentes imunossupressores metabolizados pelo CYP3A4 (ex., ciclosporina, tacrolímus, everolímus e sirolímus). Com base na curta duração da exposição aumentada, não é recomendada uma redução da dose de agente imunossupressor no dia da administração de IVEMEND e no dia seguinte.

Midazolam

O fosaprepitant 150 mg administrado numa dose única por via intravenosa no Dia 1, aumentou a AUC_{0-∞} do midazolam em 77% no Dia 1 e não surtiu efeito no Dia 4, quando midazolam foi coadministrado em dose única de 2 mg por via oral nos Dias 1 e 4. Fosaprepitant 150 mg, em dose única no Dia 1, é um inibidor fraco do CYP3A4, não revelando evidência de indução nem de inibição do CYP3A4 no Dia 4.

Os potenciais efeitos do aumento das concentrações plasmáticas de midazolam ou de outras benzodiazepinas metabolizadas através do CYP3A4 (alprazolam, triazolam) devem ser considerados quando estes agentes são coadministrados com IVEMEND.

Diltiazem

Não foram realizados estudos de interação com fosaprepitant 150 mg e diltiazem, no entanto deve ser considerando o seguinte estudo de 100 mg de fosaprepitant, quando administramos IVEMEND 150 mg com diltiazem. Em doentes com hipertensão ligeira a moderada, uma perfusão de 100 mg de fosaprepitant durante 15 minutos com 120 mg de diltiazem 3 vezes por dia, resultou num aumento da AUC do diltiazem de 1,4 vezes e numa pequena diminuição, clinicamente significativa, da pressão arterial, mas não resultou numa alteração clinicamente significativa da frequência cardíaca ou do intervalo PR.

Indução

O fosaprepitant 150 mg administrado numa dose única, não induziu o CYP3A4 nos Dias 1 e 4 no estudo de interação com midazolam. Prevê-se que IVEMEND cause uma indução menor ou não superior do CYP2C9, CYP3A4 e glucuronidação que a causada pela administração do regime terapêutico de 3 dias de aprepitant oral, para o qual se observou uma indução transitória com efeito máximo aos 6-8 dias após administração da primeira dose de aprepitant. O regime terapêutico de 3 dias de aprepitant oral resultou numa redução de cerca de 30-35% da AUC dos substratos do CYP2C9 e de um decréscimo de cerca de 64% na concentração de etinilestradiol. Não há dados sobre os efeitos no CYP2C8 e CYP2C19. É aconselhável precaução quando se administram com IVEMEND varfarina, acenocumarol, tolbutamida, fenitoína ou outras substâncias ativas que se sabe serem metabolizados pelo CYP2C9.

Varfarina

Nos doentes em tratamento crónico com varfarina, o tempo de protrombina (INR) deverá ser cuidadosamente monitorizado durante o tratamento com IVEMEND e nos 14 dias seguintes para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia (ver secção 4.4).

Contraceptivos hormonais

A eficácia dos contraceptivos hormonais pode estar diminuída durante a administração de fosaprepitant e nos 28 dias seguintes. Deverão ser usados métodos de contraceção não hormonais alternativos de reforço durante o tratamento com fosaprepitant e durante 2 meses após a última administração de fosaprepitant.

Antagonistas da 5-HT₃

Não foram realizados estudos de interação de antagonistas da 5-HT₃ e fosaprepitant 150 mg; no entanto, nos estudos clínicos de interação, o regime terapêutico oral de aprepitant não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética do ondansetrom, do granisetrom ou do hidrodolasetrom (o metabolito ativo do dolasetrom). Deste modo, não há evidência de interação com a administração de IVEMEND 150 mg e antagonistas da 5-HT₃.

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do aprepitant, decorrentes da administração de fosaprepitant 150 mg

A administração concomitante de fosaprepitant com substâncias ativas que inibam a atividade do CYP3A4 (ex. cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inibidores da protease) deve ser feita de forma cuidadosa, uma vez que é esperado que da associação resulte um aumento acentuado das concentrações plasmáticas de aprepitant (ver secção 4.4). A semivida terminal do aprepitant aumentou aproximadamente 3 vezes com cetoconazol.

A administração concomitante de fosaprepitant com substâncias ativas que induzam fortemente a atividade do CYP3A4 (ex., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) deve ser evitada, uma vez que da associação resulta uma redução das concentrações plasmáticas do aprepitant, o que poderá diminuir a sua eficácia. Não é recomendada a administração concomitante de fosaprepitant e preparações à base de plantas medicinais contendo hipericão (*Hypericum perforatum*). A semivida terminal média de aprepitant oral diminuiu 68 % com rifampicina.

Diltiazem

Não foram realizados estudos de interação de diltiazem e fosaprepitant 150 mg; no entanto, deve ser tido em consideração o seguinte estudo com 100 mg de fosaprepitant na administração de IVEMEND 150 mg com diltiazem. A perfusão de 100 mg de fosaprepitant durante 15 minutos com 120 mg de diltiazem 3 vezes ao dia, resultou num aumento da AUC do aprepitant de 1,5 vezes. Este efeito não foi considerado clinicamente importante.

População pediátrica

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres

A eficácia dos contraceptivos hormonais pode estar reduzida durante e até 28 dias após a administração de fosaprepitant. Devem ser utilizados métodos de contraceção não hormonais alternativos de reforço durante o tratamento com fosaprepitant e até 2 meses após a última dose de fosaprepitant (ver secções 4.4 e 4.5).

Gravidez

Não há dados clínicos de exposição na gravidez para fosaprepitant e aprepitant. O potencial das toxicidades reprodutivas do fosaprepitant e aprepitant não foi completamente caracterizado, uma vez que nos estudos com animais não se atingiram níveis de exposição superiores aos níveis de exposição

terapêuticos em humanos. Estes estudos não indicaram a existência de efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Desconhecem-se os potenciais efeitos das alterações de regulação da neuroquinina na reprodução. IVEMEND não deve ser usado durante a gravidez, exceto se for estritamente necessário.

Amamentação

O aprepitant é excretado no leite de ratos lactantes após administração intravenosa de fosapreipitant, bem como após administração oral de apreipitant. Desconhece-se se o apreipitant é excretado no leite humano. Consequentemente, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com IVEMEND.

