ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg capsule
EMEND 80 mg capsule

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă de 125 mg conţine aprepitant 125 mg. Fiecare capsulă de 80 mg conţine aprepitant 80 mg.

Excipient cu efect cunoscut
Fiecare capsulă conţine zahăr 125 mg (în capsula de 125 mg).
Excipient cu efect cunoscut
Fiecare capsulă conţine zahăr 80 mg (în capsula de 80 mg).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

Capsulele de 125 mg sunt opace, cu corp de culoare albă şi capac de culoare roz şi inscripţionate radial, pe corpul capsulei, cu cerneală de culoare neagră, cu „462” şi „125 mg”. Capsulele de 80 mg sunt opace, cu corp şi capac de culoare albă şi inscripţionate radial pe corpul capsulei, cu cerneală de culoare neagră, cu „461” şi „80 mg”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Prevenirea senzației de greață și vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase cu potențial emetogen moderat sau mare, la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani.

EMEND 125 mg/80 mg se administrează în cadrul terapiei combinate (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
Adulți
EMEND se administrează timp de 3 zile, în cadrul unei scheme terapeutice care cuprinde un corticosteroid şi un antagonist al receptorilor 5-HT_3. Doza recomandată este de 125 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, cu o oră înainte de începerea chimioterapiei în ziua 1 şi de 80 mg oral, o dată pe zi, dimineața, în zilele 2 şi 3.

Următoarele scheme terapeutice sunt recomandate adulților pentru prevenirea greţurilor şi vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase cu potenţial emetogen:

Regimuri chimioterapice cu potențial emetogen mare

	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4
EMEND	125 mg oral	80 mg oral	80 mg oral	fără
Dexametazonă	12 mg oral	8 mg oral	8 mg oral	8 mg oral
Antagonişti ai receptorilor 5-HT_3	Doza standard de antagonişti ai receptorilor 5-HT_3. A se vedea informaţiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT_3 selectat, pentru informaţii corespunzătoare privind dozarea	fără	fără	fără

Dexametazona trebuie administrată cu 30 minute înainte de chimioterapie în ziua 1 şi dimineaţa în zilele 2-4. Doza de dexametazonă este responsabilă de interacţiunile cu substanţa activă.

Regimuri chimioterapice cu potențial emetogen moderat

	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3
EMEND	125 mg oral	80 mg oral	80 mg oral
Dexametazonă	12 mg oral	fără	fără
Antagonişti ai receptorilor 5-HT_3	Doza standard de antagonişti ai receptorilor 5-HT_3. A se vedea informaţiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT_3 selectat, pentru informaţii corespunzătoare privind dozarea	fără	fără

Dexametazona trebuie administrată în ziua 1, cu 30 minute înainte de chimioterapie. Doza de dexametazonă este responsabilă de interacţiunile cu substanţa activă.

Copii și adolescenți

Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani)

EMEND se administrează timp de 3 zile, în cadrul unei scheme terapeutice care cuprinde un antagonist al receptorilor 5-HT_3. Doza recomandată de EMEND capsule este de 125 mg administrată pe cale orală în ziua 1 şi de 80 mg oral, în zilele 2 şi 3. EMEND se administrează pe cale orală cu 1 oră înainte de administrarea chimioterapiei în zilele 1, 2 şi 3. Dacă nu se administrează chimioterapie în zilele 2 şi 3, EMEND trebuie administrat dimineața. Pentru informații corespunzătoare privind dozarea, vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru antagonistul receptorilor 5-HT_3 selectat. Dacă un corticosteroid, cum este dexametazona, se administrează concomitent cu EMEND, doza de corticosteroid administrată trebuie să fie 50% din doza uzuală (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Siguranța și eficacitatea capsulelor de 80 mg și 125 mg nu au fost demonstrate la copii cu vârsta mai mică de 12 ani. Nu sunt disponibile date. Consultați RCP-ul pentru pulbere pentru suspensie orală pentru dozarea corespunzătoare la sugari, copii mici și copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani.

Generalităţi
Datele referitoare la eficacitate în asociere cu alţi corticosteroizi şi antagonişti ai receptorilor 5-HT_3 sunt limitate. Pentru informaţii suplimentare referitoare la administrarea în asociere cu corticosteroizi (vezi pct. 4.5). Vă rugăm să consultaţi RCP-ul pentru medicamentele antagonişti ai receptorilor 5-HT_3 administrate în asociere.

Grupe speciale de pacienţi
Vârstnici (≥ *65 ani)*
Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Sex
Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de sex (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală sau la pacienţii cu afecţiune renală în stadiu terminal trataţi cu hemodializă (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele referitoare la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sunt limitate, iar pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu există date. Aprepitantul trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Mod de administrare
Capsula trebuie înghiţită întreagă.
EMEND poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Administratrea în asociere cu pimozidă, terfenadină, astemizol sau cisapridă (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată până la severă
Există informaţii limitate referitoare la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, iar pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu există date. EMEND trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 5.2).

Interacţiuni CYP3A4
EMEND trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care primesc concomitent substanţe active administrate oral care sunt metabolizate în principal pe calea CYP3A4 şi au un indice terapeutic mic, cum ar fi ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivați ai alcaloizilor din ergot, fentanil şi chinidină (vezi pct. 4.5). În plus, sunt necesare precauţii speciale la administrarea concomitentă cu irinotecan, deoarece asocierea poate determina o toxicitate crescută.

Administrarea în asociere cu warfarină (un substrat CYP2C9)
La pacienţii aflaţi în cursul unui tratament cronic cu warfarină, este necesară monitorizarea atentă a Raportului Internaţional Normalizat (INR) în timpul tratamentului cu EMEND şi timp de 14 zile după fiecare cură de 3 zile cu EMEND (vezi pct. 4.5).

Administrarea în asociere cu contraceptive hormonale
Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă pe durata administrării EMEND şi timp de 28 zile după aceea. Pe durata tratamentului cu EMEND şi timp de 2 luni după administrarea ultimei doze trebuie utilizate metode contraceptive alternative non hormonale suplimentare (vezi pct. 4.5).

Excipienţi
EMEND capsule conţine zahăr. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de tip intoleranţă la fructoză, sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză sau insuficienţă a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Aprepitant (125 mg/80 mg) este un substrat, un inhibitor moderat şi un inductor al CYP3A4. De asemenea, aprepitant este un inductor al CYP2C9. În timpul tratamentului cu EMEND este inhibată activitatea CYP3A4. După terminarea tratamentului, EMEND determină o inducţie uşoară şi tranzitorie a CYP2C9, a CYP3A4 şi a glucuronoconjugării. Se pare că aprepitantul nu interacţionează cu transportorul glicoproteinei P, fapt sugerat de absenţa interacţiunii aprepitantului cu digoxina.

Efectul aprepitantului asupra farmacocineticii altor substanţe active
Inhibarea CYP3A4
Fiind un inhibitor moderat al activităţii CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) poate creşte concentraţiile plasmatice ale substanţelor active metabolizate pe calea CYP3A4, administrate concomitent. În timpul tratamentului timp de 3 zile cu EMEND, expunerea totală pentru substraturile CYP3A4 administrate oral poate creşte de aproximativ 3 ori; este de aşteptat ca efectul aprepitantului asupra concentraţiilor plasmatice ale substraturilor CYP3A4 administrate intravenos să fie mai mic. EMEND nu trebuie administrat concomitent cu pimozidă, terfenadină, astemizol sau cisapridă (vezi pct. 4.3). Inhibarea CYP3A4 de către aprepitant poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale acestor substanţe active, cu posibila apariţie a unor reacţii adverse grave sau care pot pune viaţa în pericol. Administrarea EMEND concomitent cu substanţe active administrate oral care sunt metabolizate în principal pe calea CYP3A4 şi au un indice terapeutic mic, cum ar fi ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil şi chinidină trebuie făcută cu precauţie (vezi pct. 4.4).

Corticosteroizi
Dexametazonă: În cazul administrării concomitente cu EMEND 125 mg/80 mg, doza orală uzuală de dexametazonă trebuie redusă cu aproximativ 50 %. În studii clinice pentru chimioterapia inducătoare de greaţă şi vărsături (GVIC), alegerea dozei de dexametazonă a fost făcută în funcţie de interacţiunile cu alte substanţe active (vezi pct. 4.2). Administrarea EMEND în ziua 1 în doză de 125 mg în asociere cu 20 mg dexametazonă pe cale orală, iar în zilele 2-5 în doză de 80 mg/zi în asociere cu 8 mg dexametazonă pe cale orală, a crescut ASC pentru dexametazonă, un substrat al CYP3A4, de 2,2 ori în zilele 1 şi 5.

Metilprednisolonă: În cazul asocierii cu EMEND 125 mg/80 mg, doza uzuală de metilprednisolonă administrată pe cale intravenoasă trebuie redusă cu aproximativ 25 %, iar doza uzuală de metilprednisolonă administrată pe cale orală trebuie redusă cu aproximativ 50 %. EMEND, administrat în doză de 125 mg în ziua 1 şi de 80 mg/zi în zilele 2 şi 3, a crescut ASC pentru metilprednisolonă, un substrat pentru CYP3A4, de 1,3 ori în ziua 1 şi de 2,5 ori în ziua 3, atunci când aceasta a fost administrată concomitent, pe cale intravenoasă în doză de 125 mg în ziua 1 şi pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 2 şi 3.

În timpul tratamentului continuu cu metilprednisolonă, ASC pentru metilprednisolonă poate scădea mai târziu, în intervalul de 2 săptămâni după iniţierea administrării EMEND, datorită efectului inductor al aprepitantului asupra CYP3A4. Este de aşteptat ca acest efect să fie mai pronunţat în cazul administrării orale a metilprednisolonei.

Medicamente chimioterapice
În studii farmacocinetice, când a fost administrat în regim de 125 mg în ziua 1 şi 80 mg în zilele 2 şi 3, EMEND nu a influenţat farmacocinetica docetaxel administrat intravenos în ziua 1 sau a vinorelbin

administrat intravenos în ziua 1 sau ziua 8. Deoarece efectul EMEND pe farmacocinetica administrării orale a substratului CYP3A4 este mai mare decât efectul EMEND pe farmacocinetica administrării intravenoase a substratului CYP3A4, interacţiunea cu medicamentele chimioterapice administrate oral, metabolizate în principal sau parţial de către CYP3A4 (de exemplu, etopozid, vinorelbin) nu poate fi exclusă. La pacienţii cărora li se administrează medicamente metabolizate în principal sau parţial de către CYP3A4 se recomandă precauţie şi monitorizare suplimentară (vezi pct. 4.4). După punerea pe piaţă, în timpul administrării concomitente de aprepitant cu ifosfamidă, au fost raportate evenimente de neurotoxicitate, o posibilă reacţie adversă a ifosfamidei.

Imunosupresoare
Pe durata regimului GVIC de 3 zile, este de aşteptat o creştere tranzitorie moderată urmată de o scădere uşoară a expunerii imunosupresoarelor metabolizate pe calea CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, everolimus şi sirolimus). Datorită duratei scurte a regimului de 3 zile şi schimbărilor limitate, dependente de timp, privind expunerea, nu este recomandată reducerea dozei de imunosupresor pe durata celor 3 zile de administrare în asociere cu EMEND.

Midazolam
În cazul administrării concomitente a EMEND (125 mg/80 mg) cu midazolam sau alte benzodiazepine metabolizate pe calea CYP3A4 (alprazolam, triazolam), trebuie avute în vedere efectele posibilei creşteri a concentraţiilor plasmatice ale acestor medicamente.

EMEND a crescut ASC pentru midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, de 2,3 ori în ziua 1 şi de 3,3 ori în ziua 5, în cazul în care au fost administrate doze orale unice de 2 mg midazolam în zilele 1 şi 5 ale unei scheme terapeutice cu 125 mg EMEND în ziua 1 şi 80 mg/zi în zilele 2-5.

În alt studiu care a utilizat administrarea intravenoasă de midazolam, EMEND a fost administrat în doză de 125 mg în ziua 1 şi de 80 mg/zi în zilele 2 şi 3, iar midazolam a fost administrat intravenos în doză de 2 mg anterior regimului de 3 zile cu EMEND şi în zilele 4, 8 şi 15. EMEND a crescut ASC pentru midazolam cu 25 % în ziua 4 şi a scăzut ASC pentru midazolam cu 19 % în ziua 8 şi cu 4 % în ziua 15. Aceste efecte nu au fost considerate importante din punct de vedere clinic.

Într-un al treilea studiu în care s-a administrat midazolam intravenos şi oral, EMEND a fost administrat în doză de 125 mg în ziua 1 şi de 80 mg/zi în zilele 2 şi 3, în asociere cu ondansetron 32 mg în ziua 1, dexametazonă 12 mg în ziua 1 şi 8 mg în zilele 2-4. Această asociere (EMEND, ondansetron şi dexametazonă) a scăzut ASC pentru midazolam administrat oral cu 16 % în ziua 6, cu 9 % în ziua 8, cu 7 % în ziua 15 şi cu 17% în ziua 22. Aceste efecte nu au fost considerate importante din punct de vedere clinic.

S-a efectuat un studiu adiţional privind administrarea intravenoasă de midazolam şi EMEND. Midazolam intravenos 2 mg a fost administrat la 1 oră după administrarea orală a unei doze unice de EMEND de 125 mg. ASC plasmatică a midazolamului a crescut de 1,5 ori. Acest efect nu a fost considerat important din punct de vedere clinic.

Inducţie
Fiind un inductor slab al CYP2C9, al CYP3A4 şi al glucuronoconjugării, aprepitantul poate reduce concentraţiile plasmatice ale substraturilor eliminate pe aceste căi timp de două săptămâni după iniţierea tratamentului. Acest efect poate deveni evident doar după terminarea tratamentului de 3 zile cu EMEND. Inducţia este tranzitorie în cazul substraturilor pentru CYP2C9 şi CYP3A4, iar efectul maxim este atins după 3-5 zile de la terminarea curei de 3 zile cu EMEND. Efectul se menţine câteva zile, ulterior se reduce progresiv şi devine clinic nesemnificativ după două săptămâni de la terminarea tratamentului cu EMEND. Inducţia uşoară a glucuronoconjugării este observată şi după administrarea orală a unei doze de 80 mg de aprepitant timp de 7 zile. Nu sunt disponibile date referitoare la efectele asupra CYP2C8 şi CYP2C19. Se recomandă precauţie la administrarea în această perioadă de timp a warfarinei, acenocumarolului, tolbutamidei, fenitoinei sau a altor substanţe active cunoscute a fi metabolizate pe calea CYP2C9.

Warfarină
La pacienţii aflaţi în tratament cronic cu warfarină, timpul de protrombină (INR) trebuie monitorizat cu atenţie în timpul tratamentului cu EMEND şi timp de 2 săptămâni după fiecare cură de 3 zile cu EMEND (vezi pct. 4.4). Când a fost administrată o doză unică de 125 mg EMEND în ziua 1 şi de 80 mg/zi în zilele 2 şi 3 la subiecţi sănătoşi, stabilizaţi pe o schemă de tratament cronic cu warfarină, nu s-a observat niciun efect al EMEND asupra ASC plasmatice a warfarinei R(+) sau S(-) determinată în ziua 3; cu toate acestea, s-a observat o reducere cu 34 % a concentraţiei minime de warfarină S(-) (substrat al CYP2C9) însoţită de o reducere cu 14 % a INR la 5 zile după terminarea tratamentului cu EMEND.

Tolbutamidă
În cazul administrării orale a unor doze unice de 500 mg tolbutamidă anterior regimului de 3 zile de EMEND şi în zilele 4, 8 şi 15, EMEND, administrat în doză de 125 mg în ziua 1 şi de 80 mg/zi în zilele 2 şi 3, a scăzut ASC pentru tolbutamidă (substrat al CYP2C9) cu 23 % în ziua 4, cu 28 % în ziua 8 şi cu 15 % în ziua 15.

Contraceptivele hormonale
Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă în timpul administrării EMEND şi timp de 28 zile după aceea. Pe durata tratamentului cu EMEND şi timp de 2 luni după administrarea ultimei doze, trebuie utilizate metode contraceptive alternative non hormonale suplimentare.

Într-un studiu clinic au fost administrate doze unice dintr-un contraceptiv oral conţinând etinilestradiol şi noretindronă în zilele 1-21 împreună cu EMEND 125 mg în ziua 8 şi 80 mg/zi în zilele 9 şi 10, ondansetron 32 mg intravenos în ziua 8 şi dexametazonă administrată oral în doze de 12 mg în ziua 8 şi 8 mg/zi în zilele 9, 10 şi 11. În zilele 9-21 ale acestui studiu, s-au înregistrat reduceri de până la 64 % ale concentraţiilor bazale de etinilestradiol şi reduceri de până la 60 % ale concentraţiilor bazale de noretindronă.

Antagonişti 5-HT_3
În studiile clinice privind interacţiunea, aprepitant nu a prezentat efecte importante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pentru ondansetron, granisetron sau hidrodolasetron (metabolitul activ al dolasetronului).

<u>Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii aprepitantului</u>
Administrarea concomitentă de EMEND cu substanţe active care inhibă activitatea CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă şi inhibitori de protează) trebuie efectuată cu prudenţă, deoarece este de aşteptat ca asocierea să determine creşterea de câteva ori a concentraţiilor plasmatice de aprepitant (vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă a EMEND cu substanţe active puternic inductoare ale activităţii CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital), deoarece asocierea determină reducerea concentraţiilor plasmatice de aprepitant, cu posibila reducere a eficacităţii EMEND. Nu se recomandă administrarea concomitentă de EMEND cu preparate din plante medicinale ce conţin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Ketoconazol
La administrarea unei doze unice de 125 mg aprepitant în ziua 5 a unui regim terapeutic de 10 zile cu ketoconazol în doză de 400 mg/zi, inhibitor puternic al CYP3A4, ASC pentru aprepitant a crescut de aproximativ 5 ori şi timpul mediu terminal de înjumătăţire al aprepitantului a crescut de aproximativ 3 ori.

Rifampicină
La administrarea unei doze unice de 375 mg aprepitant în ziua 9 a unui regim terapeutic de 14 zile cu rifampicină în doză de 600 mg/zi, inductor puternic al CYP3A4, ASC pentru aprepitant a scăzut cu 91 % şi timpul mediu terminal de înjumătăţire a scăzut cu 68 %.

