

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg capsule
EMEND 80 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține zahăr 125 mg (în capsula de 125 mg).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține zahăr 80 mg (în capsula de 80 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații 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 și mod de administrare

Doze

Adulți

EMEND se administrează timp de 3 zile, în cadrul unei scheme terapeutice care cuprinde un corticosteroid și un antagonist al receptorilor 5-HT₃. Doza recomandată este de 125 mg administrată pe cale orală o dată pe zi, cu o oră înainte de începerea chimioterapiei în ziua 1 și de 80 mg oral, o dată pe zi, dimineața, în zilele 2 și 3.

Următoarele scheme terapeutice sunt recomandate adulților pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase cu potențial 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
Antagoniști ai receptorilor 5-HT ₃	Doza standard de antagoniști ai receptorilor 5-HT ₃ . A se vedea informațiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT ₃ selectat, pentru informații corespunzătoare privind dozarea	fără	fără	fără

Dexametazona trebuie administrată cu 30 minute înainte de chimioterapie în ziua 1 și dimineața în zilele 2-4. Doza de dexametazonă este responsabilă de interacțiunile cu substanța 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
Antagoniști ai receptorilor 5-HT ₃	Doza standard de antagoniști ai receptorilor 5-HT ₃ . A se vedea informațiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT ₃ selectat, pentru informații corespunzătoare privind dozarea	fără	fără

Dexametazona trebuie administrată în ziua 1, cu 30 minute înainte de chimioterapie. Doza de dexametazonă este responsabilă de interacțiunile cu substanța 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-HT₃. Doza recomandată de EMEND capsule este de 125 mg administrată pe cale orală în ziua 1 și de 80 mg oral, în zilele 2 și 3. EMEND se administrează pe cale orală cu 1 oră înainte de administrarea chimioterapiei în zilele 1, 2 și 3. Dacă nu se administrează chimioterapie în zilele 2 și 3, EMEND trebuie administrat dimineața. Pentru informații corespunzătoare privind dozarea, vezi Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru antagonistul receptorilor 5-HT₃ 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 copiii cu vârsta mai mică de 12 ani. Nu sunt disponibile date. Consultați RCP-ul pentru pulbere pentru suspensie orală pentru dozarea corespunzătoare la sugari, copiii mici și copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani.

Generalități

Datele referitoare la eficacitate în asociere cu alți corticosteroizi și antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ sunt limitate. Pentru informații suplimentare referitoare la administrarea în asociere cu corticosteroizi (vezi pct. 4.5). Vă rugăm să consultați RCP-ul pentru medicamentele antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ administrate în asociere.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Sex

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal tratați cu hemodializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sunt limitate, iar pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă nu există date. Aprepitantul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Capsula trebuie înghițită întregă.

EMEND poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă

Există informații limitate referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, iar pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă nu există date. EMEND trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Interacțiuni CYP3A4

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

Administrarea în asociere cu warfarină (un substrat CYP2C9)

La pacienții aflați în cursul unui tratament cronic cu warfarină, este necesară monitorizarea atentă a Raportului Internațional Normalizat (INR) în timpul tratamentului cu EMEND și 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 și timp de 28 zile după aceea. Pe durata tratamentului cu EMEND și timp de 2 luni după administrarea ultimei doze trebuie utilizate metode contraceptive alternative non hormonale suplimentare (vezi pct. 4.5).

Excipienți

EMEND capsule conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de tip intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență 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 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aprepitant (125 mg/80 mg) este un substrat, un inhibitor moderat și 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 inducție ușoară și tranzitorie a CYP2C9, a CYP3A4 și a glucuronoconjugării. Se pare că aprepitantul nu interacționează cu transportorul glicoproteinei P, fapt sugerat de absența interacțiunii aprepitantului cu digoxina.