Fertilidade

O potencial do efeito do fosapreipitant e apreipitant não foi completamente caracterizado na fertilidade, uma vez que nos estudos com animais não se atingiram níveis de exposição superiores aos níveis de exposição terapêuticos em humanos. Estes estudos de fertilidade não indicaram a existência de efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que respeita a acasalamento, fertilidade, desenvolvimento embrionário/fetal, contagem de espermatozoides ou mobilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

IVEMEND pode ter uma influência fraca sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas e fadiga após administração de IVEMEND (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos ensaios clínicos foram administradas várias formulações de fosapreipitant a um total de 2 687 adultos, incluindo 371 voluntários saudáveis e 2 048 doentes, e 299 crianças e adolescentes com náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ). Uma vez que o fosapreipitant é convertido em apreipitant, espera-se que as reações adversas associadas com o apreipitant ocorram com o fosapreipitant. O perfil de segurança do apreipitant foi avaliado em aproximadamente 6 500 adultos e 184 crianças e adolescentes.

Apreipitant oral

As reações adversas mais frequentes notificadas com maior incidência em adultos tratados com o regime terapêutico contendo apreipitant *versus* as notificadas com a terapêutica de referência em doentes que efetuaram QAE foram: soluços (4,6 % *versus* 2,9 %), elevação da alanina aminotransferase (ALT) (2,8 % *versus* 1,1 %), dispepsia (2,6 % *versus* 2,0 %), obstipação (2,4 % *versus* 2,0 %), cefaleias (2,0 % *versus* 1,8 %) e apetite reduzido (2,0 % *versus* 0,5 %). A reação adversa mais frequentemente notificada com maior incidência em doentes tratados com o regime terapêutico de apreipitant quando comparada com a terapêutica de referência em doentes que efetuaram QME foi a fadiga (1,4 % *versus* 0,9 %).

As reações adversas mais frequentes, notificadas com maior incidência em doentes pediátricos tratados com o regime terapêutico contendo apreipitant *versus* as notificadas com o regime de controlo em doentes a receber quimioterapia antineoplásica emetizante, foram soluços (3,3 % *versus* 0,0 %) e afrontamento (1,1 % *versus* 0,0 %).

Lista tabular de reações adversas - apreipitant

Foram observadas as seguintes reações adversas numa análise de dados agregados de estudos de QAE e QME, com maior incidência com o apreipitant oral do que com a terapêutica de referência em doentes adultos ou pediátricos ou em utilização pós-comercialização.

As categorias de frequência indicadas na tabela são baseadas nos estudos em adultos; as frequências observadas nos estudos pediátricos foram semelhantes ou inferiores, a menos que indicado na tabela.

Algumas reações adversas menos frequentes na população adulta não foram observadas nos estudos pediátricos.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 5: lista tabular de reações adversas - aprepitant

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	candidíase, infecção por <i>estafilococcus</i>	raros
Doenças do sangue e do sistema linfático	neutropenia febril, anemia	pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas	desconhecido
Doenças do metabolismo e da nutrição	apetite reduzido	frequentes
	polidipsia	raros
Perturbações do foro psiquiátrico	ansiedade	pouco frequentes
	desorientação, humor eufórico	raros
Doenças do sistema nervoso	cefaleias	frequentes
	tonturas, sonolência	pouco frequentes
	alterações cognitivas, letargia, disgeusia	raros
Afeções oculares	conjuntivite	raros
Afeções do ouvido e do labirinto	acufenos	raros
Cardiopatias	palpitações	pouco frequentes
	bradicardia, doença cardiovascular	raros
Vasculopatias	rubor quente/Afrontamento	pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	soluços	frequentes
	dor orofaríngea, espirros, tosse, rinorreia posterior, garganta irritada	raros
Doenças gastrointestinais	obstipação, dispepsia	frequentes
	eructações, náuseas*, vômito*, doença de refluxo gastroesofágico, dor abdominal, xerostomia, flatulência	pouco frequentes
	úlceras duodenal perfurada, estomatite, distensão abdominal, fezes endurecidas, colite neutropénica	raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	exantema, acne	pouco frequentes
	reação de fotossensibilidade, hiper-hidrose, pele oleosa, lesões cutâneas, exantema com prurido, síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica	raros
	prurido, urticária	desconhecido
Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos	fraqueza muscular, espasmos musculares	raros
Doenças renais e urinárias	disúria	pouco frequentes
	polaquisúria	raros

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga	frequentes
	astenia, mal-estar	pouco frequentes
	edema, desconforto pré-cordial, distúrbio da marcha	raros
Exames complementares de diagnóstico	elevação da ALT	frequentes
	elevação da AST, elevação da fosfatase alcalina sérica	pouco frequentes
	glóbulos vermelhos presentes na urina, redução do sódio sérico, diminuição de peso, diminuição da contagem de neutrófilos, glucose presente na urina, elevação do fluxo urinário	raros

* Náuseas e vômitos foram parâmetros de eficácia nos primeiros 5 dias após o tratamento de quimioterapia e foram notificados como reações adversas apenas a partir daí.

Descrição de reações adversas selecionadas

Os perfis de reações adversas durante a extensão dos Ciclos-Múltiplos dos estudos de QAE e QME em adultos, até 6 ciclos adicionais de quimioterapia, foram geralmente semelhantes aos observados no Ciclo 1.

Num estudo clínico adicional, controlado com fármaco ativo, 1 169 doentes adultos tratados com aprepitant e quimioterapia altamente emetizante (QAE), o perfil de reações adversas observado foi semelhante, na generalidade, ao de outros estudos QAE com aprepitant.

Estudos de náuseas e vômitos não induzidos por quimioterapia

Foram observadas reações adversas adicionais em doentes adultos tratados com aprepitant para náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) e com maior incidência do que com ondansetrom: dor abdominal superior, ruídos intestinais anómalos, obstipação*, disartria, dispneia, hipostesia, insónia, miose, náuseas, perturbações sensoriais, desconforto gástrico, sub-íleo*, diminuição da acuidade visual, respiração sibilante.

*Notificados em doentes sujeitos a doses elevadas de aprepitant.

Fosaprepitant

Num estudo clínico, controlado com fármaco ativo, em doentes adultos tratados com QAE, a segurança foi avaliada em 1 143 doentes tratados com o regime terapêutico de 1 dia com IVEMEND 150 mg comparada com 1 169 doentes tratados com o regime terapêutico de 3 dias com aprepitant. Adicionalmente, a segurança foi avaliada num ensaio clínico controlado com placebo, em doentes adultos a receber QME, em 504 doentes a receber uma dose única de IVEMEND 150 mg comparativamente a 497 doentes a receber o tratamento controlo.