Copii și adolescenți
Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Contracepţia la bărbaţi şi femei
Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă pe perioada administrării şi timp de 28 zile după administrarea EMEND. Trebuie folosite metode contraceptive alternative non hormonale de rezervă în timpul tratamentului cu EMEND şi timp de 2 luni după ultima doză de EMEND (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Sarcina
Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea sarcinilor la aprepitant. Nu s-a stabilit complet potenţialul toxicităţii reproductive a aprepitantului, deoarece în studiile la animale nu au putut fi atinse nivele de expunere superioare celor ale expunerii umane la doza de 125 mg/80 mg. Aceste studii nu au evidenţiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, naşterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele potenţiale asupra reproducerii ale modificărilor în reglarea neurokininei. EMEND nu trebuie administrat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea
Aprepitant este excretat în laptele femelelor de şobolani. Nu se cunoaşte dacă aprepitant este excretat în laptele uman; de aceea, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu EMEND.

Fertilitatea
Nu s-a stabilit în mod cert potenţialul aprepitantului de a afecta fertilitatea, deoarece în studiile la animale nu au putut fi atinse nivele de expunere superioare celor ale expunerii umane la doza terapeutică. Aceste studii de fertilitate nu au evidenţiat efecte nocive directe sau indirecte asupra capacităţii de reproducere, fertilităţii, dezvoltării embrionare/fetale sau numărului şi motilităţii spermatozoizilor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

EMEND poate avea o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule, de a merge cu bicicleta şi de a folosi utilaje. După administrarea EMEND pot să apară amețeală și fatigabilitate (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Profilul de siguranţă al aprepitantului a fost evaluat la aproximativ 6500 adulți în mai mult de 50 studii și 184 copii și adolescenți în 2 studii clinice pediatrice pivot.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate cu o incidenţă mai mare la adulții trataţi cu o schemă terapeutică pe bază de aprepitant, comparativ cu cei cărora li s-a administrat terapie standard, în cursul Chimioterapiei cu Potenţial Emetogen Crescut (CPEC), au fost: sughiţ (4,6 % versus 2,9 %), creşterea alanin aminotransferazei (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsie (2,6 % versus 2,0 %), constipaţie (2,4 % versus 2,0 %), cefalee (2,0 % versus 1,8 %) şi scăderea apetitului alimentar (2,0 % versus 0,5 %). Cea mai frecventă reacţie adversă raportată cu o incidenţă mai mare la pacienţii trataţi cu o schemă terapeutică pe bază de aprepitant, comparativ cu cei care cărora li s-a administrat tratament standard, în cursul Chimioterapiei cu Potenţial Emetogen Moderat (CPEM) a fost fatigabilitatea (1,4 % versus 0,9 %).

În timpul administrării chimioterapiei anticanceroase cu potențial emetogen, cele mai frecvente reacții adverse raportate cu o incidență mai mare la copii și adolescenți tratați urmând o schemă terapeutică pe bază de aprepitant comparativ cu schema terapeutică de control au fost sughiț (3,3 % comparativ cu 0,0 %) și hiperemie (1,1 % comparativ cu 0,0 %).

Lista reacţiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacţii adverse au fost observate într-o analiză cumulată a studiilor CPEC şi CPEM cu o incidenţă mai mare la aprepitant decât la terapia standard la adulți sau copii și adolescenți sau în utilizarea după punerea pe piață. Categoriile de frecvență din tabel se bazează pe studiile la adulți; frecvențele observate în studiile la copii și adolescenți au fost similare sau mai scăzute, cu excepția cazurilor prezentate în tabel. Unele RA mai puțin frecvente la populația adultă nu au fost observate în studiile la copii și adolescenți.

Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) şi foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Reacţia adversă	Frecvenţa
Infecţii şi infestări		
	candidoză, infecţie stafilococică	rare
Tulburări hematologice şi limfatice	neutropenie febrilă, anemie	mai puţin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	reacţii de hipersensibilitate incluzând reacţii anafilactice	necunoscută
Tulburări metabolice şi de nutriţie	scăderea apetitului alimentar	frecvente
	polidipsie	rare
Tulburări psihice	anxietate	mai puţin frecvente
	dezorientare, dispoziţie euforică	rare
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	frecvente
	ameţeală, somnolenţă	mai puţin frecvente
	tulburare cognitivă, letargie, disgeuzie	rare
Tulburări oculare		
	conjunctivită	rare
Tulburări acustice şi vestibulare	tinitus	rare
Tulburări cardiace	palpitaţii	mai puţin frecvente
	bradicardie, tulburări cardiovasculare	rare
Tulburări vasculare		
	bufeuri/hiperemie	mai puţin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	sughiţ	frecvente
	durere orofaringiană, strănut, tuse, creşterea secreţiilor nazale, iritaţie faringiană	rare
Tulburări gastro-intestinale	constipaţie, dispepsie	frecvente
	eructaţie, greaţă†, vărsături†, boală de reflux gastro-esofagian, durere abdominală, xerostomie, flatulenţă	mai puţin frecvente
	ulcer duodenal perforat, stomatită, distensie abdominală, materii fecale tari, colită neutropenică	rare
Tulburări cutanate şi ale ţesutului subcutanat	erupţii cutanate tranzitorii, acnee	mai puţin frecvente
	reacţie de fotosensibilitate, hiperhidroză, seboree, leziuni cutanate, erupţii cutanate tranzitorii pruriginoase, sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică	rare
	prurit, urticarie	necunoscută
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	slăbiciune musculară, spasme musculare	rare
Tulburări renale şi ale căilor urinare	disurie	mai puţin frecvente
	polakiurie	rare

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Reacţia adversă	Frecvenţa
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	fatigabilitate	frecvente
	astenie, stare de rău general	mai puţin frecvente
	edeme, disconfort toracic, tulburări de mers	rare
Investigaţii diagnostice	creşterea ALAT	frecvente
	creşterea ASAT, creşterea fosfatazei alcaline	mai puţin frecvente
	hematurie, hiponatremie, scădere ponderală, scăderea numărului de neutrofile, glucozurie, eliminare crescută de urină	rare

[†]Greaţa şi vărsăturile au reprezentat parametrii de eficacitate în primele 5 zile după tratamentul chimioterapic şi au fost raportate ca reacţii adverse numai după aceea.

Descrierea reacţiilor adverse selectate
Profilurile reacţiilor adverse la adulți pentru extensia Multiple-Cycle (cicluri multiple) din studiile CPEC şi CPEM de până la 6 cicluri suplimentare de chimioterapie au fost, în general, similare cu cel observat la ciclul 1.

Într-un studiu clinic suplimentar controlat cu comparator activ la 1169 pacienţi adulți cărora li s-a administrat aprepitant şi CPEC, profilul reacţiilor adverse a fost în general similar celui observat în alte studii CPEC cu aprepitant.

Studii non-GVIC
Reacţii adverse suplimentare au fost observate la pacienţii adulți trataţi cu o doză unică de 40 mg de aprepitant pentru greţurile şi vărsăturile postoperatorii (GVPO) cu o incidenţă mai mare decât cu ondansetron: dureri în etajul abdominal superior, sunete intestinale anormale, constipaţie*, disartrie, dispnee, hipoestezie, insomnie, mioză, greaţă, perturbări senzoriale, disconfort stomacal, subileus*, acuitate vizuală redusă, wheezing.
*Raportate la pacienţii care utilizează o doză mai mare de aprepitant.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj trebuie întreruptă administrarea EMEND şi trebuie efectuate tratament general de susţinere a funcţiilor vitale şi monitorizare. Datorită acţiunii antiemetice a aprepitantului, este posibil ca emeza indusă de un medicament să nu fie eficientă în aceste cazuri.

Aprepitant nu poate fi îndepărtat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice şi medicamente pentru combaterea greţei, codul ATC: A04AD12

Aprepitant este un antagonist selectiv, cu afinitate înaltă, al receptorilor neurokininici 1 (NK_1) pentru substanţa P umană.

Schema terapeutică de 3 zile pe bază de aprepitant la adulți

În 2 studii randomizate, de tip dublu-orb, care au cuprins un număr total de 1094 pacienţi adulți trataţi cu chimioterapie care a inclus cisplatină în doză ≥ 70 mg/m^2, administrarea aprepitantului în asociere cu o schemă terapeutică de ondansetron/dexametazonă (vezi pct. 4.2) a fost comparată cu o schemă terapeutică standard (placebo plus ondansetron 32 mg administrat intravenos în ziua 1 plus dexametazonă administrată pe cale orală 20 mg în ziua 1 şi 8 mg de 2 ori pe zi în zilele 2-4). Deşi în studiile clinice a fost folosită doza de 32 mg ondansetron administrat intravenos, aceasta nu mai este doza recomandată. A se vedea informaţiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT_3 selectat pentru informaţii corespunzătoare privind dozarea.

Evaluarea eficacităţii s-a bazat pe următorul obiectiv compus: răspuns complet (definit ca absenţa episoadelor emetice şi absenţa administrării terapiei de salvare), în principal în timpul ciclului 1. Rezultatele au fost evaluate pentru fiecare studiu în mod individual şi pentru cele 2 studii combinate.

În Tabelul 1 este prezentat un rezumat al principalelor rezultate ale analizei combinate ale celor două studii.

Tabelul 1
Procentul răspunsurilor la pacienţii adulți la care s-a administrat chimioterapie cu potenţial emetogen crescut, pe grupe de tratament şi fază — Ciclul 1

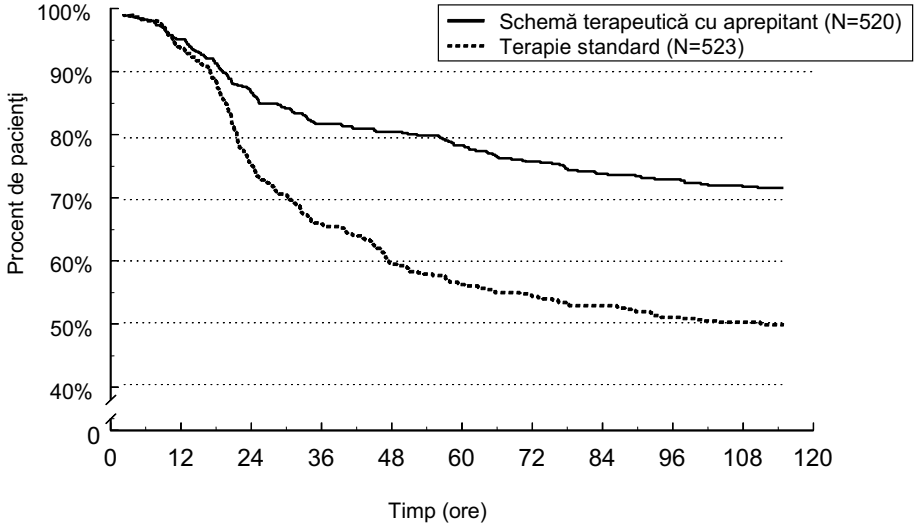
OBIECTIVE COMPUSE	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 521)† %	Tratament standard (N= 524)† %	Diferenţe* %	(IÎ 95%)
Răspuns complet (fără emeză şi fără terapie de salvare)				
Global (0-120 ore)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 ore	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 ore	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
OBIECTIVE INDIVIDUALE				
Fără emeză (fără episoade de emeză, indiferent de utilizarea sau nu a terapiei de salvare)				
Global (0-120 ore)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 ore	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 ore	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Fără greţuri semnificative (VAS maxim < 25 mm pe o scală între 0-100 mm)				
Global (0-120 ore)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 ore	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Intervalele de încredere au fost calculate fără ajustări în funcţie de sex şi chimioterapia concomitentă, care au fost incluse în analiza iniţială a riscului relativ şi a modelelor logistice.

† Un pacient din schema terapeutică pe bază de aprepitant a prezentat date doar în faza acută şi a fost exclus din analizele globale din faza finală; un pacient din schema terapeutică standard a prezentat date doar în faza finală şi a fost exclus din analizele globale din faza acută.

Intervalul estimat până la prima emeză în analiza combinată este ilustrat prin curba Kaplan-Meier din Figura 1.

Figura 1
Procentul de pacienţi adulţi trataţi cu chimioterapie cu potenţial emetogen crescut care nu a prezentat emeză pe intervalul de timp – Ciclul 1



Diferenţe semnificative statistic în ceea ce priveşte eficacitatea au fost, de asemenea, observate în fiecare dintre cele 2 studii analizate individual.

În aceleaşi 2 studii clinice, 851 pacienţi adulţi au continuat tratamentul în extensia Multiple-Cycle (cicluri multiple) până la 5 cicluri suplimentare de chimioterapie. Aparent, eficacitatea schemei terapeutice pe bază de aprepitant s-a menţinut pe durata tuturor ciclurilor.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, care a cuprins un număr total de 866 pacienţi adulţi (864 femei, 2 bărbaţi) trataţi cu chimioterapie care a inclus ciclofosfamidă 750-1500 mg/m^2, sau ciclofosfamidă 500-1500 mg/m^2 şi doxorubicină (≤ 60 mg/m^2) sau epirubicină (≤ 100 mg/m^2), administrarea aprepitantului în asociere cu o schemă terapeutică cu ondansetron/dexametazonă (vezi pct. 4.2) a fost comparată cu terapia standard (placebo plus ondansetron 8 mg administrat pe cale orală-de 2 ori pe zi în ziua 1 şi la fiecare 12 ore în zilele 2 şi 3-plus dexametazonă 20 mg administrată pe cale orală în ziua 1).

Evaluarea eficacităţii s-a bazat pe un obiectiv compus: răspuns complet (definit ca absenţa episoadelor emetice şi absenţa administrării terapiei de salvare), în principal în timpul ciclului 1.

Un rezumat al principalelor rezultate ale studiului este prezentat în Tabelul 2.

Tabelul 2
Procentul răspunsurilor la pacienţii adulți pe grupe de tratament şi fază — Ciclul 1
Chimioterapie cu potenţial emetogen moderat

OBIECTIVE COMPUSE	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 433)† %	Tratament standard (N= 424) %	Diferențe* %	(IÎ 95%)
Răspuns complet (fără emeză şi fără terapie de salvare)				
Global (0-120 ore)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 ore	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 ore	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
OBIECTIVE INDIVIDUALE				
Fără emeză (fără episoade de emeză, indiferent de utilizarea sau nu a terapiei de salvare)				
Global (0-120 ore)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 ore	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 ore	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Fără greţuri semnificative (VAS maxim < 25 mm pe o scală între 0-100 mm)				
Global (0-120 ore)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 ore	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 ore	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Intervalele de încredere au fost calculate fără ajustări în funcţie de grupa de vârstă (< 55 ani, ≥ 55 ani) şi de grupul investigator, care au fost incluse în analiza iniţială a riscului relativ şi a modelelor logistice.
† Un pacient din schema terapeutică pe bază de aprepitant a prezentat date doar în faza acută şi a fost exclus din analizele globale din faza finală.

În acelaşi studiu clinic, 744 pacienţi adulți au continuat tratamentul în extensia Multiple-Cycle (cicluri multiple) până la 3 cicluri suplimentare de chimioterapie. Aparent, eficacitatea schemei terapeutice pe bază de aprepitant s-a menţinut pe durata tuturor ciclurilor.

Într-un al doilea studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, schema terapeutică pe bază de aprepitant a fost comparată cu schema terapeutică standard la 848 pacienţi adulți (652 femei, 196 bărbaţi) trataţi cu o schemă chimioterapeutică care a inclus oricare doză intravenoasă de oxaliplatin, carboplatin, epirubicină, idarubicină, ifosfamidă, irinotecan, daunorubicină, doxorubicină; ciclofosfamidă intravenoasă (< 1500 mg/m^2); sau citarabină intravenoasă (> 1 g/m^2). Pacienţilor trataţi cu schema terapeutică pe bază de aprepitant li s-a administrat chimioterapie pentru o varietate de tipuri de tumori incluzând 52 % cu cancer de sân, 21 % cu cancere gastro-intestinale inclusiv cancer colorectal, 13 % cu cancer pulmonar şi 6 % cu cancere ginecologice. Schema terapeutică pe bază de aprepitant în asociere cu o schemă terapeutică cu ondansetron/dexametazonă (vezi pct. 4.2) a fost comparată cu terapia standard (placebo în asociere cu ondansetron 8 mg administrat pe cale orală (de 2 ori pe zi în ziua 1 şi la intervale de 12 ore în zilele 2 şi 3) plus dexametazonă 20 mg administrată pe cale orală în ziua 1).

Evaluarea eficacităţii s-a bazat pe următoarele criterii principale şi secundare finale de evaluare: absența vărsăturilor în perioada globală (0 până la 120 ore post-chimioterapie), evaluarea siguranţei şi tolerabilităţii schemei terapeutice pe bază de aprepitant pentru greața şi vărsăturile induse de chimioterapie (GVIC), şi răspuns complet (definit ca absenţa vărsăturilor şi absenţa administrării terapiei de salvare) în perioada globală (0 până la 120 ore post-chimioterapie). În plus, absenţa greţei semnificative în perioada globală (0 până la 120 ore post-chimioterapie) a fost evaluată ca un criteriu explorator final de evaluare şi în fazele acute şi întârziate ca analiză post-hoc.

Un rezumat al principalelor rezultate ale studiului este prezentat în Tabelul 3.

Tabel 3
Procentul răspunsurilor la pacienţii adulţi pe grupe de tratament şi fază pentru Studiul 2 — Ciclul 1
Chimioterapie cu potenţial emetogen moderat

	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 425) %	Tratament standard (N= 406) %	Diferenţe * %	(IÎ 95 %)
Răspuns complet (fără emeză şi fără terapie de salvare)				
Global (0-120 ore)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 ore	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 ore	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Fără emeză (fără episoade de emeză, indiferent de utilizarea sau nu a terapiei de salvare)				
Global (0-120 ore)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 ore	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 ore	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Fără greţuri semnificative (VAS maxim < 25 mm pe o scală între 0-100 mm)				
Global (0-120 ore)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 ore	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 ore	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

* Intervalele de încredere au fost calculate fără ajustări în funcţie de sex şi regiune, care au fost incluse în analiza iniţială utilizând modelele logistice.

Beneficiul schemei terapeutice asociate cu aprepitant la întreaga populaţie participantă la studiu a fost determinat în principal de rezultatele observate la pacienţii cu un control slab obţinut cu schema terapeutică standard, cum ar fi la femei, deşi rezultatele au fost numeric mai bune indiferent de vârstă, tip de tumoră sau sex. A fost obţinut răspuns complet la schema terapeutică pe bază de aprepitant şi respectiv la tratamentul standard la 209/304 (65 %) şi 161/320 (50 %) la femei şi 83/101 (82 %) şi 68/87 (78 %) la bărbaţi.