Efectul aprepitantului asupra farmacocineticii altor substanțe active

Inhibarea CYP3A4

Fiind un inhibitor moderat al activității CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) poate crește concentrațiile plasmatice ale substanțelor active metabolizate pe calea CYP3A4, administrate concomitent. În timpul tratamentului timp de 3 zile cu EMEND, expunerea totală pentru substraturile CYP3A4 administrate oral poate crește de aproximativ 3 ori; este de așteptat ca efectul aprepitantului asupra concentrațiilor plasmatice ale substraturilor CYP3A4 administrate intravenos să fie mai mic. EMEND nu trebuie administrat concomitent cu pimizidă, terfenadină, astemizol sau cisapridă (vezi pct. 4.3). Inhibarea CYP3A4 de către aprepitant poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor substanțe active, cu posibila apariție a unor reacții adverse grave sau care pot pune viața în pericol. Administrarea EMEND concomitent cu substanțe active administrate oral care sunt metabolizate în principal pe calea CYP3A4 și au un indice terapeutic mic, cum ar fi ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil și chinidină trebuie făcută cu precauție (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 greață și vărsături (GVIC), alegerea dozei de dexametazonă a fost făcută în funcție de interacțiunile cu alte substanțe 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 și 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 și de 80 mg/zi în zilele 2 și 3, a crescut ASC pentru metilprednisolonă, un substrat pentru CYP3A4, de 1,3 ori în ziua 1 și 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 și pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 2 și 3.

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

Medicamente chimioterapice

În studii farmacocinetice, când a fost administrat în regim de 125 mg în ziua 1 și 80 mg în zilele 2 și 3, EMEND nu a influențat farmacocinetica docetaxel administrat intravenos în ziua 1 sau a vinorelbina

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, interacțiunea cu medicamentele chimioterapice administrate oral, metabolizate în principal sau parțial de către CYP3A4 (de exemplu, etopozid, vinorelbina) nu poate fi exclusă. La pacienții cărora li se administrează medicamente metabolizate în principal sau parțial de către CYP3A4 se recomandă precauție și monitorizare suplimentară (vezi pct. 4.4). După punerea pe piață, în timpul administrării concomitente de aprepitant cu ifosfamidă, au fost raportate evenimente de neurotoxicitate, o posibilă reacție adversă a ifosfamidei.

Imunosupresoare

Pe durata regimului GVIC de 3 zile, este de așteptat o creștere tranzitorie moderată urmată de o scădere ușoară a expunerii imunosupresoarelor metabolizate pe calea CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, everolimus și sirolimus). Datorită duratei scurte a regimului de 3 zile și 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 posibile creșteri a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente.

EMEND a crescut ASC pentru midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, de 2,3 ori în ziua 1 și de 3,3 ori în ziua 5, în cazul în care au fost administrate doze orale unice de 2 mg midazolam în zilele 1 și 5 ale unei scheme terapeutice cu 125 mg EMEND în ziua 1 și 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 și de 80 mg/zi în zilele 2 și 3, iar midazolam a fost administrat intravenos în doză de 2 mg anterior regimului de 3 zile cu EMEND și în zilele 4, 8 și 15. EMEND a crescut ASC pentru midazolam cu 25 % în ziua 4 și a scăzut ASC pentru midazolam cu 19 % în ziua 8 și 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 și oral, EMEND a fost administrat în doză de 125 mg în ziua 1 și de 80 mg/zi în zilele 2 și 3, în asociere cu ondansetron 32 mg în ziua 1, dexametazonă 12 mg în ziua 1 și 8 mg în zilele 2-4. Această asociere (EMEND, ondansetron și dexametazonă) a scăzut ASC pentru midazolam administrat oral cu 16 % în ziua 6, cu 9 % în ziua 8, cu 7 % în ziua 15 și 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 și 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.

Inducție

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

Warfarină

La pacienții aflați în tratament cronic cu warfarină, timpul de protrombină (INR) trebuie monitorizat cu atenție în timpul tratamentului cu EMEND și 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 și de 80 mg/zi în zilele 2 și 3 la subiecți sănătoși, stabiliți pe o schemă de tratament cronic cu warfarină, nu s-a observat niciun efect al EMEND asupra ASC plasmatică a warfarinei R(+) sau S(-) determinată în ziua 3; cu toate acestea, s-a observat o reducere cu 34 % a concentrației minime de warfarină S(-) (substrat al CYP2C9) însoțită 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 și în zilele 4, 8 și 15, EMEND, administrat în doză de 125 mg în ziua 1 și de 80 mg/zi în zilele 2 și 3, a scăzut ASC pentru tolbutamidă (substrat al CYP2C9) cu 23 % în ziua 4, cu 28 % în ziua 8 și cu 15 % în ziua 15.