A segurança do regime terapêutico de 1 dia IV foi suportada por uma análise agrupada de 3 estudos clínicos com controlo ativo em 139 doentes pediátricos (com idades dos 6 meses aos 17 anos) a receber QAE ou QME e uma dose única de IVEMEND de acordo ou acima da dose recomendada no regime terapêutico de 1 dia.

A segurança do regime terapêutico de 3 dias IV é suportada por um estudo clínico de braço único em 100 doentes pediátricos (com idades dos 6 meses aos 17 anos) a receber QAE ou QME e um regime terapêutico de 3 dias de IVEMEND na dose recomendada (ver secção 4.2). O perfil de segurança do regime terapêutico de 3 dias de fosaprepitant IV em doentes pediátricos é semelhante ao do regime terapêutico de 1 dia de fosaprepitant.

O perfil de segurança de fosaprepitant em doentes adultos e pediátricos foi geralmente semelhante ao observado com aprepitant.

Lista tabular de reações adversas – fosaprepitant

As reações adversas, a seguir apresentadas, foram notificadas em doentes adultos a fazer fosaprepitant em estudos clínicos ou de pós-comercialização, não tendo sido notificadas em doentes a fazer apreipitant, tal como acima descrito. As categorias de frequência indicadas na tabela são baseadas nos estudos em adultos; as frequências observadas nos estudos pediátricos foram semelhantes ou inferiores. Algumas reações adversas frequentemente observadas na população adulta não foram observadas nos estudos pediátricos. Foram notificadas reações no local de perfusão (RLPs) com a utilização de IVMEND (ver secção 4.4).

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 6: Lista tabular de reações adversas - fosaprepitant

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Vasculopatias	rubor, tromboflebite (predominantemente tromboflebite no local de perfusão)	pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	eritema	pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	eritema no local de perfusão, dor no local de perfusão, prurido no local de perfusão	pouco frequentes
	endurecimento do local da perfusão	raros
	reações de hipersensibilidade imediata incluindo rubor, eritema e dispneia, reações anafiláticas/choque anafilático	desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	aumento da pressão arterial	pouco frequentes

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, a administração de fosaprepitant deve ser interrompida e deve ser administrado tratamento geral de suporte com monitorização. Devido à atividade antiemética do apreipitant, a emese induzida por medicamentos pode não ser eficaz.

O apreipitant não pode ser removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antieméticos e anti-nauseosos, código ATC: A04AD12

O fosaprepitant é o pró-fármaco do apreipitant e quando administrado por via intravenosa é rapidamente convertido em apreipitant (ver secção 5.2). Ainda não foi completamente caracterizada a

contribuição do fosaprepitant para efeito antiemético global, mas não pode ser excluída uma contribuição transitória durante a fase inicial. O aprepitant é um antagonista seletivo, de elevada afinidade, dos recetores neuroquinina 1 (NK₁) da substância P humana. O efeito farmacológico do fosaprepitant é atribuído ao aprepitant.

Regime Terapêutico de 1 Dia de Fosaprepitant em Adultos Quimioterapia Altamente Emetizante (QAE)

Num estudo aleatorizado, de grupos paralelos, em dupla ocultação controlado, IVEMEND 150 mg (N=1 147) foi comparado com um regime terapêutico de 3 dias de aprepitant (N=1 175) em doentes adultos a fazer um regime terapêutico QAE que incluía cisplatina, (≥ 70 mg/m²). O regime terapêutico de fosaprepitant consistia na administração de fosaprepitant 150 mg no Dia 1 em associação com ondansetrom 32 mg IV no Dia 1 e dexametasona 12 mg no Dia 1, 8 mg no Dia 2 e 8 mg, duas vezes por dia, nos Dias 3 e 4. O regime terapêutico de aprepitant consistia em aprepitant 125 mg no Dia 1 e 80 mg/dia nos Dias 2 e 3, em associação com ondansetrom 32 mg IV no Dia 1 e dexametasona 12 mg no Dia 1 e 8 mg/dia nos Dias 2 a 4. Foram utilizados para manter a ocultação, fosaprepitant placebo, aprepitant placebo e dexametasona placebo (nas noites dos Dias 3 e 4) (ver secção 4.2). Embora em ensaios clínicos tenha sido usada uma dose de 32 mg de ondansetrom administrado por via intravenosa, esta já não é a dose recomendada. Consultar a informação de produto dos antagonistas da 5-HT₃ para informação de posologia adequada.

A eficácia foi baseada na avaliação dos seguintes resultados compostos: resposta completa em ambas as fases global e tardia e ausência de emese na fase global. IVEMEND 150 mg revelou resultados de não inferioridade face ao regime terapêutico de 3 dias com aprepitant. Na Tabela 7 é apresentado um resumo dos *endpoints* primários e secundários.

Tabela 7:
Percentagem de doentes adultos que efetuaram Quimioterapia Altamente Emetizante que responderam, por grupo e fase de tratamento — Ciclo 1

ENDPOINTS*	Regime terapêutico com Fosaprepitant (N= 1 106)** %	Regime terapêutico com Aprepitant (N= 1 134)** %	Diferenças† (IC 95 %)
Resposta completa ‡			
Global§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Fase tardia§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Ausência de vômito			
Global§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Endpoint primário a negrito

**N: número de doentes adultos incluídos na análise primária da resposta completa.

† Os níveis e intervalos de confiança (CI) foram calculados recorrendo ao método proposto por Miettien e Nurminen, e ajustados para o sexo.

‡ Resposta Completa: ausência de vômito e sem utilização de terapia de recurso.

§Resposta Global = 0 a 120 horas após início da quimioterapia com cisplatina.

§§Fase Tardia = 25 a 120 horas após início da quimioterapia com cisplatina.

Quimioterapia Moderadamente Emetizante (QME)

Num estudo clínico aleatorizado, de grupos paralelos, em dupla ocultação, controlado com placebo, IVEMEND 150 mg (N=502) em associação com ondansetrom e dexametasona foi comparado com ondansetrom e dexametasona apenas (regime de controlo) (N=498) em doentes adultos a receber quimioterapia moderadamente emetizante. O regime terapêutico de fosaprepitant consistia na administração de fosaprepitant 150 mg no Dia 1 em associação com ondansetrom 8 mg por via oral em duas doses e dexametasona 12 mg por via oral. Nos Dias 2 e 3, os doentes no grupo do fosaprepitant receberam placebo por ondansetrom a cada 12 horas. O regime de controlo consistia na

administração de fosaprepitant placebo 150 mg IV no Dia 1 em associação com ondansetrom 8 mg por via oral em duas doses e dexametasona 20 mg por via oral. Nos Dias 2 e 3, os doentes no grupo controlo receberam ondansetrom 8 mg, por via oral, a cada 12 horas. Foram utilizados para manter a ocultação, fosaprepitant placebo e dexametasona placebo (no Dia 1).