Copii şi adolescenţi

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ, care a inclus 302 copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 17 ani) cărora li s-au administrat chimioterapie cu potențial emetogen moderat sau mare, schema terapeutică pe bază de aprepitant a fost comparată cu o schemă terapeutică de control pentru prevenirea GVIC. Eficacitatea schemei terapeutice cu aprepitant a fost evaluată într-un singur ciclu (Ciclul 1). Pacienții au avut posibilitatea de a urma în mod deschis tratamentul cu aprepitant în cicluri ulterioare (Cicluri opționale 2-6); cu toate acestea, eficacitatea nu a fost evaluată în aceste cicluri opționale. Schema terapeutică pe bază de aprepitant pentru adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani (n=47) a constat în EMEND capsule 125 mg pe cale orală în ziua 1 și 80 mg/zi în ziua 2 și 3, în asociere cu ondansetron în ziua 1. Schema terapeutică pe bază de aprepitant pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani (n=105) a constat în EMEND pulbere pentru suspensie orală 3,0 mg/kg (până la 125 mg) pe cale orală în ziua 1 și 2,0 mg/kg (până la 80 mg) pe cale orală în zilele 2 și 3, în asociere cu ondansetron în ziua 1. Schema terapeutică de control la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani (n=48) și copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani (n=102) a constat în placebo în loc de aprepitant în zilele 1, 2 și 3 în asociere cu ondansetron în ziua 1. EMEND sau placebo și ondansetron au fost administrate cu 1 oră și respectiv cu 30 minute înainte de inițierea chimioterapiei. Administrarea intravenoasă a dexametazonei a fost permisă în cadrul schemei terapeutice antiemetice pentru copiii și adolescenții din ambele grupe de vârsta, în funcție de decizia medicului. În cazul copiilor și adolescenților care au primit aprepitant, a fost necesară reducerea dozei (50 %) de dexametazonă. Nu a fost necesară reducerea dozei în cazul copiilor și adolescenților care au primit schema terapeutică de control. Dintre copii și adolescenți, la

29 % din cei care au primit schema terapeutică pe bază de aprepitant și la 28 % din cei care au primit schema terapeutică de control, s-a administrat dexametazona ca parte a schemei terapeutice din Ciclul 1.

Activitatea antiemetică a EMEND a fost evaluată pe o perioadă de 5 zile (120 ore) după inițierea chimioterapiei în ziua 1. Obiectivul clinic primar a fost răspunsul complet în faza tardivă (25 până la 120 ore după inițierea chimioterapiei) în Ciclul 1. Un rezumat al principalelor rezultate ale studiului este prezentat în Tabelul 4.

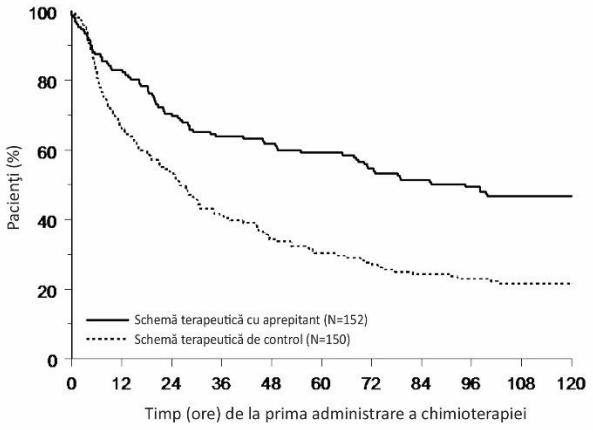
Tabelul 4
Numărul (%) de copii și adolescenți cu răspuns complet și fără vărsături pe grupe de tratament și fază – Ciclul 1 (populație în intenție de tratament)

	Schema terapeutică pe bază de aprepitant n/m (%)	Schema terapeutică de control n/m (%)
OBIECTIV CLINIC PRIMAR		
Răspuns complet* – Faza tardivă	77/152 (50,7)†	39/150 (26,0)
ALTE OBIECTIVE CLINICE PRESPECIFICATE		
Răspuns complet* – Faza acută	101/152 (66,4)‡	78/150 (52,0)
Răspuns complet * – Faza globală	61/152 (40,1)†	30/150 (20,0)
Fără vărsături§ – Faza globală	71/152 (46,7)†	32/150 (21,3)

*Răspuns complet = Fără vărsături sau eructație sau reflex de vărsătură și fără utilizarea medicației de urgență.
†p < 0,01 atunci când se compară cu schema terapeutică de control.
‡p < 0,05 atunci când se compară cu schema terapeutică de control.
§Fără vărsături = fără vărsături sau eructație sau reflex de vărsătură.
n/m = Număr de pacienți cu răspunsul dorit/număr de pacienți incluși în interval.
Faza acută: 0 până la 24 ore după inițierea chimioterapiei.
Faza tardivă: 25 până la 120 ore după inițierea chimioterapiei.
Faza globală: 0 până la 120 ore după inițierea chimioterapiei.

Timpul estimat până la primele vărsături după inițierea tratamentului chimioterapic a fost mai mare în cazul schemei terapeutice pe bază de aprepitant (timpul median estimat până la primele vărsături a fost de 94,5 ore) comparativ cu grupul care a primit schema terapeutică de control (timpul median estimat până la primele vărsături a fost de 26,0 ore) așa cum arată curbele Kaplan-Meier din Figura 2.

Figura 2
Timp până la primul episod de vărsături de la începutul administrării chimioterapiei - copii și adolescenți în faza globală-Ciclul 1 (populație în intenție de tratament)



O analiză a eficacităţii la nivelul subpopulaţiilor din Ciclul 1 a demonstrat că, indiferent de categoria de vârstă, sex, utilizarea dexametazonei pentru profilaxia antiemetică şi de potenţialul emetogen al chimioterapiei, schema terapeutică pe bază de aprepitant a oferit un control mai bun faţă de cel obţinut cu schema terapeutică de control în ceea ce priveşte obiectivele clinice de răspuns complet.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Aprepitant prezintă o farmacocinetică nelineară. Atât clearance-ul, cât şi biodisponibilitatea absolută scad odată cu creşterea dozei.

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută medie a aprepitantului după administrare orală este de 67% pentru capsula de 80 mg şi de 59 % pentru capsula de 125 mg. Media concentraţiei plasmatice maxime (C_{max}) a aprepitantului s-a înregistrat la aproximativ 4 ore (t_{max}). Administrarea orală a unei capsule cu un mic dejun standard de aproximativ 800 Kcal a determinat o creştere de până la 40 % a ASC pentru aprepitant. Această creştere nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

Farmacocinetica aprepitantului este nelineară în limitele dozelor clinice. La adulţi tineri sănătoşi, creşterea $ASC_{0-\infty}$ a fost cu 26 % mai mare decât raportul dozelor unice de 80 mg şi 125 mg administrate postprandial.

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 125 mg EMEND în ziua 1 şi 80 mg o dată pe zi în zilele 2 şi 3, $ASC_{0-24ore}$ (medie ± DS) a fost de 19,6 ± 2,5 µg•oră/ml şi 21,2 ± 6,3 µg•oră/ml în zilele 1 şi respectiv 3. C_{max} a fost de 1,6 ± 0,36 µg/ml şi 1,4 ± 0,22 µg/ml în zilele 1 şi respectiv 3.

Distribuţie
Aprepitantul se leagă în proporţie mare de proteine, media fiind de 97 %. La om, la starea de echilibru, volumul geometric aparent mediu de distribuţie (Vd_{ss}) este de aproximativ 66 l.

Metabolizare
Aprepitantul este supus unei metabolizări extensive. După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 100 mg fosaprepitant marcat cu [^{14}C], un promedicament pentru aprepitant, la adulţi tineri sănătoşi, aprepitantul este responsabil pentru aproximativ 19% din radioactivitatea plasmatică determinată după 72 ore, ceea ce indică prezenţa substanţială a metaboliţilor în plasmă. În plasma umană au fost identificaţi 12 metaboliţi ai aprepitantului. Metabolizarea aprepitantului se produce, în principal, prin oxidarea inelului morfolinic şi a catenelor sale, metaboliţii rezultaţi având o activitate slabă. Studiile *in vitro* care au utilizat microzomi hepatici umani indică faptul că aprepitantul este metabolizat în principal de către CYP3A4, cu o contribuţie potenţială minoră a CYP1A2 şi CYP2C19.

Eliminare
Aprepitantul nu se elimină nemetabolizat prin urină. Metaboliţii sunt excretaţi în urină, iar pe calea excreţiei biliare, în fecale. După administrarea intravenoasă la subiecţi sănătoşi a unei doze unice de 100 mg fosaprepitant marcat cu [^{14}C], un promedicament pentru aprepitant, 57 % din radioactivitate a fost detectată în urină, iar 45 % în materiile fecale.

Clearance-ul plasmatic al aprepitantului este dependent de doză, scăzând cu creşterea acesteia şi variind între aproximativ 60 şi 72 ml/minut în intervalul dozelor terapeutice. Timpul de înjumătăţire variază aproximativ de la 9 la 13 ore.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi
Vârstnici: După administrarea orală a unei doze unice de 125 mg aprepitant în ziua 1 şi a unei doze de 80 mg o dată pe zi în zilele 2-5, $ASC_{0-24ore}$ pentru aprepitant a fost cu 21 % mai mare în ziua 1 şi cu 36 % mai mare în ziua 5 la vârstnici (≥ 65 ani), comparativ cu adulţii tineri. C_{max} a fost cu 10 % mai mare în ziua 1 şi cu 24 % mai mare în ziua 5 la vârstnici, comparativ cu adulţii tineri. Aceste diferenţe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozelor de EMEND la pacienţii vârstnici.

Sex: După administrarea orală a unei doze unice de 125 mg aprepitant, C_{max} pentru aprepitant este cu 16 % mai mare la femei, comparativ cu bărbaţii. Timpul de înjumătăţire al aprepitantului este cu 25 % mai mic la femei comparativ cu bărbaţii, iar t_{max} se înregistrează după aproximativ acelaşi interval de timp. Aceste diferenţe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozelor de EMEND în funcţie de sex.

Insuficienţă hepatică: Insuficienţa hepatică uşoară (Child-Pugh clasă A) nu influenţează farmacocinetica aprepitantului în mod semnificativ din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Din datele existente nu pot fi trase concluzii referitoare la influenţa insuficienţei hepatice moderate (Child-Pugh clasă B) asupra farmacocineticii aprepitantului. Nu există date clinice sau farmacocinetice la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasă C).

Insuficienţă renală: La pacienţi cu insuficienţă renală severă (Cl creatinină < 30 ml/minut) şi la cei cu afecţiuni renale în stadiu terminal (ARST) care necesită hemodializă a fost administrată o doză unică de 240 mg aprepitant.

La pacienţii cu insuficienţă renală severă, $ASC_{0-\infty}$ pentru aprepitantul total (liber şi legat de proteine) a scăzut cu 21 %, iar C_{max} a scăzut cu 32 %, comparativ cu subiecţii sănătoşi. La pacienţii cu ARST care fac hemodializă, $ASC_{0-\infty}$ pentru aprepitantul total a scăzut cu 42 %, iar C_{max} a scăzut cu 32 %. Datorită scăderii uşoare a legării aprepitantului de proteine la pacienţii cu afecţiuni renale, ASC pentru aprepitantul liber, farmacologic activ, nu a fost influenţată semnificativ la pacienţii cu insuficienţă renală, comparativ cu subiecţii sănătoşi. Hemodializa efectuată la 4 sau 48 ore după administrarea dozei nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii aprepitantului; mai puţin de 0,2 % din doză a fost recuperată în dializat.

Nu este necesară ajustarea dozei de EMEND la pacienţi cu insuficienţă renală sau la pacienţi cu ARST care fac hemodializă.

Copii și adolescenți: În cadrul schemei terapeutice de 3 zile, dozarea capsulelor de aprepitant (125/80/80 mg) la pacienți adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) a determinat o $ASC_{0-24ore}$ peste 17 µg•oră/ml în ziua 1 cu concentrații (C_{min}) la sfârșitul zilelor 2 și 3 peste 0,4 µg/ml la majoritatea pacienților. Valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a fost aproximativ 1,3 µg/ml în ziua 1, înregistrându-se la aproximativ 4 ore. În cadrul schemei terapeutice de 3 zile, dozarea pulberii pentru suspensie orală de aprepitant (3/2/2 mg/kg) la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani a determinat o $ASC_{0-24ore}$ peste 17 µg•oră/ml în ziua 1 cu concentrații (C_{min}) la sfârșitul zilelor 2 și 3 peste 0,1 µg/ml la majoritatea pacienților. Valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a fost aproximativ 1,2 µg/ml în ziua 1, înregistrându-se între 5 și 7 ore.

O analiză farmacocinetică populațională a aprepitantului la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 17 ani) sugerează faptul că sexul și rasa nu au un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii aprepitantului.

<u>Relaţia între concentraţie şi efect</u>
Utilizând un trasor cu specificitate crescută pentru receptorii NK_1, studiile tomografice cu emisie de pozitroni (PET) efectuate la bărbaţi tineri sănătoşi au demonstrat faptul că aprepitantul pătrunde în creier şi se leagă de receptorii NK_1 într-un mod dependent de doză şi de concentraţia plasmatică. Concentraţiile plasmatice de aprepitant obţinute după o schemă terapeutică de 3 zile cu EMEND la adulți furnizează o saturare de peste 95 % a receptorilor cerebrali NK_1.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele preclinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenţionale de toxicitate după administrare unică și după doze repetate, genotoxicitate, potenţial carcinogen, de toxicitate asupra funcţiei de reproducere și dezvoltării. Cu toate acestea, trebuie reţinut că expunerea sistemică la rozătoare a fost similară sau chiar inferioară expunerii terapeutice la om la doza de 125 mg/80 mg. În particular, deşi în studiile asupra funcţiei reproductive nu s-au înregistrat reacţii

adverse la nivelele de expunere umană, expunerile la animale nu sunt suficiente pentru a evalua în mod adecvat riscurile potenţiale la om.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă la șobolanii tratați din ziua postnatală 10 până în ziua 63, aprepitantul a condus la o deschidere vaginală timpurie la femele, începând cu doza de 250 mg/kg de două ori pe zi și la o separare prepuţială întârziată la masculi, începând cu doza de 10 mg/kg de două ori pe zi. Nu au existat limite privind expunerea relevantă clinic. Nu s-au înregistrat efecte legate de tratament asupra împerecherii, fertilității sau privind supraviețuirea embrionară/fetală și nu s-au produs modificări patologice la nivelul organelor reproducătoare. Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă la câinii tratați din ziua postnatală 14 până la ziua 42, s-a observat reducerea greutății testiculare și a dimensiunii celulelor Leydig la masculi la doza de 6 mg/kg/zi și creșterea greutății uterului, hipertrofia uterului și a colului uterin și edemul țesutului vaginal au fost observate la femele începând cu doza de 4 mg/kg/zi. Nu au existat limite privind expunerea relevantă clinic la aprepitant. În cazul tratamentului pe termen scurt conform schemei terapeutice recomandate ale dozelor, aceste rezultate nu sunt considerate a fi relevante clinic.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Conţinutul capsulei
Zahăr
Celuloză microcristalină (E 460)
Hidroxipropilceluloză (E 463)
Laurilsulfat de sodiu

Capsula (125 mg)
Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Oxid roşu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)

Capsula (80 mg)
Gelatină
Dioxid de titan (E 171)

Cerneala de inscripţionare
Shellac
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Sunt disponibile diferite mărimi de ambalaj, conţinând capsule cu diferite dozaje.

Blister de aluminiu conţinând o capsulă de 80 mg.
Blister de aluminiu conţinând două capsule de 80 mg.
5 blistere de aluminiu fiecare conţinând o capsulă de 80 mg.

Blister de aluminiu conţinând o capsulă de 125 mg.
5 blistere de aluminiu fiecare conţinând o capsulă de 125 mg.

Blister de aluminiu conţinând o capsulă de 125 mg şi două de 80 mg.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaje să fie comercializate.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale la eliminare.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/262/001
EU/1/03/262/002
EU/1/03/262/003
EU/1/03/262/004
EU/1/03/262/005
EU/1/03/262/006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 11 noiembrie 2003
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 22 septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conţine aprepitant 125 mg. După reconstituire, 1 ml de suspensie orală conţine aprepitant 25 mg.

Excipient(ţi) cu efect cunoscut
Fiecare plic conţine zahăr aproximativ 125 mg şi lactoză 468,7 mg (sub formă anhidră).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală.

Pulbere de culoare roz până la roz deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Prevenirea senzaţiei de greaţă şi vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase cu potențial emetogen moderat sau mare la copii, copii mici şi sugari cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani.

EMEND pulbere pentru suspensie orală se administrează în cadrul terapiei combinate (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze şi mod de administrare

Doar profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să prepare suspensia orală și să măsoare doza de medicament.

Doze
Copii şi adolescenţi
Sugari, copii mici şi copii (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani şi nu mai puțin de 6 kg)
EMEND se administrează timp de 3 zile în cadrul unei scheme terapeutice care cuprinde un antagonist al receptorilor 5-HT_3. Doza recomandată de EMEND pulbere pentru suspensie orală se stabileşte în funcţie de greutatea corporală, așa cum este specificat în tabelul de mai jos. EMEND se administrează pe cale orală, cu o oră înainte de începerea chimioterapiei, în zilele 1, 2 şi 3. Dacă nu se administrează chimioterapie în zilele 2 şi 3, EMEND trebuie administrat dimineaţa. Pentru informaţii corespunzătoare privind dozarea, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru antagonistul receptorilor 5-HT_3 selectat. Dacă un corticosteroid, cum este dexametazona, se administrează concomitent cu EMEND, doza de corticosteroid administrată trebuie să fie 50% din doza uzuală (vezi pct. 4.5 şi 5.1).

Doza de EMEND suspensie orală recomandată la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 12 ani

	Ziua 1	**Ziua 2**	**Ziua 3**
EMEND suspensie orală 25 mg/ml	3 mg/kg oral Doza maximă 125 mg	2 mg/kg oral Doza maximă 80 mg	2 mg/kg oral Doza maximă 80 mg

Eficacitatea formulării farmaceutice de 125 mg pulbere pentru suspensie orală nu a fost stabilită la copii cu vârsta de 12 ani şi peste. Pentru adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi 17 ani, EMEND este disponibil sub formă de capsule care conțin aprepitant 80 mg sau 125 mg.