Contraceptivele hormonale

Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă în timpul administrării EMEND și timp de 28 zile după aceea. Pe durata tratamentului cu EMEND și 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 și noretindronă în zilele 1-21 împreună cu EMEND 125 mg în ziua 8 și 80 mg/zi în zilele 9 și 10, ondansetron 32 mg intravenos în ziua 8 și dexametazonă administrată oral în doze de 12 mg în ziua 8 și 8 mg/zi în zilele 9, 10 și 11. În zilele 9-21 ale acestui studiu, s-au înregistrat reduceri de până la 64 % ale concentrațiilor bazale de etinilestradiol și reduceri de până la 60 % ale concentrațiilor bazale de noretindronă.

Antagoniști 5-HT₃

În studiile clinice privind interacțiunea, aprepitant nu a prezentat efecte importante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii pentru ondansetron, granisetron sau hidrodoasetron (metabolitul activ al dolasetronului).

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii aprepitantului

Administrarea concomitentă de EMEND cu substanțe active care inhibă activitatea CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și inhibitori de protează) trebuie efectuată cu prudență, deoarece este de așteptat ca asocierea să determine creșterea de câteva ori a concentrațiilor plasmatică de aprepitant (vezi pct. 4.4).

Trebuie evitată administrarea concomitentă a EMEND cu substanțe active puternic inductoare ale activității CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital), deoarece asocierea determină reducerea concentrațiilor plasmatică de aprepitant, cu posibila reducere a eficacității EMEND. Nu se recomandă administrarea concomitentă de EMEND cu preparate din plante medicinale ce conțin 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 și timpul mediu terminal de înjumătățire 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 % și timpul mediu terminal de înjumătățire a scăzut cu 68 %.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

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

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea sarcinilor la apreipitant. Nu s-a stabilit complet potențialul toxicității reproductive a apreipitantului, 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 evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele potențiale asupra reproducerii ale modificărilor în reglarea neurokininei. EMEND nu trebuie administrat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Apreipitant este excretat în laptele femelelor de șobolani. Nu se cunoaște dacă apreipitant este excretat în laptele uman; de aceea, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu EMEND.

Fertilitatea

Nu s-a stabilit în mod cert potențialul apreipitantului 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 evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra capacității de reproducere, fertilității, dezvoltării embrionare/fetale sau numărului și motilității spermatozoizilor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al apreipitantului 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 reacții adverse raportate cu o incidență mai mare la adulții tratați cu o schemă terapeutică pe bază de apreipitant, comparativ cu cei cărora li s-a administrat terapie standard, în cursul Chimioterapiei cu Potențial Emetogen Crescut (CPEC), au fost: sughiț (4,6 % versus 2,9 %), creșterea alanin aminotransferazei (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsie (2,6 % versus 2,0 %), constipație (2,4 % versus 2,0 %), cefalee (2,0 % versus 1,8 %) și scăderea apetitului alimentar (2,0 % versus 0,5 %). Cea mai frecventă reacție adversă raportată cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu o schemă terapeutică pe bază de apreipitant, comparativ cu cei care cărora li s-a administrat tratament standard, în cursul Chimioterapiei cu Potențial 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 apreipitant comparativ cu schema terapeutică de control au fost sughiț (3,3 % comparativ cu 0,0 %) și hiperemie (1,1 % comparativ cu 0,0 %).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse au fost observate într-o analiză cumulată a studiilor CPEC și CPEM cu o incidență 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.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări		
	candidoză, infecție stafilococică	rare
Tulburări hematologice și limfatice	neutropenie febrilă, anemie	mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	reacții de hipersensibilitate incluzând reacții anafilactice	necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	scăderea apetitului alimentar	frecvente
	polidipsie	rare
Tulburări psihice	anxietate	mai puțin frecvente
	dezorientare, dispoziție euforică	rare
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	frecvente
	amețeală, somnolență	mai puțin frecvente
	tulburare cognitivă, letargie, disgeuzie	rare
Tulburări oculare		
	conjunctivită	rare
Tulburări acustice și vestibulare	tinitus	rare
Tulburări cardiace	palpitații	mai puțin frecvente
	bradicardie, tulburări cardiovasculare	rare
Tulburări vasculare		
	bufeuri/hiperemie	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	sughit	frecvente
	durere orofaringiană, strănut, tuse, creșterea secrețiilor nazale, iritație faringiană	rare
Tulburări gastro-intestinale	constipație, dispepsie	frecvente
	eructație, greață [†] , vărsături [†] , boală de reflux gastro-esofagian, durere abdominală, xerostomie, flatulență	mai puțin frecvente
	ulcer duodenal perforat, stomatită, distensie abdominală, materii fecale tari, colită neutropenică	rare
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	erupții cutanate tranzitorii, acnee	mai puțin frecvente
	reacție de fotosensibilitate, hiperhidroză, seboree, leziuni cutanate, erupții cutanate tranzitorii pruriginoase, sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică	rare
	prurit, urticarie	necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	slăbiciune musculară, spasme musculare	rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	disurie	mai puțin frecvente
	polakiurie	rare