A eficácia de fosaprepitant foi avaliada com base nos *endpoints* primários e secundários listados na Tabela 8, e demonstrou ser superior ao regime controlo relativamente à resposta completa em fase tardia e às restantes fases.

Tabela 8:
Percentagem de doentes adultos que efetuaram Quimioterapia Moderadamente Emetizante que responderam, por grupo e fase de tratamento

ENDPOINTS*	Regime terapêutico com Fosaprepitant (N =502)** %	Regime de Controlo (N =498)** %	Valor-p
Resposta completa†			
Fase tardia‡	78,9	68,5	<0,001
Resposta completa†			
Global§	77,1	66,9	<0,001
Fase aguda§§	93,2	91	0,184

**Endpoint* primário a negrito

**N: Número de doentes adultos incluídos na população com intenção de tratar.

† Resposta completa = ausência de vômito e sem utilização de terapia de recurso.

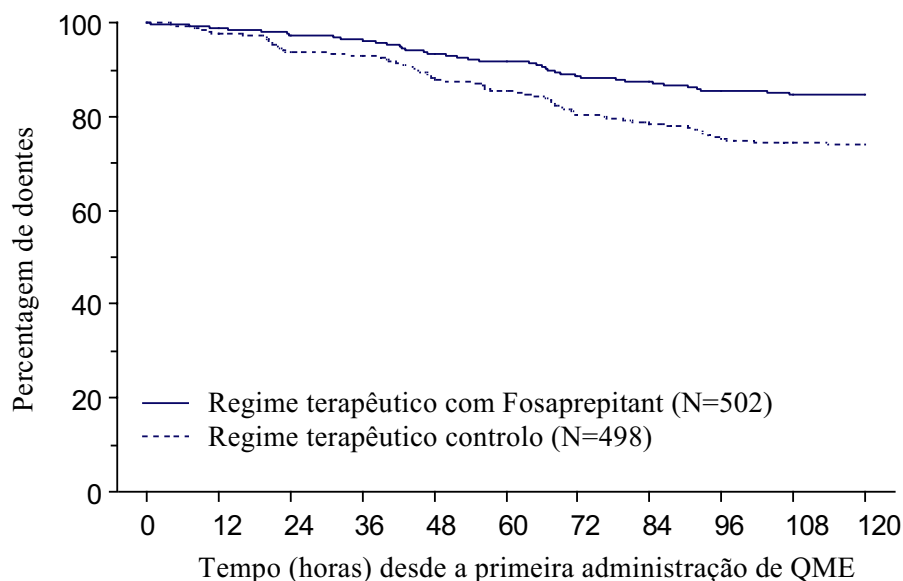
‡ Fase tardia = 25 a 120 horas após o início da quimioterapia.

§Global = 0 a 120 horas após o início da quimioterapia.

§§Agudo = 0 a 24 horas após o início da quimioterapia.

O tempo estimado para a primeira emese é representado pelo diagrama de Kaplan-Meier na Figura 1.

Figura 1:
Percentagem de doentes adultos que receberam Quimioterapia Moderadamente Emetizante que permaneceram sem emese ao longo do tempo



População pediátrica

Em 3 estudos clínicos, abertos, com controlo ativo, doentes pediátricos com idades dos 6 meses aos 17 anos receberam quimioterapia alta ou moderadamente emetizante e uma dose única de fosaprepitant de acordo com a dose, ou acima da dose de regime terapêutico de 1 dia (139 doentes) ou regime terapêutico de 3 dias (199 doentes), em associação com ondansetron com ou sem dexametasona.

Doentes Pediátricos a Receber Regime Terapêutico de 1 Dia de Fosaprepitant

A eficácia do regime terapêutico de 1 dia de fosaprepitant em doentes pediátricos foi extrapolada da demonstrada em adultos a receber o regime terapêutico de 1 dia de fosaprepitant, conforme descrito na subsecção Regime Terapêutico de 1 Dia de Fosaprepitant em Adultos.

É expectável a eficácia de um regime terapêutico de 1 dia de fosaprepitant em doentes pediátricos ser semelhante à do regime terapêutico de 1 dia de fosaprepitant em adultos.

Doentes Pediátricos a Receber Regime Terapêutico de 3 Dias de Fosaprepitant

A eficácia do regime terapêutico de 3 dias de fosaprepitant em doentes pediátricos foi baseada na demonstrada em doentes pediátricos a receber o regime terapêutico de 3 dias de apreipitant administrado por via oral.

É expectável a eficácia de um regime terapêutico de 3 dias em doentes pediátricos ser semelhante ao regime terapêutico de 3 dias de apreipitant administrado por via oral. Ver o resumo das características do medicamento de EMEND cápsulas e EMEND suspensão oral para informação clínica completa relativamente aos estudos realizados com apreipitant administrado por via oral.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O fosaprepitant, um pró-fármaco do aprepitant, quando administrado por via intravenosa é rapidamente convertido a aprepitant. As concentrações plasmáticas de fosaprepitant estão abaixo dos níveis quantificáveis no período de 30 minutos após finalização da perfusão.

Aprepitant após administração de fosaprepitant

Após a administração intravenosa de uma dose única de 150 mg de fosaprepitant numa perfusão de 20 minutos a voluntários adultos saudáveis, a $AUC_{0-\infty}$ média do aprepitant foi de 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ e a médias das concentrações máximas de aprepitant foi de 4,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Distribuição

O aprepitant tem uma forte ligação às proteínas, numa média de 97 %. A média geométrica do volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio ($V_{d,ss}$) de aprepitant, estimada a partir de uma dose única de fosaprepitant é de aproximadamente 82 l no ser humano.

Biotransformação

O fosaprepitant foi rapidamente convertido em aprepitant em incubações *in vitro* com preparações de fígado humano. Além disso, o fosaprepitant sofreu uma conversão rápida e quase completa a aprepitant em preparações S9 de outros tecidos humanos, incluindo o rim, pulmão e íleon. Assim, parece que a conversão de fosaprepitant em aprepitant pode ocorrer em múltiplos tecidos. No ser humano, o fosaprepitant administrado por via intravenosa foi rapidamente convertido em aprepitant ao fim de 30 minutos após a finalização da perfusão.