Siguranţa şi eficacitatea EMEND pulbere pentru suspensie orală la sugari cu vârsta sub 6 luni sau cu o greutate corporală sub 6 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Generalităţi
Datele referitoare la eficacitate în asociere cu alţi corticosteroizi şi antagonişti ai receptorilor 5-HT_3 sunt limitate. Pentru informaţii suplimentare referitoare la administrarea în asociere cu corticosteroizi (vezi pct. 4.5). Vă rugăm să consultaţi RCP-ul medicamentelor de tip antagonişti ai receptorilor 5-HT_3 administrate în asociere.

Grupe speciale de pacienţi
Sex
Nu este necesară ajustarea dozei în funcţie de sex (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă renală
Nu este necesară ajutarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală sau la pacienţii cu afecțiune renală în stadiu terminal trataţi cu hemodializă (vezi pct. 5.2).

Insuficienţă hepatică
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele referitoare la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sunt limitate, iar pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu există date. Aprepitantul trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Mod de administrare
Suspensia orală poate fi administrată cu sau fără alimente.
Pentru detalii privind pregătirea şi administrarea suspensiei, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Administrarea în asociere cu pimozidă, terfenadină, astemizol sau cisapridă (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată până la severă
Există informaţii limitate referitoare la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, iar pentru pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu există date. EMEND trebuie utilizat cu precauţie la aceşti pacienţi (vezi pct. 5.2).

Interacţiuni CYP3A4
EMEND trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care primesc concomitent substanţe active administrate oral care sunt metabolizate în principal pe calea CYP3A4 şi au un indice terapeutic mic,

cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivați ai alcaloizilor din ergot, fentanil şi chinidină (vezi pct. 4.5). În plus, sunt necesare precauţii speciale la administrarea concomitentă cu irinotecan deoarece asocierea poate determina o toxicitate crescută.

Administrarea în asociere cu warfarină (un substrat CYP2C9)
La pacienţii aflați în cursul unui tratament cronic cu warfarină, este necesară monitorizarea atentă a Raportului Internaţional Normalizat (INR) în timpul tratamentului cu EMEND şi timp de 14 zile după fiecare cură de 3 zile cu EMEND (vezi pct. 4.5).

Administrarea în asociere cu contraceptive hormonale
Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă pe durata administrării EMEND şi timp de 28 zile după aceea. Pe durata tratamentului cu EMEND şi timp de 2 luni după administrarea ultimei doze trebuie utilizate metode contraceptive alternative non hormonale suplimentare (vezi pct 4.5).

Excipienţi
EMEND pulbere pentru suspensie orală conţine zahăr şi lactoză. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de tip intoleranţă la fructoză sau galactoză, sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză, deficit total de lactază sau insuficienţă a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Aprepitant (125 mg/80 mg) este un substrat, un inhibitor moderat şi un inductor al CYP3A4. De asemenea, aprepitant este un inductor al CYP2C9. În timpul tratamentului cu EMEND este inhibată activitatea CYP3A4. După terminarea tratamentului, EMEND determină o inducţie uşoară şi tranzitorie a CYP2C9, a CYP3A4 şi a glucuronoconjugării. Se pare că aprepitantul nu interacţionează cu transportorul glicoproteinei P, fapt sugerat de absenţa interacţiunii aprepitantului cu digoxina.

Efectul aprepitantului asupra farmacocineticii altor substanţe active
Inhibarea CYP3A4
Fiind un inhibitor moderat al activităţii CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) poate creşte concentraţiile plasmatice ale substanţelor active metabolizate pe calea CYP3A4, administrate concomitent. În timpul tratamentului de 3 zile cu EMEND expunerea totală pentru substraturile CYP3A4 administrate oral poate creşte de aproximativ 3 ori; este de aşteptat ca efectul aprepitantului asupra concentraţiilor plasmatice ale substraturilor CYP3A4 administrate intravenos să fie mai mic. EMEND nu trebuie administrat concomitent cu pimozidă, terfenadină, astemizol sau cisapridă (vezi pct. 4.3). Inhibarea CYP3A4 de către aprepitant poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale acestor substanţe active, cu posibila apariţie a unor reacţii adverse grave sau care pot pune viaţa în pericol. Administrarea EMEND concomitent cu substanţe active administrate oral care sunt metabolizate în principal pe calea CYP3A4 şi au un indice terapeutic mic, cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil şi chinidină trebuie făcută cu precauţie (vezi pct. 4.4).

Corticosteroizi
Dexametazonă*:* În cazul administrării concomitente cu EMEND 125 mg/80 mg, doza orală uzuală de dexametazonă trebuie redusă cu aproximativ 50%. În studii clinice pentru chimioterapia inducătoare de greaţă şi vărsături (GVIC), alegerea dozei de dexametazonă a fost făcută în funcţie de interacţiunile cu alte substanţe active (vezi pct. 4.2). Administrarea EMEND în ziua 1 în doză de 125 mg în asociere cu 20 mg dexametazonă pe cale orală, iar în zilele 2-5 în doză de 80 mg/zi în asociere cu 8 mg dexametazonă pe cale orală, a crescut ASC pentru dexametazonă, un substrat al CYP3A4, de 2,2 ori în zilele 1 şi 5.

Metilprednisolonă: În cazul asocierii cu EMEND 125 mg/80 mg, doza uzuală de metilprednisolonă administrată pe cale intravenoasă trebuie redusă cu aproximativ 25%, iar doza uzuală de

metilprednisolonă administrată pe cale orală trebuie redusă cu aproximativ 50%. EMEND, administrat în doză de 125 mg în ziua 1 şi de 80 mg/zi în zilele 2 şi 3, a crescut ASC pentru metilprednisolonă, un substrat pentru CYP3A4, de 1,3 ori în ziua 1 şi de 2,5 ori în ziua 3, atunci când aceasta a fost administrată concomitent, pe cale intravenoasă în doză de 125 mg în ziua 1 şi pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 2 şi 3.

În timpul tratamentului continuu cu metilprednisolon, ASC pentru metilprednisolon poate scădea mai târziu, în intervalul de 2 săptămâni după iniţierea administrării EMEND, datorită efectului inductor al aprepitant asupra CYP3A4. Este de aşteptat ca acest efect să fie mai pronunţat în cazul administrării orale a metilprednisolonei.

Medicamente chimioterapice
În studii farmacocinetice, când a fost administrat în regim de 125 mg în ziua 1 şi 80 mg în zilele 2 şi 3, EMEND nu a influenţat farmacocinetica docetaxel administrat intravenos în ziua 1 sau a vinorelbin administrat intravenos în ziua 1 sau ziua 8. Deoarece efectul EMEND pe farmacocinetica administrării orale a substraturilor CYP3A4 este mai mare decât efectul EMEND pe farmacocinetica administrării intravenoase a substraturilor CYP3A4, interacţiunea cu medicamentele chimioterapice administrate oral, metabolizate în principal sau parţial de către CYP3A4 (de exemplu, etopozid, vinorelbin) nu poate fi exclusă. La pacienţii cărora li se administrează medicamente metabolizate în principal sau parţial de către CYP3A4 se recomandă precauţie şi monitorizare suplimentară (vezi pct. 4.4). După punerea pe piaţă, în timpul administrării concomitente de aprepitant cu ifosfamidă, au fost raportate evenimente de neurotoxicitate, o posibilă reacţie adversă a ifosfamidei.

Imunosupresoare
Pe durata regimului GVIC de 3 zile, este de aşteptat o creştere tranzitorie moderată urmată de o scădere uşoară a expunerii imunosupresoarelor metabolizate pe calea CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, everolimus şi sirolimus). Datorită duratei scurte a regimului de 3 zile şi schimbărilor limitate, dependente de timp, privind expunerea, nu este recomandată reducerea dozei de imunosupresor pe durata celor 3 zile de administrare în asociere cu EMEND.

Midazolam
În cazul administrării concomitente a EMEND (125 mg/80 mg) cu midazolam sau alte benzodiazepine metabolizate pe calea CYP3A4 (alprazolam, triazolam), trebuie avute în vedere efectele posibilei creşteri a concentraţiilor plasmatice ale acestor medicamente.

EMEND a crescut ASC pentru midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, de 2,3 ori în ziua 1 şi de 3,3 ori în ziua 5, în cazul în care au fost administrate doze orale unice de 2 mg midazolam în zilele 1 şi 5 ale unei scheme terapeutice cu 125 mg EMEND în ziua 1 şi 80 mg/zi în zilele 2-5.

În alt studiu care a utilizat administrarea intravenoasă de midazolam, EMEND a fost administrat în doză de 125 mg în ziua 1 şi de 80 mg/zi în zilele 2 şi 3, iar midazolam a fost administrat intravenos în doză de 2 mg anterior regimului de 3 zile cu EMEND şi în zilele 4, 8 şi 15. EMEND a crescut ASC pentru midazolam cu 25% în ziua 4 şi a scăzut ASC pentru midazolam cu 19% în ziua 8 şi cu 4% în ziua 15. Aceste efecte nu au fost considerate importante din punct de vedere clinic.

Într-un al treilea studiu în care s-a administrat midazolam intravenos şi oral, EMEND a fost administrat în doză de 125 mg în ziua 1 şi de 80 mg/zi în zilele 2 şi 3, în asociere cu ondansetron 32 mg în ziua 1, dexametazonă 12 mg în ziua 1 şi 8 mg în zilele 2-4. Această asociere (EMEND, ondansetron şi dexametazonă) a scăzut ASC pentru midazolam administrat oral cu 16%în ziua 6, cu 9% în ziua 8, cu 7% în ziua 15 şi cu 17% în ziua 22. Aceste efecte nu au fost considerate importante din punct de vedere clinic.

S-a efectuat un studiu adițional privind administrarea intravenoasă de midazolam şi EMEND. Midazolam intravenos 2 mg a fost administrat la 1 oră după administrarea orală a unei doze unice de EMEND de 125 mg. ASC plasmatică a midazolamului a crescut de 1,5 ori. Acest efect nu a fost considerat important din punct de vedere clinic.

Inducţie
Fiind un inductor slab al CYP2C9, al CYP3A4 şi al glucuronoconjugării, aprepitantul poate reduce concentraţiile plasmatice ale substraturilor eliminate pe aceste căi timp de două săptămâni după iniţierea tratamentului. Acest efect poate deveni evident doar după terminarea tratamentului de 3 zile cu EMEND. Inducţia este tranzitorie în cazul substraturilor pentru CYP2C9 şi CYP3A4, iar efectul maxim este atins după 3-5 zile de la terminarea curei de 3 zile cu EMEND. Efectul se menţine câteva zile, ulterior se reduce progresiv şi devine clinic nesemnificativ după două săptămâni de la terminarea tratamentului cu EMEND. Inducţia uşoară a glucuronoconjugării este observată şi după administrarea orală a unei doze de 80 mg de aprepitant timp de 7 zile. Nu sunt disponibile date referitoare la efectele asupra CYP2C8 şi CYP2C19. Se recomandă precauţie la administrarea în această perioadă de timp a warfarinei, acenocumarolului, tolbutamidei, fenitoinei sau a altor substanţe active cunoscute a fi metabolizate pe calea CYP2C9.

Warfarină
La pacienţii aflați în tratament cronic cu warfarină, timpul de protrombină (INR) trebuie monitorizat cu atenţie în timpul tratamentului cu EMEND şi timp de 2 săptămâni după fiecare cură de 3 zile cu EMEND (vezi pct. 4.4). Când a fost administrată o doză unică de 125 mg EMEND în ziua 1 şi de 80 mg/zi în zilele 2 şi 3 la subiecţi sănătoşi, stabilizaţi pe o schemă de tratament cronic cu warfarină, nu s-a observat niciun efect al EMEND asupra ASC plasmatice a warfarinei R(+) sau S(-) determinată în ziua 3; cu toate acestea, s-a observat o reducere cu 34% a concentraţiei minime de warfarină S(-) (substrat al CYP2C9) însoţită de o reducere cu 14% a INR la 5 zile după terminarea tratamentului cu EMEND.

Tolbutamidă
În cazul administrării orale a unor doze unice de 500 mg tolbutamidă anterior regimului de 3 zile de EMEND şi în zilele 4, 8 şi 15, EMEND, administrat în doză de 125 mg în ziua 1 şi de 80 mg/zi în zilele 2 şi 3, a scăzut ASC pentru tolbutamidă (substrat al CYP2C9) cu 23% în ziua 4, cu 28% în ziua 8 şi cu 15% în ziua 15.

Contraceptivele hormonale
Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă în timpul administrării EMEND şi timp de 28 zile după aceea. Pe durata tratamentului cu EMEND şi timp de 2 luni după administrarea ultimei doze, trebuie utilizate metode contraceptive alternative non hormonale suplimentare.

Într-un studiu clinic au fost administrate doze unice dintr-un contraceptiv oral conținând etinilestradiol şi noretindronă în zilele 1-21 împreună cu EMEND 125 mg în ziua 8 şi 80 mg/zi în zilele 9 şi 10, ondansetron 32 mg intravenos în ziua 8 şi dexametazonă administrată oral în doze de 12 mg în ziua 8 şi 8 mg/zi în zilele 9, 10 şi 11. În zilele 9-21 ale acestui studiu, s-au înregistrat reduceri de până la 64% ale concentraţiilor bazale de etinilestradiol şi reduceri de până la 60% ale concentraţiilor bazale de noretindronă.

Antagonişti 5-HT_3
În studiile clinice privind interacţiunea, aprepitant nu a prezentat efecte importante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pentru ondansetron, granisetron sau hidrodolasetron (metabolitul activ al dolasetronului).

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii aprepitantului
Administrarea concomitentă de EMEND cu substanţe active care inhibă activitatea CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă şi inhibitori de protează) trebuie efectuată cu prudenţă, deoarece este de aşteptat ca asocierea să determine creşterea de câteva ori a concentraţiilor plasmatice de aprepitant (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a EMEND cu substanţe active puternic inductoare ale activităţii CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital) trebuie evitată deoarece asocierea determină reducerea concentraţiilor plasmatice de aprepitant, cu posibila reducere a eficacităţii EMEND. Nu se recomandă administrarea concomitentă de EMEND cu preparate din plante medicinale ce conţin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Ketoconazol
La administrarea unei doze unice de 125 mg aprepitant în ziua 5 a unui regim terapeutic de 10 zile cu ketoconazol în doză de 400 mg/zi, inhibitor puternic al CYP3A4, ASC pentru aprepitant a crescut de aproximativ 5 ori şi timpul mediu terminal de înjumătăţire al aprepitantului a crescut de aproximativ 3 ori.

Rifampicină
La administrarea unei doze unice de 375 mg aprepitant în ziua 9 a unui regim terapeutic de 14 zile cu rifampicină în doză de 600 mg/zi, inductor puternic al CYP3A4, ASC pentru aprepitant a scăzut cu 91% şi timpul mediu terminal de înjumătăţire a scăzut cu 68%.

Copii și adolescenți
Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Contracepţia la bărbaţi şi femei
Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă pe perioada administrării şi timp de 28 zile după administrarea EMEND. Trebuie folosite metode contraceptive alternative non hormonale de rezervă în timpul tratamentului cu EMEND şi timp de 2 luni după ultima doză de EMEND (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Sarcina
Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea sarcinilor la aprepitant. Nu s-a stabilit complet potenţialul toxicității reproductive a aprepitantului, deoarece în studiile la animale nu au putut fi atinse nivelurile de expunere superioare celor ale expunerii umane la doza de 125 mg/80 mg. Aceste studii nu au evidenţiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, naşterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele potenţiale asupra reproducerii modificărilor în reglarea neurokininei. EMEND nu trebuie administrat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea
Aprepitant este excretat în laptele femelelor de şobolani. Nu se cunoaşte dacă aprepitant este excretat în laptele uman; de aceea, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu EMEND.

Fertilitatea
Nu s-a stabilit în mod cert potenţialul aprepitantului de a afecta fertilitatea, deoarece în studiile la animale nu au putut fi atinse nivelurile de expunere superioare celor ale expunerii umane la doza terapeutică. Aceste studii de fertilitate nu au evidenţiat efecte nocive directe sau indirecte asupra capacităţii de reproducere, fertilităţii, dezvoltării embrionare/fetale sau numărului şi motilităţii spermatozoizilor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

EMEND poate avea o influenţă minoră asupra capacităţii de a merge cu bicicleta şi de a folosi utilaje. După administrarea EMEND pot să apară ameţeală şi fatigabilitate (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Profilul de siguranţă al aprepitantului a fost evaluat la aproximativ 6500 adulţi în mai mult de 50 studii şi 184 copii şi adolescenţi din 2 studii clinice pediatrice pivot.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate cu o incidenţă mai mare la adulții trataţi cu o schemă terapeutică pe bază de aprepitant, comparativ cu cei cărora li s-a administrat terapie standard, în cursul Chimioterapiei cu Potenţial Emetogen Crescut (CPEC), au fost: sughiţ (4,6% versus 2,9%), creşterea

alanin aminotransferazei (ALAT) (2,8% versus 1,1%), dispepsie (2,6% versus 2,0%), constipaţie (2,4% versus 2,0 %), cefalee (2,0% versus 1,8%) şi scăderea apetitului alimentar (2,0% versus 0,5%). Cea mai frecventă reacţie adversă raportată cu o incidenţă mai mare la pacienţii trataţi cu o schemă terapeutică pe bază de aprepitant, comparativ cu adulții cărora li s-a administrat tratament standard, în cursul Chimioterapiei cu Potenţial Emetogen Moderat (CPEM) a fost fatigabilitatea (1,4% versus 0,9%).

În timpul administrării chimioterapiei anticanceroase cu potențial emetogen, cele mai frecvente reacții adverse raportate cu o incidență mai mare la copii și adolescenți tratați urmând o schemă terapeutică pe bază de aprepitant comparativ cu schema terapeutică de control au fost sughiț (3,3 % comparativ cu 0,0 %) și hiperemie (1,1 % comparativ cu 0,0 %).

Lista reacţiilor adverse în format tabelar
Următoarele reacţii adverse au fost observate într-o analiză cumulată a studiilor CPEC şi CPEM cu o incidenţă mai mare la aprepitant decât la terapia standard sau în utilizarea după punerea pe piaţă. Categoriile de frecvență din tabel se bazează pe studiile la adulți; frecvențele observate în studiile la copii și adolescenți au fost similare sau mai scăzute, cu excepția cazurilor prezentate în tabel. Unele RA mai puțin frecvente la populația adultă nu au fost observate în studiile la copii și adolescenți.

Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000) şi foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Reacţia adversă	Frecvenţa
Infecţii şi infestări	candidoză, infecţie stafilococică	rare
Tulburări hematologice şi limfatice	neutropenie febrilă, anemie	mai puţin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	reacţii de hipersensibilitate incluzând reacţii anafilactice	necunoscută
Tulburări metabolice şi de nutriţie	scăderea apetitului alimentar	frecvente
	polidipsie	rare
Tulburări psihice	anxietate	mai puţin frecvente
	dezorientare, dispoziţie euforică	rare
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	frecvente
	ameţeală, somnolenţă	mai puţin frecvente
	tulburare cognitivă, letargie, disgeuzie	rare
Tulburări oculare	conjunctivită	rare
Tulburări acustice şi vestibulare	tinitus	rare
Tulburări cardiace	palpitaţii	mai puţin frecvente
	bradicardie, tulburări cardiovasculare	rare
Tulburări vasculare	bufeuri/hiperemie	mai puţin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	sughiţ	frecvente
	durere orofaringiană, strănut, tuse, creşterea secreţiilor nazale, iritaţie faringiană	rare

Clasificare pe aparate, sisteme şi organe	Reacţia adversă	Frecvenţa
Tulburări gastro-intestinale	constipaţie, dispepsie	frecvente
	eructaţie, greaţă†, vărsături†, boală de reflux gastro-esofagian, durere abdominală, xerostomie, flatulenţă	mai puţin frecvente
	ulcer duodenal perforat, stomatită, distensie abdominală, materii fecale tari, colită neutropenică	rare
Tulburări cutanate şi ale ţesutului subcutanat	erupţii cutanate tranzitorii, acnee	mai puţin frecvente
	reacţie de fotosensibilitate, hiperhidroză, seboree, leziuni cutanate, erupţii cutanate tranzitorii pruriginoase, sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică	rare
	prurit, urticarie	necunoscută
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	slăbiciune musculară, spasme musculare	rare
Tulburări renale şi ale căilor urinare	disurie	mai puţin frecvente
	polakiurie	rare
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	fatigabilitate	frecvente
	astenie, stare de rău general	mai puţin frecvente
	edeme, disconfort toracic, tulburări de mers	rare
Investigaţii diagnostice	creşterea ALAT	frecvente
	creşterea ASAT, creşterea fosfatazei alcaline	mai puţin frecvente
	hematurie, hiponatremie, scădere ponderală, scăderea numărului de neutrofile, glucozurie, eliminare crescută de urină	rare

†Greaţa şi vărsăturile au reprezentat parametrii de eficacitate în primele 5 zile după tratamentul chimioterapic şi au fost raportate ca reacţii adverse numai după aceea.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Profilurile reacţiilor adverse la adulți pentru extensia Multiple-Cycle (cicluri multiple) din studiile CPEC şi CPEM de până la 6 cicluri suplimentare de chimioterapie au fost, în general, similare cu cele 1.

Într-un studiu clinic suplimentar controlat cu comparator activ la 1169 pacienţi cărora li s-a administrat aprepitant şi CPEC, profilul reacţiilor adverse a fost în general similar celui observat în alte studii CPEC cu aprepitant.

Studii non-GVIC

Reacţii adverse suplimentare au fost observate la pacienţii adulți trataţi cu o doză unică de 40 mg de aprepitant pentru starea de starea de greaţă şi vărsăturile postoperatorii (GVPO) cu o incidenţă mai mare decât cu ondansetron: dureri în etajul abdominal superior, sunete intestinale anormale, constipaţie*, disartrie, dispnee, hipoestezie, insomnie, mioză, greaţă, perturbări senzoriale, disconfort stomacal, subileus*, acuitate vizuală redusă, wheezing.

*Raportate la pacienţii care utilizează o doză mai mare de aprepitant.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj trebuie întreruptă administrarea EMEND şi trebuie efectuat tratament general de susţinere a funcţiilor vitale şi monitorizare. Datorită acţiunii antiemetice a aprepitantului, este posibil ca emeza indusă de un medicament să nu fie eficientă în aceste cazuri.

Aprepitant nu poate fi eliminat prin hemodializă.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice şi medicamente pentru combaterea greţei, codul ATC: A04AD12

Aprepitant este un antagonist selectiv, cu afinitate înaltă, al receptorilor neurokininici 1 (NK_1) pentru substanţa P umană.

Schema terapeutică de 3 zile pe bază de aprepitant la adulţi
În 2 studii randomizate, de tip dublu-orb, care au cuprins un număr total de 1094 pacienţi adulţi trataţi cu chimioterapie care a inclus cisplatină în doză ≥ 70 mg/m^2, administrarea aprepitantului în asociere cu o schemă terapeutică de ondansetron/dexametazonă (vezi pct. 4.2) a fost comparată cu o schemă terapeutică standard (placebo plus ondansetron 32 mg administrat intravenos în ziua 1 plus dexametazonă administrată pe cale orală 20 mg în ziua 1 şi 8 mg de 2 ori pe zi în zilele 2-4). Deşi în studiile clinice a fost folosită doza de 32 mg ondansetron administrat intravenos, aceasta nu mai este doza recomandată. A se vedea informaţiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT_3 selectat pentru informaţii corespunzătoare privind dozarea.

Evaluarea eficacităţii s-a bazat pe următorul obiectiv compus: răspuns complet (definit ca absenţa episoadelor emetice şi absenţa administrării terapiei de salvare), în principal în timpul ciclului 1. Rezultatele au fost evaluate pentru fiecare studiu în mod individual şi pentru cele 2 studii combinate.

În Tabelul 1 este prezentat un rezumat al principalelor rezultate ale analizei combinate ale celor două studii.

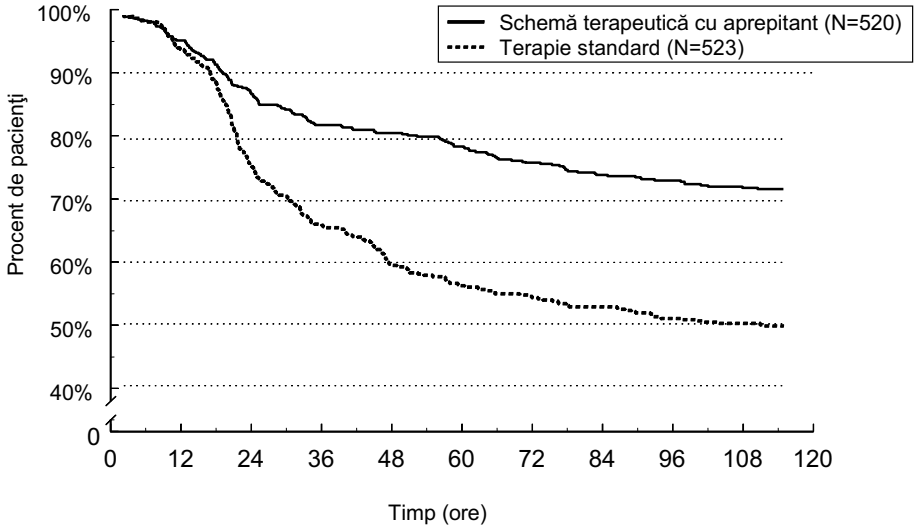
Tabelul 1
Procentul răspunsurilor la pacienţii adulţi la care s-a administrat chimioterapie cu potenţial emetogen crescut, pe grupe de tratament şi fază — Ciclul 1

OBIECTIVE COMPUSE	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 521)† %	Tratament standard (N= 524)† %	Diferenţe* %	(IÎ 95%)
Răspuns complet (fără emeză şi fără terapie de salvare)				
Global (0-120 ore)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 ore	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 ore	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
OBIECTIVE INDIVIDUALE				
Fără emeză (fără episoade de emeză, indiferent de utilizarea sau nu a terapiei de salvare)				
Global (0-120 ore)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 ore	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 ore	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
Fără greţuri semnificative (VAS maxim < 25 mm pe o scală între 0-100 mm)				
Global (0-120 ore)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 ore	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

* Intervalele de încredere au fost calculate fără ajustări în funcţie de sex şi chimioterapia concomitentă, care au fost incluse în analiza iniţială a riscului relativ şi a modelelor logistice.
† Un pacient din schema terapeutică pe bază de aprepitant a prezentat date doar în faza acută şi a fost exclus din analizele globale din faza finală; un pacient din schema terapeutică standard a prezentat date doar în faza finală şi a fost exclus din analizele globale din faza acută.

Intervalul estimat până la prima emeză în analiza combinată este ilustrat prin curba Kaplan-Meier din Figura 1.

Figura 1
Procentul de pacienţi adulţi trataţi cu chimioterapie cu potenţial emetogen crescut care nu a prezentat emeză pe intervalul de timp – Ciclul 1



Diferenţe semnificative statistic în ceea ce priveşte eficacitatea au fost, de asemenea, observate în fiecare dintre cele 2 studii analizate individual.

În aceleaşi 2 studii clinice, 851 pacienţi adulţi au continuat tratamentul în extensia Multiple Cycle (cicluri multiple) până la 5 cicluri suplimentare de chimioterapie. Aparent, eficacitatea schemei terapeutice pe bază de aprepitant s-a menţinut pe durata tuturor ciclurilor.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, care a cuprins un număr total de 866 pacienţi adulţi (864 femei, 2 bărbaţi) trataţi cu chimioterapie care a inclus ciclofosfamidă 750-1500 mg/m^2; sau ciclofosfamidă 500-1500 mg/m^2 şi doxorubicină (≤ 60 mg/m^2) sau epirubicină (≤ 100 mg/m^2), administrarea aprepitantului în asociere cu o schemă terapeutică cu ondansetron/dexametazonă (vezi pct. 4.2) a fost comparată cu tratamentul standard (placebo plus ondansetron 8 mg administrat pe cale orală de 2 ori pe zi în ziua 1 şi la fiecare 12 ore în zilele 2 şi 3) plus dexametazonă 20 mg administrată pe cale orală în ziua 1.

Evaluarea eficacităţii s-a bazat pe un obiectiv compus: răspuns complet (definit ca absenţa episoadelor emetice şi absenţa administrării terapiei de salvare), în principal în timpul ciclului 1.

Un rezumat al principalelor rezultate ale studiului este prezentat în Tabelul 2.

Tabelul 2
Procentul răspunsurilor la pacienţii adulţi pe grupe de tratament şi fază — Ciclul 1
Chimioterapie cu potenţial emetogen moderat

OBIECTIVE COMPUSE	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 433)† %	Tratament standard (N= 424) %	Diferenţe* %	(IÎ 95%)
Răspuns complet (fără emeză şi fără terapie de salvare)				
Global (0-120 ore)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 ore	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 ore	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
OBIECTIVE INDIVIDUALE				
Fără emeză (fără episoade de emeză, indiferent de utilizarea sau nu a terapiei de salvare)				
Global (0-120 ore)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 ore	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 ore	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
Fără greţuri semnificative (VAS maxim < 25 mm pe o scală între 0-100 mm)				
Global (0-120 ore)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 ore	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 ore	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

* Intervalele de încredere au fost calculate fără ajustări în funcţie de grupa de vârstă (<55 ani, ≥55 ani) şi de grupul investigator, care au fost incluse în analiza iniţială a riscului relativ şi a modelelor logistice.
† Un pacient din schema terapeutică pe bază de aprepitant a prezentat date doar în faza acută şi a fost exclus din analizele globale din faza finală.

În acelaşi studiu clinic, 744 pacienţi adulţi au continuat tratamentul în extensia Multiple Cycle (cicluri multiple) până la 3 cicluri suplimentare de chimioterapie. Aparent, eficacitatea schemei terapeutice pe bază de aprepitant s-a menţinut pe durata tuturor ciclurilor.

Într-un al doilea studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, schema terapeutică pe bază de aprepitant a fost comparată cu schema terapeutică standard la 848 pacienţi (652 femei, 196 bărbaţi) trataţi cu o schemă chimioterapeutică care a inclus oricare doză intravenoasă

de oxaliplatin, carboplatin, epirubicină, idarubicină, ifosfamidă, irinotecan, daunorubicină, doxorubicină; ciclofosfamidă intravenoasă (< 1500 mg/m^2); sau citarabină intravenoasă (> 1 g/m^2). Pacienţilor trataţi cu schema terapeutică pe bază de aprepitant li s-a administrat chimioterapie pentru o varietate de tipuri de tumori incluzând 52% cu cancer de sân, 21% cu cancere gastro-intestinale inclusiv cancer colorectal, 13% cu cancer pulmonar şi 6% cu cancere ginecologice. Schema terapeutică pe bază de aprepitant în asociere cu o schemă terapeutică cu ondansetron/dexametazonă (vezi pct. 4.2) a fost comparată cu terapia standard (placebo în asociere cu ondansetron 8 mg administrat pe cale orală (de 2 ori pe zi în ziua 1 şi la intervale de 12 ore în zilele 2 şi 3) plus dexametazonă 20 mg administrată pe cale orală în ziua 1).

Evaluarea eficacităţii s-a bazat pe următoarele criterii principale şi secundare finale de evaluare: absenţa vărsăturilor în perioada globală (0 până la 120 ore post-chimioterapie), evaluarea siguranţei şi tolerabilităţii schemei terapeutice pe bază de aprepitant pentru greaţa şi vărsăturile induse de chimioterapie (GVIC), şi răspuns complet (definit ca absenţa vărsăturilor şi absenţa administrării terapiei de salvare) în perioada globală (0 până la 120 ore post-chimioterapie). În plus, absenţa greţei semnificative în perioada globală (0 până la 120 ore post-chimioterapie) a fost evaluată ca un criteriu explorator final de evaluare şi în fazele acute şi întârziate ca analiză post-hoc.

Un rezumat al principalelor rezultate ale studiului este prezentat în Tabelul 3.

Tabelul 3
Procentul răspunsurilor la pacienţii adulţi pe grupe de tratament şi fază pentru Studiul 2 — Ciclul 1
Chimioterapie cu potenţial emetogen moderat

	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 425) %	Tratament standard (N= 406) %	Diferenţe*	
			%	(IÎ 95%)
Răspuns complet (fără emeză şi fără terapie de salvare)				
Global (0-120 ore)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 ore	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 ore	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
Fără emeză (fără episoade de emeză, indiferent de utilizarea sau nu a terapiei de salvare)				
Global (0-120 ore)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 ore	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 ore	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
Fără greţuri semnificative (VAS maxim < 25 mm pe o scală între 0-100 mm)				
Global (0-120 ore)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 ore	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 ore	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

*Intervalele de încredere au fost calculate fără ajustări în funcţie de sex şi regiune, care au fost incluse în analiza iniţială utilizând modelele logistice.

Beneficiul schemei terapeutice asociate cu aprepitant la întreaga populaţie participantă la studiu a fost determinat în principal de rezultatele observate la pacienţii cu un control slab obţinut cu schema terapeutică standard, cum ar fi la femei, deşi rezultatele au fost numeric mai bune indiferent de vârstă, tip de tumoră sau sex. A fost obţinut răspuns complet la schema terapeutică pe bază de aprepitant şi respectiv la tratamentul standard la 209/304 (65%) şi 161/320 (50%) la femei şi 83/101 (82%) şi 68/87 (78%) la bărbaţi.

Copii şi adolescenţi
Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ, care a inclus 302 copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 17 ani) cărora li s-au administrat chimioterapie cu potențial emetogen moderat sau mare, schema terapeutică pe bază de aprepitant a fost comparată cu o

schemă terapeutică de control pentru prevenirea GVIC. Eficacitatea schemei terapeutice cu aprepitant a fost evaluată într-un singur ciclu (Ciclul 1). Pacienţii au avut posibilitatea de a urma în mod deschis tratamentul cu aprepitant în cicluri ulterioare (Cicluri opționale 2-6); cu toate acestea, eficacitatea nu a fost evaluată în aceste cicluri opţionale. Schema terapeutică pe bază de aprepitant pentru adolescenţii cu vârsta cuprinsă între 12 şi 17 ani (n=47) a constat în EMEND capsule 125 mg pe cale orală în ziua 1 şi 80 mg/zi în zilele 2 şi 3, în asociere cu ondansetron în ziua 1. Schema terapeutică pe bază de aprepitant pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 12 ani (n=105) a constat în EMEND pulbere pentru suspensie orală 3,0 mg/kg (până la 125 mg) pe cale orală în ziua 1 şi 2,0 mg/kg (până la 80 mg) pe cale orală în zilele 2 şi 3, în asociere cu ondansetron în ziua 1. Schema terapeutică de control la adolescenţii cu vârsta cuprinsă între 12 şi 17 ani (n=48) şi copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 12 ani (n=102) a constat în placebo în loc de aprepitant în zilele 1, 2 şi 3 în asociere cu ondansetron în ziua 1. EMEND sau placebo şi ondansetron au fost administrate cu 1 oră şi respectiv cu 30 minute înainte de iniţierea chimioterapiei. Administrarea intravenoasă a dexametazonei a fost permisă în cadrul schemei terapeutice antiemetice pentru copiii și adolescenții din ambele grupe de vârstă, în funcție de decizia medicului. În cazul copiilor și adolescenților care au primit aprepitant, a fost necesară reducerea dozei (50%) de dexametazonă. Nu a fost necesară reducerea dozei în cazul copiilor și adolescenților care au primit schema terapeutică de control. Dintre copii și adolescenți, la 29% din cei care au primit schema terapeutică pe bază de aprepitant și la 28% dintre cei care au primit schema terapeutică de control s-a administrat dexametazona ca parte a schemei terapeutice din Ciclul 1.

Activitatea antiemetică a EMEND a fost evaluată pe o perioadă de 5 zile (120 ore) după iniţierea chimioterapiei în ziua 1. Obiectivul clinic primar a fost răspunsul complet în faza tardivă (25 până la 120 ore după iniţierea chimioterapiei) în Ciclul 1. Un rezumat al principalelor rezultate ale studiului este prezentat în Tabelul 4.