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	fatigabilitate	frecvente
	astenie, stare de rău general	mai puțin frecvente
	edeme, disconfort toracic, tulburări de mers	rare
Investigații diagnostice	creșterea ALAT	frecvente
	creșterea ASAT, creșterea fosfatazei alcaline	mai puțin frecvente
	hematurie, hiponatremie, scădere ponderală, scăderea numărului de neutrofile, glucozurie, eliminare crescută de urină	rare

†Greața și vărsăturile au reprezentat parametri de eficacitate în primele 5 zile după tratamentul chimioterapic și au fost raportate ca reacții adverse numai după aceea.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Profilurile reacțiilor adverse la adulți pentru extensia Multiple-Cycle (cicluri multiple) din studiile CPEC și 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 pacienți adulți cărora li s-a administrat aprepitant și CPEC, profilul reacțiilor adverse a fost în general similar celui observat în alte studii CPEC cu aprepitant.

Studii non-GVIC

Reacții adverse suplimentare au fost observate la pacienții adulți tratați cu o doză unică de 40 mg de aprepitant pentru grețurile și vărsăturile postoperatorii (GVPO) cu o incidență mai mare decât cu ondansetron: dureri în etajul abdominal superior, sunete intestinale anormale, constipație*, disartrie, dispnee, hipoestezie, insomnie, mioză, greață, perturbări senzoriale, disconfort stomacal, subileus*, acuitate vizuală redusă, wheezing.

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj trebuie întreruptă administrarea EMEND și trebuie efectuate tratament general de susținere a funcțiilor vitale și monitorizare. Datorită acțiunii 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. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice și medicamente pentru combaterea greței, codul ATC: A04AD12

Aprepitant este un antagonist selectiv, cu afinitate înaltă, al receptorilor neurokininici 1 (NK₁) pentru substanța 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 pacienți adulți tratați cu chimioterapie care a inclus cisplatină în doză ≥ 70 mg/m², 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 și 8 mg de 2 ori pe zi în zilele 2-4). Deși în studiile clinice a fost folosită doza de 32 mg ondansetron administrat intravenos, aceasta nu mai este doza recomandată. A se vedea informațiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT₃ selectat pentru informații corespunzătoare privind dozarea.

Evaluarea eficacității s-a bazat pe următorul obiectiv compus: răspuns complet (definit ca absența episoadelor emetice și absența administrării terapiei de salvare), în principal în timpul ciclului 1. Rezultatele au fost evaluate pentru fiecare studiu în mod individual și 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 pacienții adulți la care s-a administrat chimioterapie cu potențial emetogen crescut, pe grupe de tratament și fază — Ciclul 1