O aprepitant sofre uma extensa metabolização. Em adultos jovens saudáveis, o aprepitant representa aproximadamente 19 % da radioatividade do plasma durante 72 horas após a administração intravenosa de uma dose única de 100 mg de [^{14}C]-fosaprepitant, um pró-fármaco do aprepitant, indicando uma presença substancial de metabolitos no plasma. Foram identificados doze metabolitos do aprepitant no plasma humano. O metabolismo do aprepitant ocorre principalmente por oxidação no anel morfolino e nas suas cadeias laterais, e os metabolitos resultantes apresentavam uma fraca atividade. Os estudos *in vitro* usando microsomas de fígado humano indicam que o aprepitant é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e provavelmente, com uma menor contribuição, pelo CYP1A2 e pelo CYP2C19.

Todos os metabolitos observados na urina, fezes e plasma após a administração intravenosa de uma dose de 100 mg de fosaprepitant-[^{14}C], foram também observados após a administração de uma dose oral de aprepitant-[^{14}C]. Aquando da conversão de 245,3 mg de fosaprepitant dimeglumida (equivalente a 150 mg de fosaprepitant) em aprepitant, são libertados 23,9 mg de ácido fosfórico e 95,3 mg de meglumina.

Eliminação

O aprepitant não é excretado inalterado na urina. Os metabolitos são excretados na urina e nas fezes, através de excreção biliar. Após a administração intravenosa de uma dose única de 100 mg de fosaprepitant-[^{14}C] a indivíduos saudáveis, 57 % da radioatividade foi recuperada na urina e 45 % foi recuperada nas fezes.

A farmacocinética do aprepitant é não linear ao longo do intervalo de doses clínicas. A semivida terminal de aprepitant, após administração de uma dose intravenosa de fosaprepitant 150 mg foi de aproximadamente 11 horas. A média geométrica de depuração plasmática do aprepitant, após administração de uma dose intravenosa de fosaprepitant 150 mg foi de aproximadamente 73 ml/min.

Farmacocinética nas populações especiais

Compromisso hepático: O fosaprepitant é metabolizado em vários tecidos extra-hepáticos; logo, não se espera que o compromisso hepático altere a conversão de fosaprepitant em aprepitant. O compromisso hepático ligeiro (classe A na escala de Child-Pugh) não afeta a farmacocinética do aprepitant de forma clinicamente relevante. Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com

compromisso hepático ligeiro. A partir dos dados disponíveis não é possível retirar conclusões sobre a influência do compromisso hepático moderado (classe B na escala de Child-Pugh) na farmacocinética do aprepitant. Não existem dados clínicos ou sobre farmacocinética em doentes com compromisso hepático grave (classe C na escala de Child-Pugh)

Compromisso renal: Administrou-se uma dose oral única de 240 mg de aprepitant a doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) e a doentes com doença renal terminal (ESRD) a necessitarem de hemodiálise.

Em doentes com compromisso renal grave, a $AUC_{0-\infty}$ do aprepitant total (não ligado e ligado às proteínas) diminuiu cerca de 21 % e a C_{max} diminuiu cerca de 32 %, em comparação com as de indivíduos saudáveis. Em doentes com ESRD a fazer hemodiálise, a $AUC_{0-\infty}$ do aprepitant total diminuiu cerca de 42 % e a C_{max} diminuiu cerca de 32 %. Devido às moderadas diminuições na ligação do aprepitant às proteínas em doentes com doença renal, a AUC do aprepitant não-ligado farmacologicamente ativo não foi significativamente afetada em doentes com compromisso renal, em comparação com indivíduos saudáveis. A hemodiálise realizada 4 ou 48 horas após a administração não teve efeito significativo na farmacocinética do aprepitant; menos de 0,2 % da dose foi recuperada no dialisado.

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ou nos doentes com ESRD a fazer hemodiálise.

População pediátrica: Como parte de um regime terapêutico de 3 dias IV/IV/IV, a AUC_{0-24h} mediana simulada de aprepitant com um pico mediano da concentração plasmática (C_{max}) no Dia 1 e as concentrações medianas no final do Dia 1, Dia 2 e Dia 3 em doentes pediátricos (6 meses a 17 anos de idade) são apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9: Parâmetros farmacocinéticos de aprepitant para regime terapêutico de 3 dias de fosaprepitant IV em doentes pediátricos

População	dose de 3 dias IV/IV/IV	$AUC_{0-24 h}$ (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
12 - 17 anos de idade	115 mg, 80 mg, 80 mg	21 172	2 475	454	424	417
6 - < 12 anos de idade	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25 901	2 719	518	438	418
2 - < 6 anos de idade		20 568	2 335	336	248	232
6 meses – < 2 anos de idade		16 979	1 916	256	179	167

Na Tabela 10 são apresentadas, para o regime terapêutico de 1 dia de fosaprepitant IV, a AUC_{0-24h} mediana simulada de aprepitant com um pico mediano da concentração plasmática (C_{max}) no Dia 1 e as concentrações medianas no final do Dia 1, Dia 2 e Dia 3 em doentes pediátricos (6 meses a < 12 anos de idade) e a AUC_{0-24h} média observada, com um pico mediano da concentração plasmática (C_{max}) no Dia 1 e as concentrações médias no final do Dia 1, Dia 2 e Dia 3, em doentes pediátricos (12 a 17 anos de idade).

Tabela 10: Parâmetros farmacocinéticos de aprepitant para regime terapêutico de 1 dia de fosaprepitant IV em doentes pediátricos

População	dose de 1 dia IV	$AUC_{0-24 h}$ (ng*h/ml)	C_{max} (ng/ml)	C_{24} (ng/ml)	C_{48} (ng/ml)	C_{72} (ng/ml)
-----------	------------------	--------------------------	-------------------	------------------	------------------	------------------

12 - 17 anos de idade	150 mg	30 400	3 500	735	NR	NR
6 - < 12 anos de idade	4 mg/kg	35 766	3 637	746	227	69,2
2 - < 6 anos de idade		28 655	3 150	494	108	23,5
6 meses – <2 anos de idade	5 mg/kg	30 484	3 191	522	112	24,4

NR = Não Reportado

Uma análise farmacocinética da população de aprepitant em doentes pediátricos (com idades dos 6 meses até aos 17 anos) sugere que o género e a raça não têm efeito clinicamente significativo na farmacocinética de aprepitant.