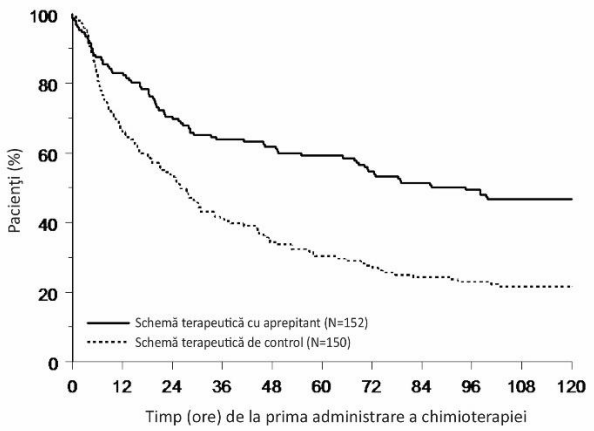
Tabelul 4
Numărul (%) de copii și adolescenți cu răspuns complet şi fără vărsături pe grupe de tratament şi fază – Ciclul 1 (populaţie în intenţie de tratament)

	Schema terapeutică pe bază de aprepitant n/m (%)	Schema terapeutică de control n/m (%)
OBIECTIV CLINIC PRIMAR		
Răspuns complet* – Faza tardivă	77/152 (50,7)†	39/150 (26,0)
ALTE OBIECTIVE CLINICE PRESPECIFICATE		
Răspuns complet* – Faza acută	101/152 (66,4)‡	78/150 (52,0)
Răspuns complet* – Faza globală	61/152 (40,1)†	30/150 (20,0)
Fără vărsături§ – Faza globală	71/152 (46,7)†	32/150 (21,3)

*Răspuns complet = Fără vărsături sau eructaţie sau reflex de vărsătură şi fără utilizarea medicaţiei de urgenţă.
†p < 0,01 atunci când se compară cu schema terapeutică de control.
‡p < 0,05 atunci când se compara cu schema terapeutică de control.
§Fără vărsături = Fără vărsături sau eructaţie sau reflex de vărsătură.
n/m = Număr de pacienţi cu răspunsul dorit/număr de pacienţi incluşi în interval.
Faza acută: 0 până la 24 ore după iniţierea chimioterapiei.
Faza tardivă: 25 până la 120 ore după iniţierea chimioterapiei.
Faza globală: 0 până la 120 ore după iniţierea chimioterapiei.

Timpul estimat până la primele vărsături după iniţierea tratamentului chimioterapic a fost mai mare în cazul schemei terapeutice pe bază de aprepitant (timpul median estimat până la primele vărsături a fost de 94,5 ore) comparativ cu grupul care a primit schema terapeutică de control (timpul median estimat până la primele vărsături a fost de 26,0 ore), aşa cum arată curbele Kaplan-Meier din Figura 2.

Figura 2
Timpul până la primul episod de vărsături de la începutul administrării chimioterapiei - copii şi adolescenţi în faza globală-Ciclul 1 (populaţie în intenţie de tratament)



O analiză a eficacităţii la nivelul subpopulaţiilor din Ciclul 1 a demonstrat că, indiferent de categoria de vârstă, sex, utilizarea dexametazonei pentru profilaxia antiemetică şi de potenţialul emetogen al chimioterapiei, schema terapeutică pe bază de aprepitant a oferit un control mai bun faţă de cel obţinut cu schema terapeutică de control în ceea ce priveşte obiectivele clinice de răspuns complet.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Aprepitant prezintă o farmacocinetică neliniară. Atât clearance-ul, cât şi biodisponibilitatea absolută scad odată cu creşterea dozei.

Absorbţie
Biodisponibilitatea absolută medie a aprepitantului după administrare orală este de 67% pentru capsula de 80 mg şi de 59% pentru capsula de 125 mg. Media concentraţiei plasmatice maxime (C_{max}) a aprepitantului s-a înregistrat la aproximativ 4 ore (t_{max}). Administrarea orală a unei capsule cu un mic dejun standard de aproximativ 800 Kcal a determinat o creştere de până la 40% a ASC pentru aprepitant. Această creştere nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

Farmacocinetica aprepitantului este neliniară în limitele dozelor clinice. La adulţi tineri sănătoşi, creşterea $ASC_{0-\infty}$ a fost cu 26% mai mare decât raportul dozelor unice de 80 mg şi 125 mg administrate postprandial.

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 125 mg EMEND în ziua 1 şi 80 mg o dată pe zi în zilele 2 şi 3, $ASC_{0-24ore}$ (medie ± DS) a fost de 19,6 ± 2,5 µg•oră/ml şi 21,2 ± 6.3 µg •oră/ml în zilele 1 şi respectiv 3. C_{max} a fost 1,6 ± 0,36 µg/ml şi 1,4 ± 0,22 µg/ml în zilele şi respectiv 3.

Distribuţie
Aprepitantul se leagă în proporţie mare de proteine, media fiind de 97%. La om, la starea de echilibru, volumul geometric aparent mediu de distribuţie (Vd_{ss}) este de aproximativ 66 l.

Metabolizare
Aprepitantul este supus unei metabolizări extensive. După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 100 mg fosaprepitant marcat cu [^{14}C], un promedicament pentru aprepitant, la adulţi tineri sănătoşi, aprepitantul este responsabil pentru aproximativ 19% din radioactivitatea plasmatică determinată după 72 ore, ceea ce indică prezenţa substanţială a metaboliţilor în plasmă. În plasma umană au fost identificaţi 12 metaboliţi ai aprepitantului. Metabolizarea aprepitantului se produce în principal prin oxidarea inelului morfolinic şi a catenelor sale, metaboliţii rezultaţi având o activitate slabă. Studiile *in vitro* care au utilizat microzomi hepatici umani indică faptul că aprepitantul este metabolizat în principal de către CYP3A4, cu o contribuţie potenţială minoră a CYP1A2 şi CYP2C19.

Eliminare
Aprepitantul nu se elimină nemetabolizat prin urină. Metaboliţii sunt excretaţi în urină, iar pe calea excreţiei biliare, în fecale. După administrarea intravenoasă la subiecţi sănătoşi a unei doze unice de 100 mg fosaprepitant marcat cu [^{14}C], un promedicament pentru aprepitant, 57% din radioactivitate a fost detectată în urină, iar 45% în materiile fecale.

Clearance-ul plasmatic al aprepitantului este dependent de doză, scăzând cu creşterea acesteia şi variind între aproximativ 60 şi 72 ml/minut în intervalul dozelor terapeutice. Timpul terminal de înjumătăţire variază aproximativ de la 9 la 13 ore.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienţi
Sex: După administrarea orală a unei doze unice de 125 mg aprepitant, C_{max} pentru aprepitant este cu 16% mai mare la femei, comparativ cu bărbaţii. Timpul de înjumătăţire al aprepitantului este cu 25% mai mic la femei comparativ cu bărbaţii, iar t_{max} se înregistrează după aproximativ acelaşi interval de timp. Aceste diferenţe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozelor de EMEND în funcţie de sex.

Insuficienţă hepatică: Insuficienţa hepatică uşoară (Child-Pugh clasă A) nu influenţează farmacocinetica aprepitantului în mod semnificativ din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Din datele existente nu pot fi trase concluzii referitoare la influenţa insuficienţei hepatice moderate (Child-Pugh clasă B) asupra farmacocineticii aprepitantului. Nu există date clinice sau farmacocinetice la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasă C).

Insuficienţă renală: La pacienţi cu insuficienţă renală severă (Cl creatinină < 30 ml/minut) şi la cei cu afecţiuni renale în stadiu terminal (ARST) care necesită hemodializă a fost administrată o doză unică de 240 mg aprepitant.

La pacienţii cu insuficienţă renală severă, $ASC_{0-\infty}$ pentru aprepitantul total (liber şi nelegat de proteine) a scăzut cu 21%, iar C_{max} a scăzut cu 32% comparativ cu subiecţii sănătoşi. La pacienţii cu ARST care fac hemodializă, $ASC_{0-\infty}$ pentru aprepitantul total a scăzut cu 42%, iar C_{max} a scăzut cu 32%. Datorită scăderii uşoare a legării aprepitantului de proteine la pacienţii cu afecţiuni renale, ASC pentru aprepitantul liber, farmacologic activ, nu a fost influenţată semnificativ la pacienţii cu insuficienţă renală, comparativ cu subiecţii sănătoşi. Hemodializa efectuată la 4 sau 48 ore după administrarea dozei nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii aprepitantului; mai puţin de 0,2% din doză a fost recuperată în dializat.

Nu este necesară ajustarea dozei de EMEND la pacienţi cu insuficienţă renală sau la pacienţi cu ARST care fac hemodializă.

Copii şi adolescenţi: În cadrul schemei terapeutice de 3 zile, dozarea capsulelor de aprepitant (125/80/80 mg) la pacienţi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 12 şi 17 ani) a determinat o $ASC_{0-24ore}$ peste 17 µg•oră/ml în ziua 1, atingând concentraţii (C_{min}) la sfârşitul zilelor 2 şi 3 peste 0,4 µg/ml la majoritatea pacienţilor. Valoarea mediană a concentraţiei plasmatice maxime (C_{max}) a fost aproximativ 1,3 µg/ml în ziua 1, înregistrându-se la aproximativ 4 ore. În cadrul schemei terapeutice de 3 zile, dozarea pulberii pentru suspensie orală de aprepitant (3/2/2 mg/kg) la pacienţi cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 12 ani a determinat o $ASC_{0-24ore}$ peste 17 µg•oră/ml în ziua 1, cu concentraţii (C_{min}) la sfârşitul zilelor 2 şi 3 şi peste 0,1 µg/ml la majoritatea pacienţilor. Valoarea mediană a concentraţiei plasmatice maxime (C_{max}) a fost aproximativ 1,2 µg/ml în ziua 1, înregistrându-se între 5 și 7 ore.

O analiză farmacocinetiăi populaţională a aprepitantului la copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 17 ani) sugerează faptul că sexul şi rasa nu au un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii aprepitantului.

Relaţia între concentraţie şi efect
Utilizând un trasor cu specificitate crescută pentru receptorii NK_1, studiile tomografice cu emisie de pozitroni (PET) efectuate la bărbaţi tineri sănătoşi au demonstrat faptul că aprepitantul pătrunde în creier şi se leagă de receptorii NK_1 într-un mod dependent de doză şi de concentraţia plasmatică. Concentraţiile plasmatice de aprepitant obţinute după o schemă terapeutică de 3 zile cu EMEND la adulți furnizează o saturare de peste 95 % a receptorilor cerebrali NK_1.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele preclinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenţionale de toxicitate după administrarea unică și după doze repetate, genotoxicitate, potențial carcinogen, de toxicitate asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării. Cu toate acestea, trebuie reţinut că expunerea sistemică la rozătoare a fost similară sau chiar inferioară expunerii terapeutice la om la doza de 125 mg/80 mg. În particular, deşi în studiile asupra funcţiei reproductive nu s-au înregistrat reacţii adverse la nivelele de expunere umană, expunerile la animale nu sunt suficiente pentru a evalua în mod adecvat riscurile potenţiale la om.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă la şobolanii trataţi din ziua postnatală 10 şi până în ziua 63, aprepitantul a condus la o deschidere vaginală timpurie la femele, începând cu doza de 250 mg/kg de două ori pe zi şi la o separare prepuţială întârziată la masculi, începând cu doză de 10 mg/kg de două ori pe zi. Nu au existat limite privind expunerea relevantă clinic. Nu s-au înregistrat efecte legate de tratament asupra împerecherii, fertilității sau privind supravieţuirea embrionară/fetală şi nu s-au produs modificări patologice la nivelul organelor reproducătoare. Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă la câinii trataţi din ziua postnatală 14 până la ziua 42, s-a observat reducerea greutății testiculare şi a dimensiunii celulelor Leydig la masculi la doza de 6 mg/kg/zi şi creşterea greutății uterului, hipertrofia uterului şi a colului uterin şi edemul ţesutului vaginal au fost observate la femele începând cu doza de 4 mg/kg/zi. Nu au existat limite privind expunerea relevantă clinic la aprepitant. În cazul tratamentului pe termen scurt confirm schemei terapeutice recomandate ale dozelor, aceste rezultate nu sunt considerate a fi relevante clinic.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Hidroxipropilceluloză (E 463)
Laurilsulfat de sodiu
Zahăr
Lactoză (anhidră)
Oxid roşu de fer (E 172)
Stearil fumarat de sodiu

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Plic nedeschis: 2 ani
După reconstituire: Suspensia orală poate fi menținută la temperatura camerei (nu peste 30ºC) până la 3 ore. De asemenea poate fi păstrată la frigider (între 2ºC și 8ºC) până la 72 ore.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Plicuri din PET/Al/PEJDL.
Cutie pentru o singură utilizare.
Fiecare cutie conţine un plic de pulbere pentru suspensie orală, o seringă dozatoare pentru administrare orală de 1 ml și una de 5 ml (polipropilenă cu garnitură inelară din silicon), un capac şi un pahar de amestec (polipropilenă).

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Conținutul fiecărui plic pentru o singură utilizare se folosește pentru a pregăti o suspensie cu 4,6 ml de apă, obținând o concentrație finală de 25 mg/ml.

- Pentru detalii suplimentare privind prepararea şi administrarea suspensiei, consultaţi prospectul și instrucţiunile de preparare a suspensiei orale pentru profesioniștii din domeniul sănătății.
- Utilizaţi seringa dozatoare de 5 ml pentru administrare orală pentru a măsura cei 4,6 ml de apă care se adaugă în paharul de amestec.
- Turnaţi tot conţinutul plicului în cei 4,6 ml de apă şi amestecaţi.
- După amestecare, măsuraţi volumul recomandat (doza) de suspensie cu ajutorul seringii dozatoare pentru administrare orală. Alegeți seringa dozatoare pentru administrare orală în funcție de doză. Utilizați seringa dozatoare de 1 ml pentru administare orală dacă doza este de 1 ml sau mai puțin și seringa dozatoare de 5 ml pentru administare orală dacă doza este mai mare de 1 ml. Administraţi doza pe cale orală. Dacă doza nu se administrează imediat după măsurare, seringa dozatoare umplută pentru administrare orală poate fi păstrată la frigider (între 2ºC și 8ºC) până la 72 ore înainte de utilizare.
- Înainte de administrare, suspensia orală poate fi păstrată la temperatura camerei (nu peste 30ºC) până la 3 ore.
- Aruncaţi suspensia rămasă şi materialele reziduale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/262/011

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 11 noiembrie 2003
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 22 septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

ANEXA II

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

C. ALTE CONDIȚII ŞI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(fabricanţilor) substanţei(lor) biologic active

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

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripţie medicală.

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:
- la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR – AMBALAJ STANDARD (CUTIE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 80 mg capsule
aprepitant

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conţine aprepitant 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine zahăr. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

1 capsulă
Ambalajul pentru 2 zile de tratament conţine: 2 x capsulă 80 mg
5 x 1 capsulă

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/262/001 1 capsulă
EU/1/03/262/002 2 x 1 capsulă
EU/1/03/262/003 5 x 1 capsulă

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

EMEND 80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR (INCLUZÂND 2 CAPSULE DE 80 MG)

AMBALAJ PRIMAR – CUTIE COȚINÂND PORTOFEL – Ambalaj pentru 2 zile de tratament

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 80 mg capsule
aprepitant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conţine aprepitant 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conţine zahăr. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalajul pentru 2 zile de tratament conţine:
2 x capsulă 80 mg

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

Vă rugăm să citiţi prospectul din interior înainte de utilizare.

Pentru informaţii suplimentare despre cum se utilizează EMEND, a se citi prospectul din interior.

CÂND şi CUM se utilizează EMEND

Medicul dumneavoastră v-a prescris EMEND, un medicament antiemetic, pentru a vă ajuta în prevenirea senzaţiei de greaţă şi a vărsăturilor asociate chimioterapiei.

CUM:
EMEND 80 mg capsule se utilizează numai o dată pe zi, timp de 2 zile consecutiv.
EMEND capsule poate fi administrat cu sau fără alimente.

Nu scoateţi toate capsulele odată.

Pentru a scoate capsulele, apăsaţi această faţă.

Iniţierea terapiei
CÂND:
Luaţi o capsulă EMEND 80 mg în fiecare dimineaţă. Începeţi cu ziua ce urmează chimioterapiei dumneavoastră.

Ziua 1

Ziua 2

EMEND 80 mg capsulă

Deoarece senzaţia de greaţă şi vărsăturile pot apărea în zilele ce urmează chimioterapiei dumneavoastră, este important să utilizaţi EMEND timp de 2 zile consecutiv, aşa cum v-a prescris medicul dumneavoastră.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/262/002

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 80 mg capsule
aprepitant

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Serie

5. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR – AMBALAJ STANDARD (CUTIE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg capsule
aprepitant

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conţine aprepitant 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine zahăr. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

1 capsulă
5 x 1 capsulă

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/262/004 1 capsulă
EU/1/03/262/005 5 x 1 capsulă

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

EMEND 125 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg capsule
aprepitant

2. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Serie

5. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR – CUTIE COŢINÂND PORTOFEL – Ambalaj pentru 3 zile de tratament

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg capsule
EMEND 80 mg capsule
aprepitant

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă 125 mg conţine aprepitant 125 mg.
Fiecare capsulă 80 mg conţine aprepitant 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine zahăr. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Ambalajul pentru 3 zile de tratament conţine:
1 x capsulă 125 mg
2 x capsulă 80 mg

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/262/006

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

EMEND 125 mg/80 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR (INCLUZÂND 1 CAPSULĂ DE 125 MG ŞI 2 CAPSULE DE 80 MG)

AMBALAJ PRIMAR – CUTIE COȚINÂND PORTOFEL – Ambalaj pentru 3 zile de tratament

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg capsule
EMEND 80 mg capsule
aprepitant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă 125 mg conţine aprepitant 125 mg.
Fiecare capsulă 80 mg conţine aprepitant 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conţine zahăr. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONȚINUTUL

Ambalajul pentru 3 zile de tratament conţine:
1 x capsulă 125 mg
2 x capsulă 80 mg

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

Vă rugăm să citiţi prospectul din interior înainte de utilizare.

Pentru informaţii suplimentare despre cum se utilizează EMEND, a se citi prospectul din interior.

CÂND şi CUM se utilizează EMEND

Medicul dumneavoastră v-a prescris EMEND, un medicament antiemetic, pentru a vă ajuta în prevenirea senzaţiei de greaţă şi a vărsăturilor asociate chimioterapiei.

CUM:
EMEND se utilizează numai o dată pe zi, timp de 3 zile consecutiv.
EMEND capsule poate fi administrat cu sau fără alimente.

Nu scoateţi toate capsulele odată.

Pentru a scoate capsulele, apăsaţi această faţă.

Iniţierea terapiei
CÂND:
Luaţi o capsulă EMEND 125 mg în fiecare dimineaţă pe cale orală, cu 1 oră ÎNAINTE de a începe chimioterapia dumneavoastră.

Ziua 1

EMEND 125 mg capsulă

CÂND:
Luaţi o capsulă EMEND 80 mg în fiecare dimineaţă următoarele două zile.

Ziua 2

Ziua 3

EMEND 80 mg capsulă

Deoarece senzaţia de greaţă şi vărsăturile pot apărea în zilele ce urmează chimioterapiei dumneavoastră, este important să utilizaţi EMEND timp de 3 zile consecutiv, aşa cum v-a prescris medicul dumneavoastră.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/03/262/006

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ EMEND 125 mg pulbere pentru suspensie orală

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg pulbere pentru suspensie orală
aprepitant
Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 12 ani

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conţine aprepitant 125 mg. După reconstituire, 1 ml de suspensie orală conţine aprepitant 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

Conţine zahăr şi lactoză. Vezi prospectul pentru informaţii suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Pulbere pentru suspensie orală.
Un plic, două seringi dozatoare pentru administrare orală, un capac şi un pahar pentru amestec.

5. MODUL ŞI CĂILE DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/262/011

13. SERIE DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

EMEND 125 mg pulbere pentru suspensie orală

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Plic pentru EMEND 125 mg pulbere pentru suspensie orală

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg pulbere pentru suspensie orală
aprepitant
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Serie

5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAŢII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informaţii pentru utilizator

EMEND 125 mg capsule
EMEND 80 mg capsule
aprepitant

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră. Dacă sunteţi părintele unui copil tratat cu Emend, vă rugăm să citiţi aceste informaţii cu atenţie.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este EMEND şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi sau să administraţi EMEND
3. Cum să utilizaţi EMEND
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează EMEND
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este EMEND şi pentru ce se utilizează

EMEND conţine substanţa activă aprepitant şi aparţine unui grup de medicamente numite „antagonişti ai receptorilor neurokininici 1 (NK_1)". Creierul are o zonă specifică ce controlează greaţa şi vărsăturile. EMEND funcţionează prin blocarea semnalelor către acea zonă, astfel reducând greaţa şi vărsăturile. Capsulele EMEND sunt utilizate la adulţi şi adolescenţi cu vârsta începând de la 12 ani **în asociere cu alte medicamente** pentru a preveni greaţa şi vărsăturile cauzate de chimioterapie (tratamentul împotriva cancerului) care stimulează în măsură mare şi moderată greaţa şi vărsăturile (cum sunt cisplatină, ciclofosfamidă, doxorubicină sau epirubicină).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi sau să administraţi EMEND

Nu utilizaţi EMEND
- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteţi alergici la aprepitant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- concomitent cu medicamente conţinând pimozidă (utilizată în tratamentul bolilor psihice), terfenadină şi astemizol (utilizate pentru febra fânului şi alte afecţiuni alergice), cisapridă (utilizată în tratamentul problemelor digestive). Informaţi medicul dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră utilizaţi aceste produse deoarece este necesară modificarea tratamentului înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeţi să utilizaţi EMEND.

Atenţionări şi precauţii
Înainte să utilizaţi EMEND sau să administraţi acest medicament copilului dumneavoastră, adresaţi-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

Înaintea tratamentului cu EMEND, spuneţi medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveţi probleme cu ficatul deoarece ficatul este important în transformarea medicamentului în

organism. Prin urmare, medicul va trebui să supravegheze funcţia ficatului dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră.

Copii şi adolescenţi
Nu administraţi EMEND 80 mg și 125 mg capsule copiilor cu vârsta sub 12 ani, deoarece capsulele de 80 mg și capsulele de 125 mg nu au fost studiate la această populație.

EMEND împreună cu alte medicamente
EMEND poate influenţa acţiunea altor medicamente atât în timpul cât şi după tratamentul cu EMEND. Există câteva medicamente care nu trebuie luate cu EMEND (cum ar fi pimozidă, terfenadină, astemizol şi cisapridă) sau care necesită ajustarea dozei (vezi de asemenea „Nu utilizaţi EMEND”).

Efectele EMEND sau a altor medicamente pot fi influenţate dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luaţi EMEND împreună cu alte medicamente inclusiv cele listate mai jos. Vă rugăm să discutaţi cu medicul sau cu farmacistul dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luaţi oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente anticoncepţionale care pot include anticoncepţionale orale, plasturi, implanturi şi anumite dispozitive intrauterine [DIU] care eliberează hormoni pot să nu acţioneze adecvat când sunt luate împreună cu EMEND. O altă metodă sau o metodă suplimentară non hormonală de prevenire a sarcinii trebuie utilizată în timpul tratamentului cu EMEND şi timp de până la 2 luni după utilizarea EMEND,
- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus (imunosupresoare),
- alfentanil, fentanil (utilizate în tratamentul durerii),
- chinidină (utilizată în tratamentul bătăilor neregulate ale inimii),
- irinotecan, etopozidă, vinorelbină, ifosfamidă (medicamente utilizate în tratamentul cancerului),
- medicamente conţinând derivaţi de alcaloizi de ergot cum ar fi ergotamină şi diergotamină (utilizate în tratamentul migrenelor),
- warfarină, acenocumarol (anticoagulante; pot fi necesare teste sanguine),
- rifampicină, claritromicină, telitromicină (antibiotice utilizate în tratamentul infecţiilor),
- fenitoină (un medicament utilizat în tratamentul convulsiilor),
- carbamazepină (utilizată în tratamentul depresiei şi epilepsiei),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (medicamente utilizate pentru calmare sau pentru a vă ajuta să dormiţi),
- sunătoare (un preparat din plante utilizat în tratamentul depresiei),
- inhibitori de protează (utilizaţi în tratamentul infecţiilor cu HIV),
- ketoconazol cu excepţia şamponului (utilizat în tratamentul sindromului Cushing - atunci când corpul produce cortizon în exces),
- itraconazol, voriconazol, posaconazol (antifungice),
- nefazodonă (utilizată în tratamentul depresiei),
- corticosteroizi (cum sunt dexametazona şi metilprednisolona),
- medicamente anxiolitice (cum este alprazolamul),
- tolbutamidă (un medicament utilizat în tratamentul diabetului).

Spuneţi medicului sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră utilizaţi, aţi utilizat recent sau s-ar putea să utilizaţi orice alte medicamente.

Sarcina şi alăptarea
Acest medicament nu trebuie folosit în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteţi gravidă sau alăptaţi, aţi putea fi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă, adresaţi-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Pentru informaţii cu privire la contracepţie, vezi „EMEND împreună cu alte medicamente”.

Nu se ştie dacă EMEND este excretat în laptele matern; de aceea, nu este recomandată alăptarea în timpul tratamentului cu acest medicament. Este important să spuneţi medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră alăptaţi sau aveţi de gând să alăptaţi înainte de a utiliza acest medicament.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Trebuie luat în considerare faptul că unele persoane prezintă stare de ameţeală şi somnolenţă după administrarea EMEND. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră simţiţi o stare de ameţeală sau somnolenţă, evitaţi conducerea vehiculelor, mersul cu bicicleta, sau folosirea utilajelor și a uneltelor după administrarea acestui medicament (vezi „Reacţii adverse posibile”).

EMEND conține zahăr
Capsulele EMEND conţin zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenţionat că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveţi intoleranţă la unele categorii de glucide, contactaţi medicul înainte de a utiliza acest medicament.

EMEND conține sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizaţi EMEND

Utilizaţi întotdeauna acest medicament sau administraţi acest medicament copilului exact aşa cum v-a spus medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Discutaţi cu medicul, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteţi sigur.Utilizaţi întotdeauna EMEND împreună cu alte medicamente pentru a preveni greaţa şi vărsăturile. După tratamentul cu EMEND, medicul vă poate recomanda dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să continuaţi să utilizaţi alte medicamente incluzând un corticosteroid (cum este dexametazona) şi un „antagonist 5-HT_3” (cum este ondansetronul) pentru a preveni greaţa şi vărsăturile. Discutaţi cu medicul, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteţi sigur.

Doza orală recomandată de EMEND este:
Ziua 1:
- o capsulă de 125 mg cu 1 oră înainte de a începe şedinţa de chimioterapie

şi

Zilele 2 și 3:
- o capsulă de 80 mg în fiecare zi
- dacă nu se administrează chimioterapie, utilizați EMEND dimineața
- dacă se administrează chimioterapie, utilizaţi EMEND cu 1 oră înainte de a începe şedinţa de chimioterapie

EMEND poate fi administrat cu sau fără alimente.

Înghiţiţi capsula întreagă cu puţin lichid.

Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din EMEND
Nu utilizaţi mai multe capsule decât recomandă medicul. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aţi luat prea multe capsule, anunţaţi imediat medicul dumneavoastră.

Dacă uitaţi să utilizaţi EMEND
Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră aţi uitat să luaţi o doză, anunţaţi medicul dumneavoastră pentru a-i cere sfatul.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului sau farmacistului.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriţi utilizarea EMEND şi adresaţi-vă imediat unui medic dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse, care pot fi grave şi pentru care e posibil ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să aveţi nevoie urgent de tratament medical:

- Urticarie, erupţie trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultate la respiraţie sau înghiţire (cu frecvenţă necunoscută, nu poate fi estimată din datele disponibile); acestea sunt semnele unei reacţii alergice.

Alte reacţii adverse care au fost raportate sunt enumerate mai jos.

Reacţii adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) sunt:

- constipaţie, indigestie,
- durere de cap,
- oboseală,
- pierderea poftei de mâncare,
- sughiţ,
- valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge.

Reacţii adverse mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sunt:

- ameţeală, somnolenţă,
- acnee, erupţie trecătoare pe piele,
- nelinişte,
- eructaţie, greaţă, vărsături, arsuri la stomac, durere de stomac, senzaţie de uscăciune a gurii, flatulenţă,
- creşterea micţiunilor dureroase sau însoţite de senzaţie de arsură,
- slăbiciune, stare generală de rău,
- bufeuri/înroșirea feței sau pielii,
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii,
- febră cu risc crescut de de infecţie, scăderea numărului de globule roşii din sânge.

Reacţii adverse rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane) sunt:

- dificultate de gândire, lipsă de energie, perturbarea gustului,
- sensibilitatea pielii la soare, transpiraţie excesivă, ten gras, ulcerații pe piele, erupţie trecătoare pe piele însoțită de mâncărime, sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică (reacţie severă, rară, la nivelul pielii),
- euforie (sentiment de bucurie extremă), dezorientare,
- infecţie bacteriană, infecţie fungică,
- constipaţie severă, ulcer la nivelul stomacului, inflamaţia intestinului subţire şi a colonului, afte bucale, balonare,
- frecvenţă crescută a urinării, eliminarea unei cantităţi mai mari de urină decât în mod normal, prezenţa zahărului sau sângelui în urină,
- disconfort toracic, umflare, modificare a mersului,
- tuse, mucozităţi pe gât, iritaţia gâtului, strănut, durere în gât,
- scurgeri şi mâncărimi oculare,
- ţiuituri în urechi,
- spasme musculare, slăbiciune musculară,
- sete excesivă,
- încetinirea bătăilor inimii, boli ale inimii şi vaselor de sânge,
- scăderea numărului de globule albe din sânge, valori scăzute de sodiu în sânge, scădere în greutate.

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestaţi orice reacţii adverse adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează EMEND

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de umiditate.

Nu scoateţi capsula din blister decât atunci când sunteţi pregătiţi să o utilizaţi.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine EMEND
- Substanţa activă este aprepitant. Fiecare capsulă de 125 mg conţine 125 mg de aprepitant. Fiecare capsulă de 80 mg conţine 80 mg de aprepitant.
- Celelalte componente sunt zahăr, celuloză microcristalină (E 460), hidroxipropilceluloză (E 463), laurilsulfat de sodiu, gelatină, dioxid de titan (E 171), shellac, hidroxid de potasiu şi oxid negru de fer (E 172); capsula de 125 mg conţine şi oxid roşu de fer (E 172) şi oxid galben de fer (E 172).

Cum arată EMEND şi conţinutul ambalajului
Capsula de EMEND 125 mg este opacă cu un corp de culoare albă şi vârf roz având inscripţionate radial, la nivelul corpului, „462” şi „125 mg”, cu cerneală de culoare neagră.
Capsula de EMEND 80 mg este opacă cu un corp şi vârf de culoare albă având inscripţionate radial, la nivelul corpului, „461” şi „80 mg”, cu cerneală de culoare neagră.

EMEND capsule 125 mg şi capsule 80 mg sunt furnizate în următoarea mărimi de ambalaj:
- Blister din aluminiu conţinând o capsulă de 80 mg
- Ambalaj pentru tratament de 2 zile conţinând două capsule de 80 mg
- 5 blistere din aluminiu fiecare conţinând o capsulă de 80 mg
- Blister din aluminiu conţinând o capsulă de 125 mg
- 5 blistere din aluminiu fiecare conţinând o capsulă de 125 mg
- Ambalaj pentru tratament de 3 zile conţinând o capsulă de 125 mg şi două capsule de 80 mg

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul

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

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

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

France
MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

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

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

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

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

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informaţii
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

Prospect: Informaţii pentru utilizator

EMEND 125 mg pulbere pentru suspensie orală
aprepitant

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră. Acest prospect a fost creat pentru părintele sau persoana care îngrijește și care va administra acest medicament copilului - vă rugăm să citiţi aceste informaţii cu atenţie.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copil. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală.
- În cazul în care copilul manifestă orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este EMEND şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi EMEND
3. Cum să utilizaţi EMEND
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează EMEND
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este EMEND şi pentru ce se utilizează

EMEND conţine substanţa activă „aprepitant“. Aceasta face parte dintr-o grupă de medicamente denumite „antagonişti ai receptorilor neurokininici 1 (NK_1)“. Creierul are o zonă specifică ce controlează starea de greaţă şi vărsăturile. EMEND funcţionează prin blocarea semnalelor către acea zonă, astfel reducând greaţa şi vărsăturile. Pulberea pentru suspensie orală se utilizează la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni şi 12 ani **în asociere cu alte medicamente** pentru a preveni greaţa şi vărsăturile cauzate de chimioterapie (tratamentul împotriva cancerului), care stimulează în măsură mare şi moderată greaţa şi vărsăturile (cum sunt cisplatină, ciclofosfamidă, doxorubicină sau epirubicină).

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi EMEND

Nu utilizaţi EMEND
- dacă respectivul copil este alergic la aprepitant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă i se administrează copilului medicamente care conţin „pimozidă“ (utilizată în tratamentul bolilor psihice).
- dacă i se administrează copilului „terfenadină“ sau „astemizol“ (utilizate pentru febra fânului şi alte alergii).
- dacă i se administrează copilului „cisapridă“ (utilizată pentru probleme de digestie).

Nu administraţi acest medicament dacă se aplică oricare dintre cele de mai sus şi spuneţi medicului copilului dacă acesta utilizează oricare dintre medicamentele de mai sus. Va fi necesară modificarea tratamentului înainte de a începe administrarea acestui medicament. Dacă nu sunteţi sigur, adresaţi-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a administra acest medicament.

Atenţionări şi precauţii
Înainte de a administra acest medicament copilului, adresaţi-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

Probleme ale ficatului
În cazul în care copilul are probleme cu ficatul, spuneți medicului înaintea începerii tratamentului cu EMEND. Acest aspect este necesar deoarece ficatul este important în transformarea medicamentului în organism. Poate fi necesar ca medicul să verifice starea ficatului copilului pe parcursul tratamentului.

Copii şi adolescenţi
Nu administrați EMEND pulbere pentru suspensie orală copiilor cu vârsta sub 6 luni sau cu greutatea mai mică de 6 kg sau adolescenţilor cu vârsta cuprinsă între 12 şi 18 ani, deoarece pulberea pentru suspensie orală nu a fost studiată la această populaţie.

EMEND împreună cu alte medicamente
Spuneți medicului, farmacistului sau asistentei medicale dacă respectivul copil a utilizat recent sau ar putea utiliza alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece EMEND poate afecta modul în care acţionează alte medicamente, pe parcursul şi după tratamentul cu EMEND. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acţionează acest medicament.

Nu administraţi EMEND şi informaţi medicul sau farmacistul în cazul în care copilul utilizează oricare dintre următoarele medicamente (vezi şi „Nu utilizați EMEND"). Acest lucru se datorează faptului că va fi necesară modificarea tratamentului înainte de a începe administrarea EMEND:
- pimozidă - utilizată în tratamentul bolilor psihice,
- terfenadină şi astemizol – utilizate pentru febra fânului şi alte alergii,
- cisapridă – utilizată pentru probleme de digestie.

Nu administraţi acest medicament şi informaţi medicul sau farmacistul în cazul în care oricare dintre cele de mai sus se aplică la copil.

Discutaţi cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă i se administrează copilului oricare dintre următoarele medicamente:
- medicamente care afectează sistemul imunitar – cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus,
- alfentanil, fentanil – utilizate în tratamentul durerii,
- chinidină – utilizată în tratamentul bătăilor neregulate ale inimii,
- medicamente utilizate în tratamentul cancerului – cum sunt irinotecan, etopozidă, vinorelbină, ifosfamidă,
- medicamente care conţin „derivaţi de alcaloizi de ergot" – cum sunt ergotamină şi diergotamină – utilizate în tratamentul migrenelor,
- medicamente care subţiază sângele – cum sunt warfarină, acenocumarol. Pe durata tratamentului cu EMEND ar putea fi necesare teste de sânge ale copilului,
- antibiotice utilizate în tratamentul infecţiilor – cum sunt rifampicină, claritromicină, telitromicină,
- fenitoină – utilizată în tratamentul crizelor convulsive (convulsii),
- carbamazepină – utilizată în tratamentul depresiei şi epilepsiei,
- midazolam, triazolam, fenobarbital – utilizate pentru calmare sau pentru a vă ajuta să dormiți,
- sunătoare - o plantă medicinală utilizată în tratamentul depresiei,
- inhibitori de protează - utilizaţi în tratamentul infecţiilor cu HIV,
- ketoconazol, cu excepţia şamponului, (utilizat în tratamentul sindromului Cushing - atunci când corpul produce cortizon în exces),
- medicamente antifungice cum sunt itraconazol, voriconazol, posaconazol,
- nefazodonă – utilizată în tratamentul depresiei,
- corticosteroizi – cum sunt dexametazona şi metilprednisolona,
- medicamente pentru anxietate cum este alprazolamul,
- tolbutamidă – utilizată în tratamentul diabetului,

- medicamente anticoncepţionale care pot include anticoncepţionale orale, plasturi, implanturi şi anumite dispozitive intrauterine [DIU] care eliberează hormoni. Este posibil ca acestea să nu acţioneze adecvat când sunt luate împreună cu acest medicament. Poate fi necesar să utilizaţi o altă metodă sau o metodă suplimentară non-hormonală de prevenire a sarcinii pe durata tratamentului cu acest medicament şi până la 2 luni după încheierea tratamentului.