Relação entre concentração e efeito

Através do uso de um sinalizador de elevada especificidade para o recetor NK₁, os estudos de tomografia de emissão de positrões (PET) em homens jovens saudáveis a quem foi administrada uma dose única de 150 mg de fosaprepitant (N=8) demonstrou uma ocupação do recetor NK₁ cerebral ≥ 100 % à T_{max} e 24 horas, ≥ 97 % às 48 horas, e entre 41 % e 75 % às 120 horas após a administração da dose. Neste estudo, a ocupação dos recetores NK₁ cerebrais apresenta uma boa correlação com as concentrações plasmáticas de aprepitant.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos obtidos com a administração intravenosa de fosaprepitant e a administração oral de aprepitant não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e de dose repetida, genotoxicidade (incluindo testes *in vitro*) e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

O potencial carcinogénico em roedores foi apenas investigado com o aprepitant administrado por via oral. Contudo, deve ser realçado que o valor dos estudos de toxicidade realizados em roedores, coelhos e macacos, incluindo os estudos de toxicidade reprodutiva, são limitados uma vez que as exposições sistémicas ao fosaprepitant e aprepitant foram apenas semelhantes ou mesmo inferiores à exposição terapêutica no ser humano adulto. Nos estudos de farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida realizados com cães, a C_{max} do fosaprepitant e os valores de AUC do aprepitant foram, respetivamente, 3 vezes e 40 vezes superiores aos valores clínicos.

Num estudo de toxicidade em cães jovens tratados com fosaprepitant desde o dia 14 pós-natal até ao dia 42, foram observadas diminuições do peso testicular e do tamanho da célula de Leydig nos machos com a dose de 6 mg/kg/dia e aumento do peso uterino, hipertrofia do útero e cérvix e edema dos tecidos vaginais em fêmeas a partir de 4 mg/kg/dia. Num estudo de toxicidade juvenil em ratos tratados com aprepitant desde o dia 10 pós-natal até ao dia 63, foi observado abertura vaginal precoce em fêmeas a partir dos 250 mg/kg b.i.d. e separação prepucial retardada em machos a partir dos 10 mg/kg b.i.d. Não houve efeitos relacionados com o tratamento no acasalamento, fertilidade ou sobrevivência embrionária/fetal e não houve alterações patológicas nos órgãos reprodutivos. Não houve margens à exposição clinicamente relevante do aprepitant. É considerado improvável que estes achados sejam clinicamente relevantes para tratamentos de curta duração.

Em animais de laboratório, fosaprepitant em formulações não comerciais causou toxicidade vascular e hemólise com concentrações inferiores e superiores a 1 mg/ml, dependendo da formulação. Em células sanguíneas humanas lavadas foi também encontrada evidência de hemólise com formulações não comerciais com fosaprepitant em concentrações de 2,3 mg/ml e superiores, embora os testes em sangue total humano tenham sido negativos. Não foi encontrada hemólise em sangue total e eritrócitos humanos lavados com a formulação comercial até uma concentração de fosaprepitant de 1 mg/ml.

Em coelhos, fosaprepitant causou inflamação aguda local transitória inicial, após administração por via perivenosa, subcutânea e intramuscular. No fim do período de acompanhamento (8 dias após a dose), foi observada uma ligeira inflamação subaguda local após administração por via perivenosa, e intramuscular e degeneração/necrose muscular focal moderada, com regeneração muscular, após administração intramuscular.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Edetato dissódico (E386)

Polissorbato 80 (E433)

Lactose anidra

Hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH) e/ou

Ácido clorídrico diluído (E507) (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

O IVEMEND é incompatível com quaisquer soluções que contenham catiões divalentes (por ex., Ca^{2+} , Mg^{2+}), incluindo as Soluções de Hartman e Lactato de Ringer. Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos

Após reconstituição e diluição, foi demonstrada estabilidade química e física durante a utilização num período de 24 horas a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e não serão geralmente superiores a 24 horas entre 2 e 8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis transparente de vidro Tipo I de 10 ml com uma rolha de borracha de clorobutilo ou bromobutilo e com um selo em alumínio com uma cápsula de abertura fácil de plástico cinzenta.

Dimensão das embalagens: 1 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

IVEMEND tem de ser reconstituído e depois diluído antes da administração.

Preparação de IVEMEND 150 mg para administração intravenosa:

1. Injetar 5 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) no frasco para injetáveis. Assegurar que a solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) é adicionada ao longo da parede do frasco para injetáveis para evitar a formação de espuma. Agitar o frasco para injetáveis cuidadosamente. Evitar agitar e fazer um jato de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para dentro do frasco para injetáveis.
2. Preparar um saco para perfusão com **145 ml** de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) (por exemplo, removendo 105 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) de um saco para perfusão de 250 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Retirar o volume total do frasco para injetáveis e transferi-lo para um saco de perfusão que contém 145 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para **obter um volume total de 150 ml e concentração final de 1 mg/ml**. Inverter o saco cuidadosamente 2 a 3 vezes.
4. Calcular o volume a ser administrado a partir deste saco de perfusão preparado, com base na dose recomendada (ver secção 4.2).

Adultos

Deve ser administrado o volume total do saco de perfusão preparado (150 ml).

Pediatria

Em doentes com 12 anos ou mais, o volume a ser administrado é calculado da seguinte forma:

- Volume a administrar (ml) equivale à dose recomendada (mg)

Em doentes dos 6 meses a menos de 12 anos, o volume a ser administrado é calculado da seguinte forma:

- Volume a administrar (ml) = dose recomendada (mg/kg) x peso (kg)
 - **Nota: Não exceder as doses máximas (ver secção 4.2).**

5. Se necessário, para volumes inferiores a 150 ml, o volume calculado pode ser transferido para um saco com tamanho apropriado ou seringa antes da administração por perfusão.

O aspeto da solução reconstituída é o mesmo da do solvente.

A solução reconstituída e diluída deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas e descoloração antes de ser administrada.