Dacă oricare dintre situaţiile de mai sus se aplică în cazul copilului dumneavoastră (sau dacă nu sunteţi sigur), adresaţi-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a administra acest medicament.

Sarcina şi alăptarea
Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii şi alăptării decât dacă este absolut necesar.

Pentru informaţii privind sarcina, alăptarea şi contracepţia, adresaţi-vă medicului.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Trebuie luat în considerare faptul că unele persoane pot prezenta stare de ameţeală şi somnolenţă după administrarea EMEND. În cazul în care copilul se simte ameţit sau are stare de somnolenţă, acesta nu trebuie să meargă pe bicicletă sau să utilizeze utilaje sau unelte.

EMEND conţine zahăr şi lactoză
Pulberea pentru suspensie orală conţine zahăr şi lactoză. Dacă medicul v-a atenționat că respectivul copil prezintă intoleranţă la unele categorii de glucide, contactaţi medicul înainte de a administra acest medicament copilului.

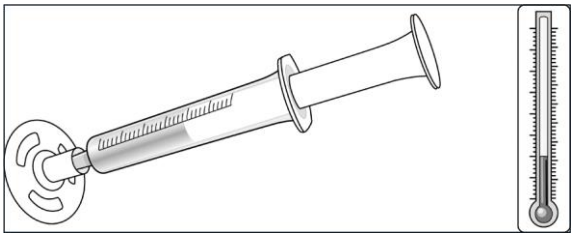
EMEND conține sodiu
Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizaţi EMEND

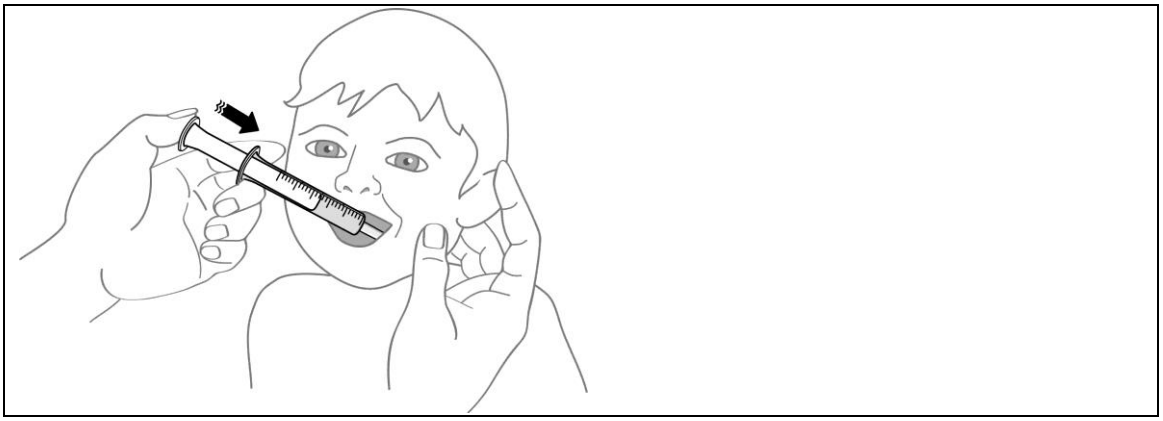
Profesioniști din domeniul sănătății: Consultaţi instrucţiunile pentru prepararea suspensiei orale pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la finalul acestui prospect. Aici veţi găsi informaţii privind modul de preparare a unei doze de EMEND sub formă de suspensie orală.

Pacienți și persoanele care îi îngrijesc: Administraţi întotdeauna acest medicament copilului exact cum v-a spus medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Discutaţi cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală a copilului dacă nu sunteţi sigur.
Este foarte important ca acest medicament să fie administrat exact cum este prezentat mai jos.

Pentru fiecare doză de EMEND, veți lua o seringă dozatoare preumplută pentru administrare orală care conține doza prescrisă copilului.
Păstrați seringa dozatoare pentru administrare orală în frigider (între 2 °C și 8 °C) până veți administra medicamentul copilului.



Utilizați acest medicament în decurs de 2 zile de la procurarea medicamentului de la furnizorul de servicii medicale.
Înainte de administare, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (nu peste 30 °C) până la 3 ore.



Culoarea medicamentului din seringa dozatoare pentru administare orală se poate prezenta sub forma unor nuanțe diferite de roz (roz deschis până la roz închis). Acest lucru este normal și medicamentul poate fi utilizat.

- Îndepărtați capacul seringii dozatoare pentru administrare orală.
- Introduceţi vârful seringii dozatoare pentru administrare orală în gura copilului de-a lungul obrazului interior fie pe partea dreaptă sau pe partea stângă.
- Împingeți ușor pistonul până la capăt pentru a administra tot medicamentul din seringa dozatoare pentru administrare orală.

În cazul în care copilul nu a putut să ia toată doza, adresați-vă furnizorului de servicii medicale al copilului.

După ce ați terminat, nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Ce doză să administraţi

- Medicul va stabili doza de pulbere pentru suspensie orală potrivită în funcţie de greutatea copilului.
- Nu modificaţi doza şi nu întrerupeţi tratamentul fără să discutaţi în prealabil cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Când se administrează

Ziua 1:

- Administraţi medicamentul cu o oră înainte de a începe şedinţa de chimioterapie.

Ziua 2 şi ziua 3:

- În cazul în care copilul nu va face chimioterapie - administraţi medicamentul dimineaţa.
- În cazul în care copilul va face chimioterapie - administraţi medicamentul cu o oră înainte de a începe şedinţa de chimioterapie.

EMEND poate fi administrat cu sau fără alimente.

Administraţi întotdeauna acest medicament împreună cu alte medicamente pentru a preveni greaţa şi vărsăturile. După tratamentul cu EMEND, medicul poate solicita copilului să continue să utilizeze alte medicamente pentru a preveni greața și vărsăturile, care pot include:

- un corticosteroid – cum este dexametazona şi
- un „antagonist 5-HT_3” - cum este ondansetron

Discutaţi cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteţi sigur.

Dacă administraţi mai mult EMEND decât trebuie

Nu administraţi copilului o doză mai mare de medicament decât recomandă medicul. Dacă administraţi copilului o doză mai mare, adresaţi-vă medicului imediat.

Dacă uitaţi să administraţi EMEND
În cazul în care copilul omite o doză de medicament, adresaţi-vă medicului.
Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului sau farmacistului.

4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacţii adverse grave
Opriţi utilizarea acestui medicament şi adresaţi-vă imediat unui medic dacă dumneavoastră sau copilul observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse grave - copilul poate avea nevoie urgent de tratament medical:
- reacţie alergică – semnele pot include urticarie, erupţie trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultate la respiraţie sau la înghiţire (nu se cunoaşte frecvenţa).

Opriţi administrarea acestui medicament şi adresaţi-vă imediat medicului dacă observaţi oricare dintre reacţiile adverse grave de mai sus.

Alte reacţii adverse
Spuneți medicului, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul observaţi oricare dintre următoarele reacţii adverse:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane
- constipaţie sau indigestie,
- durere de cap,
- oboseală,
- pierderea poftei de mâncare,
- sughiţ,
- valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge (observate la analize).

Mai puţin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane
- ameţeală sau somnolenţă,
- acnee, erupţie trecătoare pe piele,
- nelinişte,
- eructaţie, greaţă, vărsături, arsuri la stomac, dureri de stomac, senzaţie de uscăciune a gurii, flatulență,
- durere sau arsură la urinare,
- slăbiciune, stare generală de rău,
- bufeuri/înroşirea feţei sau a pielii,
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii,
- febră cu risc crescut de infecţie, număr scăzut de globule roşii din sânge (observat la analize).

Rare: pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane
- dificultate de gândire, lipsă de energie, modificări ale gustului,
- sensibilitatea pielii la soare, transpiraţie excesivă, piele grasă, ulceraţii pe piele, erupţie trecătoare pe piele însoţită de mâncărime, sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (reacţii severe, rare, la nivelul pielii),
- euforie (sentiment de bucurie extremă), confuzie,
- infecţie bacteriană, infecţie fungică,
- constipaţie severă, ulcer la nivelul stomacului, inflamaţia intestinului subţire şi a colonului, afte bucale, balonare,
- frecvenţă crescută a urinării sau eliminarea unei cantităţi mai mari de urină decât în mod normal, zahăr sau sânge în urină,
- disconfort toracic, umflare, modificare a mersului,
- tuse, mucozităţi pe gât, iritaţia gâtului, strănut, durere în gât,

- scurgeri şi mâncărimi oculare,
- țiuituri în urechi,
- spasme musculare, slăbiciune musculară,
- sete excesivă,
- încetinirea bătăilor inimii, boli ale inimii şi vaselor de sânge,
- scăderea numărului de globule albe din sânge, valori scăzute de sodiu în sânge, scădere în greutate.

Raportarea reacţiilor adverse
În cazul în care copilul manifestă orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

5. Cum se păstrează EMEND

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Înainte de reconstituire:

În general, EMEND va fi păstrat de către profesioniștii din domeniul sănătății. În cazul în care veți avea nevoie, detaliile de păstrare sunt după cum urmează:
Nu administraţi medicamentul copilului după data de expirare înscrisă pe cutie şi pe plic după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de umiditate.

După reconstituire:

Suspensia orală poate fi menținută la temperatura camerei (nu peste 30 °C) până la 3 ore. De asemenea poate fi păstrată la frigider (între 2 °C şi 8 °C) până la 72 ore.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

Ce conţine EMEND
- Substanţa activă este aprepitant. Fiecare plic conţine 125 mg aprepitant. După reconstituire, 1 ml de suspensie orală conţine aprepitant 25 mg.
- Celelalte componente sunt: hidroxipropilceluloză (E 463), laurilsulfat de sodiu, zahăr şi lactoză (vezi pct. 2, „EMEND conţine zahăr şi lactoză“), oxid roşu de fer (E 172) şi stearil fumarat de sodiu.

Cum arată EMEND şi conţinutul ambalajului
Pulberea pentru suspensie orală este o pulbere de culoare roz până la roz deschis, ambalată într-un plic pentru o singură utilizare.

Cutie pentru o singură utilizare
Cutie cu un plic, o seringă dozatoare pentru administrare orală de 1 ml și una de 5 ml (garnitură inelară din polipropilenă şi silicon), un capac şi un pahar de amestec (polipropilenă).

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul

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

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

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

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

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

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

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

France
MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

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

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

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

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

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

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

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

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

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

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

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

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

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

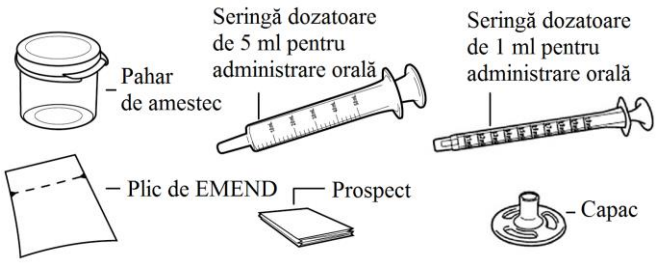
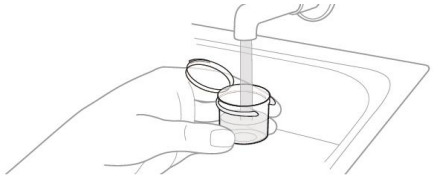
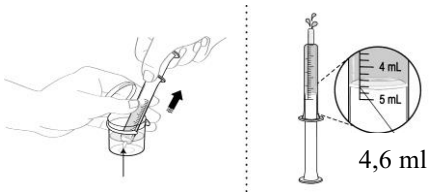
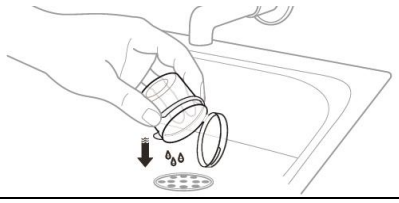
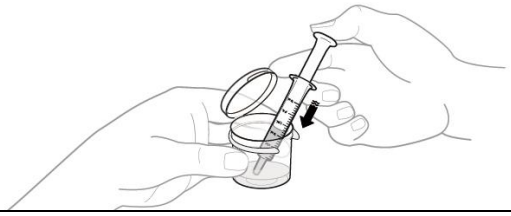
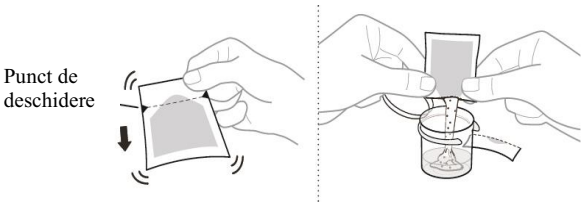
Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informaţii
Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.

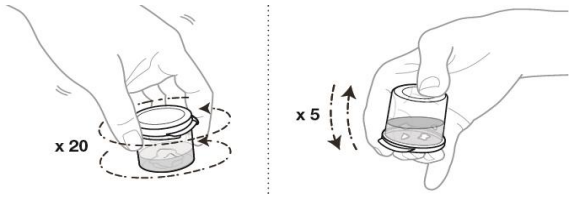
Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru profesioniștii din domeniul sănătății privind prepararea suspensiei orale

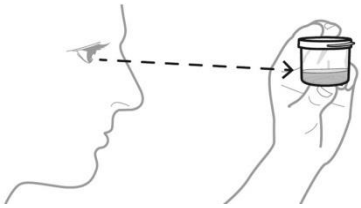
Fiecare ambalaj de EMEND conține un plic cu pulbere pentru suspensie orală, o seringă dozatoare pentru suspensie orală de 1 ml și una de 5 ml, un capac și un pahar de amestec.	
1. Umpleți paharul de amestec cu apă potabilă la temperatura camerei.	
2. Umpleți seringa dozatoare de 5 ml pentru administrare orală cu 4,6 ml apă din paharul de amestec. **Asigurați-vă că în seringa dozatoare pentru administrare orală nu există aer (în caz contrar, eliminați aerul).**	
3. Aruncaţi toată apa neutilizată rămasă în paharul de amestec.	
4. Adăugați cei 4,6 ml de apă din seringa dozatoare pentru administrare orală înapoi în paharul de amestec.	
5. Fiecare plic de EMEND suspensie orală conține 125 mg aprepitant care se folosește pentru a pregăti o suspensie cu 4,6 ml de apă, obţinând o concentraţie finală de 25 mg/ml. Ţineţi plicul de EMEND pulbere pentru suspensie orală în poziție vericală şi agitaţi conținutul spre partea inferioară înainte să îl deschideți. 6. Turnaţi întregul conținut al plicului în paharul de amestec care conţine cei 4,6 ml de apă și închideți capacul până se aude un clic.	

7. Amestecați suspensia de EMEND prin rotirea ușoară de 20 ori; apoi răsturnaţi ușor paharul de amestec de 5 ori.

   Pentru a preveni formarea spumei nu agitați paharul de amestec. Amestecul va fi de culoare roz închis până la roz deschis.



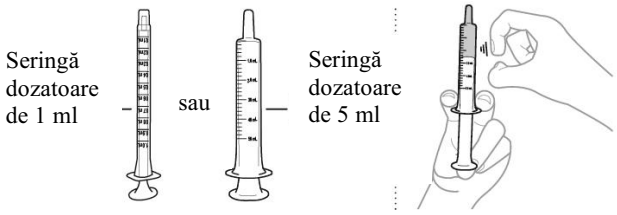
8. Verificați dacă amestecul ce conține EMEND prezintă aglomerări sau spumă:
   - dacă sunt prezente orice aglomerări, repetați pasul 7 până când nu mai există aglomerări
   - dacă observați spumă, așteptați ca spuma să dispară înainte de a merge mai departe la pasul 9.



9. Umpleți seringa dozatoare pentru administrare orală cu doza prescrisă din paharul de amestec conform tabelului de mai jos.
   - Alegeţi seringa dozatoare pentru administrare orală în funcție de doză:
     - utilizați seringa dozatoare de 1 ml pentru administrare orală dacă doza este de 1 ml sau mai puțin.
     - utilizați seringa dozatoare de 5 ml pentru administrare orală dacă doza este mai mare de 1 ml.
   - Este normal să rămână resturi de medicament în pahar.

Asiguraţi-vă că seringa dozatoare pentru administrare orală nu conţine aer (în caz contrar, eliminați aerul).

Asiguraţi-vă că seringa dozatoare pentru administrare orală conţine doza prescrisă.

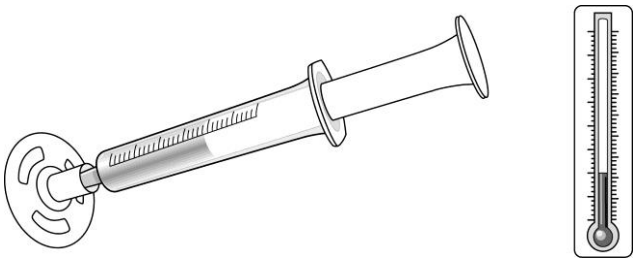


	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3
EMEND suspensie orală 25 mg/ml	3 mg/kg Administrare orală Doza maximă 125 mg	2 mg/kg Administrare orală Doza maximă 80 mg	2 mg/kg Administrare orală Doza maximă 80 mg

10. Puneți capacul la seringa dozatoare pentru administrare orală pană când se aude un clic.

11. Dacă doza nu este administrată imediat după măsurare, păstrați seringa(ile) dozatoare umplută(e) pentru administrare orală în frigider între 2 °C-8 °C până la 72 ore înainte de administrare. Atunci când doza(ele) este(sunt) acordată persoanelor care au grijă de pacienți, aceștia trebuie instruiți să păstreze la frigider seringa(ile) dozatoare pentru administrare orală până când sunt pregătiți să administreze doza.

12. Înainte de administrare, suspensia orală poate fi păstrată la temperatura camerei (nu peste 30 °C) până la 3 ore.



Aruncaţi suspensia rămasă şi materialele reziduale. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.	