Rejeite qualquer resto de solução e resíduos. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O medicamento não pode ser reconstituído ou misturado com soluções para as quais não se tenha estabelecido a compatibilidade física e química (ver secção 6.2).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/437/003

EU/1/07/437/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de janeiro de 2008

Data da última renovação: 12 de novembro de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM 150 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

IVEMEND 150 mg pó para solução para perfusão
fosaprepitant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém fosaprepitant dimeglumina equivalente a 150 mg de fosaprepitant, que corresponde a 130,5 mg de aprepitant. Após reconstituição e diluição, 1 ml de solução contém 1 mg de fosaprepitant (1 mg/ml)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Edetato dissódico, polissorbato 80, lactose anidra, NaOH e /ou HCl diluído (para ajuste do pH)
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis
10 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização única.
Não é requerido o uso de aprepitant oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Após reconstituição e diluição: 24 horas a 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/437/003 1 x 1 frasco para injetáveis
EU/1/07/437/004 1 x 10 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

IVEMEND 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJECTÁVEIS – 150 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

IVEMEND 150 mg pó para solução para perfusão
fosaprepitant
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

IVEMEND 150 mg pó para solução para perfusão fosaprepitant

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é IVEMEND e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar IVEMEND
3. Como utilizar IVEMEND
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar IVEMEND
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é IVEMEND e para que é utilizado

IVEMEND contém a substância ativa fosaprepitant que é convertida em aprepitant no seu corpo. Pertence ao grupo de medicamentos denominado “antagonistas do recetor da neuroquinina 1 (NK₁)”. O cérebro tem uma zona específica que controla náuseas e vómitos. IVEMEND atua bloqueando os sinais para essa zona, reduzindo deste modo as náuseas e vómitos. IVEMEND é utilizado em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 meses **em associação com outros medicamentos** para prevenir náuseas e vómitos causados pela quimioterapia (tratamento do cancro) que é um forte ou moderado indutor de náuseas e vómitos.

2. O que precisa de saber antes de utilizar IVEMEND

Não utilize IVEMEND

- se tem alergia ao fosaprepitant, aprepitant, ao polissorbato 80 ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- com medicamentos contendo pimizida (usada para tratar doenças psiquiátricas), terfenadina e astemizol (usados para tratar a febre dos fenos e outras doenças alérgicas), cisaprida (usada para problemas digestivos). Informe o seu médico se está a tomar estes medicamentos, pois esse tratamento deverá ser modificado antes de começar a utilizar IVEMEND.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar IVEMEND.

Antes do tratamento com este medicamento fale com o seu médico se tiver doença do fígado, uma vez que o seu fígado é importante na transformação do medicamento no corpo. O seu médico pode, por isso, ter de monitorizar o estado do seu fígado.

Crianças e adolescentes

Não dê IVEMEND a crianças com menos de 6 meses de idade ou que pesem menos de 6 kg, pois este medicamento não foi estudado nesta população.

Outros medicamentos e IVEMEND

IVEMEND pode afetar outros medicamentos durante e após o tratamento com IVEMEND. Há alguns medicamentos que não devem ser tomados com IVEMEND (como pimozida, terfenadina, astemizol e cisaprida), ou que necessitam de um acerto da dose (ver também “Não utilize IVEMEND”).

Os efeitos de IVEMEND ou de outros medicamentos podem ser influenciados se tomar IVEMEND com outros medicamentos incluindo os listados a seguir. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- medicamentos contraceptivos, que podem incluir pílulas contraceptivas, adesivos transdérmicos, implantes e alguns dispositivos intrauterinos (DIUs) que libertam hormonas, podem não atuar de forma adequada quando tomados em conjunto com IVEMEND. Deverá ser usado outro método de contraceção não hormonal ou um método adicional durante o tratamento com IVEMEND e durante 2 meses após a utilização de IVEMEND,
- ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus (imunossuppressores),
- alfentanilo, fentanilo (usados para tratar a dor),
- quinidina (usada para tratar irregularidades no ritmo cardíaco),
- irinotecano, etoposido, vinorelbina, ifosfamida (medicamentos usados no tratamento de cancro)
- medicamentos contendo alcaloides derivados da cravagem do centeio, tais como ergotamina e diergotamina (usados no tratamento das enxaquecas),
- varfarina, acenocumarol (medicamento diluem o sangue [anticoagulantes]; podem ser necessárias análises sanguíneas)
- rifampicina, claritromicina, telitromicina (antibióticos utilizados para tratar infeções),
- fenitoína (usado no tratamento de convulsões),
- carbamazepina (usada no tratamento da depressão e da epilepsia);
- midazolam, triazolam, fenobarbital (medicamentos que acalmam ou ajudam a dormir),
- preparações de plantas medicinais contendo hipericão (usadas no tratamento da depressão),
- inibidores da protease (usados no tratamento da infeção pelo VIH),
- cetoconazol, exceto champô (utilizado para tratar o síndrome de Cushing – quando o corpo produz um excesso de cortisol),
- itraconazol, voriconazol, posaconazol (antifúngicos),
- nefazodona (usada para tratar a depressão),
- diltiazem (medicamento usado no tratamento da hipertensão)
- corticosteroides (como a dexametasona)
- medicamentos para a ansiedade (como o alprazolam),
- tolbutamida (um medicamento usado para tratar a diabetes).

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos ou medicamentos à base de plantas.

Gravidez e amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja manifestamente necessário. Se está grávida ou a amamentar, se pode estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Para informações sobre contraceção, ver “Outros medicamentos e IVEMEND”.

Desconhece-se se IVEMEND é excretado no leite humano; por isso, não se recomenda a amamentação durante o tratamento com este medicamento. É importante dizer ao seu médico se está a amamentar ou se está a planear amamentar antes de utilizar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Deve ter-se em consideração que algumas pessoas sentem tonturas ou sonolência após usar IVEMEND. Se sentir tonturas ou sonolência não deve conduzir ou utilizar máquinas após utilizar este medicamento (ver “Efeitos indesejáveis possíveis”).

IVEMEND contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar IVEMEND

Em adultos (18 anos de idade e mais velhos), a dose recomendada de IVEMEND é 150 mg de fosaprepitant no Dia 1 (dia da quimioterapia).

Em crianças e adolescentes (dos 6 meses aos 17 anos de idade), a dose recomendada de IVEMEND é baseada na idade e peso do doente. Dependendo do tratamento de quimioterapia, IVEMEND pode ser dado de duas formas:

IVEMEND é dado apenas no Dia 1 (dia único de quimioterapia)

IVEMEND é dado no Dia 1, 2 e 3 (dia único ou múltiplos dias de quimioterapia)

- As formulações orais de aprepitant podem ser prescritas nos Dias 2 e 3 em vez de IVEMEND.

O pó é reconstituído e diluído antes da utilização. A solução para perfusão é administrada por um profissional de saúde, como um médico ou um enfermeiro, por perfusão intravenosa (gota a gota), aproximadamente 30 minutos antes do início do tratamento de quimioterapia em adultos ou 60 – 90 minutos antes de iniciar o tratamento de quimioterapia em crianças e adolescentes. O seu médico pode pedir-lhe que tome outros medicamentos para prevenir náuseas e vômitos, incluindo um corticosteroide (como a dexametasona) e um antagonista da 5HT₃ (como o ondansetrom). Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar IVEMEND e consulte imediatamente um médico se sentir algum dos seguintes efeitos adversos, que podem ser graves e para os quais pode precisar de tratamento médico urgente:

- urticária, erupção cutânea (na pele), comichão, dificuldade a respirar ou engolir ou uma diminuição grave da tensão arterial (frequência desconhecida, não é possível determinar a partir da informação disponível); estes são sinais de reação alérgica grave.
- Reações no local de perfusão (RLP) ou próximo do local de perfusão. As RLP mais graves ocorreram com um certo tipo de medicamento de quimioterapia que pode queimar ou provocar bolhas na pele (vesicante) com efeitos indesejáveis, incluindo dor, inchaço e vermelhidão. Ocorreu morte de tecido cutâneo (necrose) em algumas pessoas a tomar este tipo de medicamento de quimioterapia.

Outros efeitos indesejáveis que foram comunicados encontram-se listados em baixo:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas) são:

- obstipação (prisão de ventre), indigestão,
- dor de cabeça,
- cansaço,
- perda de apetite,
- soluços,
- aumento dos valores dos testes sanguíneos ao fígado no seu sangue.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas) são:

- tonturas, insónia,

- acne, erupção cutânea,
- ansiedade,
- arroto, náuseas, vômito, azia, dor no estômago, boca seca, libertação de gases intestinais, aumento da frequência do ato de urinar com dor ou ardor,
- fraqueza, sensação geral de mal-estar,
- vermelhidão na face/pele, afrontamentos
- pulsação rápida ou irregular, aumento da tensão arterial,
- febre com risco aumentado de infecção, diminuição dos glóbulos vermelhos,
- dor no local de perfusão, vermelhidão no local de perfusão, comichão no local de perfusão, inflamação da veia no local de perfusão.

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) são:

- dificuldade em pensar, falta de energia, distúrbios no paladar,
- sensibilidade da pele ao sol, transpiração excessiva, pele oleosa, irritação na pele, erupção cutânea com comichão, síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (reação grave rara na pele),
- euforia (sensação de felicidade extrema), desorientação,
- infecção bacteriana, infecção fúngica,
- prisão de ventre grave, úlcera no estômago, inflamação do intestino delgado e cólon, úlceras na boca, flatulência,
- aumento da frequência do ato de urinar, aumento do volume da urina, presença de açúcar ou sangue na urina,
- desconforto no peito, inchaço, alteração na forma de andar,
- tosse, presença de muco na região posterior da garganta, irritação na garganta, espirros, garganta irritada,
- secreções e comichão nos olhos,
- zumbidos nos ouvidos,
- câibras musculares, fraqueza muscular,
- sede excessiva,
- pulsação lenta, doença do coração ou dos vasos sanguíneos,
- diminuição dos glóbulos brancos, diminuição dos níveis de sódio no sangue, perda de peso,
- endurecimento no local da perfusão.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar IVEMEND

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco para injetáveis após EXP. Os primeiros 2 algarismos indicam o mês; os últimos 4 algarismos indicam o ano.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

A solução reconstituída e diluída é estável durante 24 horas a 25°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de IVEMEND

- A substância ativa é o fosaprepitant. Cada frasco para injetáveis contém fosaprepitant dimeglumina equivalente a 150 mg de fosaprepitant. Após reconstituição e diluição, 1 ml de solução contém 1 mg de fosaprepitant (1 mg/ml).
- Os outros componentes são: edetato dissódico (E386), polissorbato 80 (E433), lactose anidra, hidróxido de sódio (E524) (para ajuste do pH) e/ou ácido clorídrico diluído (E507) (para ajuste do pH).

Qual o aspeto de IVEMEND e conteúdo da embalagem

IVEMEND é um pó para solução para perfusão branco a esbranquiçado.

O pó está num frasco para injetáveis transparente de vidro, com uma rolha de borracha e com um selo em alumínio com uma cápsula de abertura fácil de plástico cinzenta.

Cada frasco para injetáveis contém 150 mg de fosaprepitant. Dimensão das embalagens: 1 ou 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para a reconstituição e diluição de IVEMEND 150 mg:

1. Injetar 5 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para dentro do frasco para injetáveis. Assegurar que a solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) é adicionada ao longo da parede do frasco para injetáveis para evitar a formação de espuma. Agitar o frasco para injetáveis cuidadosamente. Evitar agitar e fazer um jato de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para dentro do frasco para injetáveis.
2. Preparar um saco para perfusão com **145 ml** de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) (por exemplo, retirando 105 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) de um saco para perfusão de 250 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Retirar o volume total do frasco para injetáveis e transferi-lo para um saco de perfusão contendo 145 ml de solução para injetáveis de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9 %) para **obter um volume total de 150 ml e concentração final de 1 mg/ml**. Inverter o saco cuidadosamente 2 a 3 vezes (ver “Como utilizar IVEMEND”).
4. Calcular o volume a ser administrado a partir deste saco de perfusão preparado, com base na dose recomendada (ver Resumo das Características do Medicamento (RCM), secção 4.2).

Adultos

Deve ser administrado o volume total do saco de perfusão preparado (150 ml).

Pediatria

Em doentes com 12 anos ou mais, o volume a ser administrado é calculado da seguinte forma:

- Volume a administrar (ml) equivale à dose recomendada (mg)

Em doentes dos 6 meses a menos de 12 anos, o volume a ser administrado é calculado da seguinte forma:

- Volume a administrar (ml) = dose recomendada (mg/kg) x peso (kg)
 - **Nota: Não exceder as doses máximas (ver Resumo das Características do Medicamento (RCM), secção 4.2).**

5. Se necessário, para volumes inferiores a 150 ml, o volume calculado pode ser transferido para um saco com tamanho apropriado ou seringa antes da administração por perfusão.

A solução final reconstituída e diluída é estável durante 24 horas a 25°C.

Os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente para detecção de partículas e descoloração antes de serem administrados.

O aspeto da solução reconstituída é o mesmo da do solvente.

Rejeite qualquer resto de solução e resíduos. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

O medicamento não pode ser reconstituído ou misturado com soluções para as quais não se tenha estabelecido a compatibilidade física e química (ver Resumo das Características do Medicamento (RCM), secção 6.2).