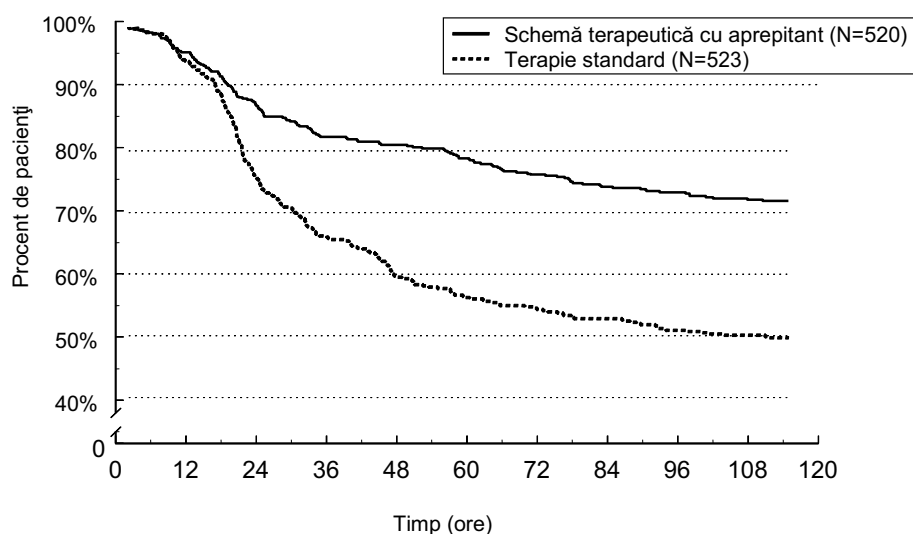
OBIECTIVE COMPUSE	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 521) [†] %	Tratament standard (N= 524) [†] %	Diferențe*	
			%	(ÎI 95%)
Răspuns complet (fără emeză și fără terapie de salvare)				
Global (0-120 ore)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 ore	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 ore	71,5	51,2	20,3	(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 grețuri 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 funcție de sex și chimioterapia concomitentă, care au fost incluse în analiza inițială a riscului relativ și a modelelor logistice.

[†] Un pacient din schema terapeutică pe bază de aprepitant a prezentat date doar în faza acută și a fost exclus din analizele globale din faza finală; un pacient din schema terapeutică standard a prezentat date doar în faza finală și 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 pacienți adulți tratați cu chimioterapie cu potențial emetogen crescut care nu a prezentat emeză pe intervalul de timp – Ciclul 1



Diferențe semnificative statistice în ceea ce privește eficacitatea au fost, de asemenea, observate în fiecare dintre cele 2 studii analizate individual.

În aceleași 2 studii clinice, 851 pacienți adulți 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 menținut pe durata tuturor ciclurilor.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, care a cuprins un număr total de 866 pacienți adulți (864 femei, 2 bărbați) tratați cu chimioterapie care a inclus ciclofosfamidă 750-1500 mg/m², sau ciclofosfamidă 500-1500 mg/m² și doxorubicină (≤ 60 mg/m²) sau epirubicină (≤ 100 mg/m²), administrarea aprepitantului în asocieră 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 și la fiecare 12 ore în zilele 2 și 3-plus dexametazonă 20 mg administrată pe cale orală în ziua 1).

Evaluarea eficacității s-a bazat pe un obiectiv compus: răspuns complet (definit ca absența episoadelor emetice și absența 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 pacienții adulți pe grupe de tratament și fază — Ciclul 1
Chimioterapie cu potențial emetogen moderat

OBIECTIVE COMPUSE	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 433) [†] %	Tratament standard (N= 424) %	Diferențe*	
			%	(ÎI 95%)
Răspuns complet (fără emeză și 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 grețuri 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 funcție de grupa de vârstă (< 55 ani, ≥ 55 ani) și de grupul investigator, care au fost incluse în analiza inițială a riscului relativ și a modelelor logistice.

[†] Un pacient din schema terapeutică pe bază de aprepitant a prezentat date doar în faza acută și a fost exclus din analizele globale din faza finală.

În același studiu clinic, 744 pacienți 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 menținut 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 pacienți adulți (652 femei, 196 bărbați) tratați cu o schemă chimioterapeutică care a inclus oricare doză intravenoasă de oxaliplatin, carboplatin, epirubicină, idarubicină, ifosfamidă, irinotecan, daunorubicină, doxorubicină; ciclofosfamidă intravenoasă (< 1500 mg/m²); sau citarabină intravenoasă (> 1 g/m²). Pacienților tratați 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 și 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 și la intervale de 12 ore în zilele 2 și 3) plus dexametazonă 20 mg administrată pe cale orală în ziua 1).

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

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

Tabel 3
Procentul răspunsurilor la pacienții adulți pe grupe de tratament și fază pentru Studiul 2 — Ciclul 1
Chimioterapie cu potențial emetogen moderat

	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 425) %	Tratament standard (N= 406) %		Diferențe * (Î 95 %)
Răspuns complet (fără emeză și 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 grețuri 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 funcție de sex și regiune, care au fost incluse în analiza inițială utilizând modelele logistice.

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

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ, care a inclus 302 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 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 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 % din cei care au primit schema terapeutică de control, s-a administrat dexametazona ca parte a schemei terapeutice din Ciclul 1.

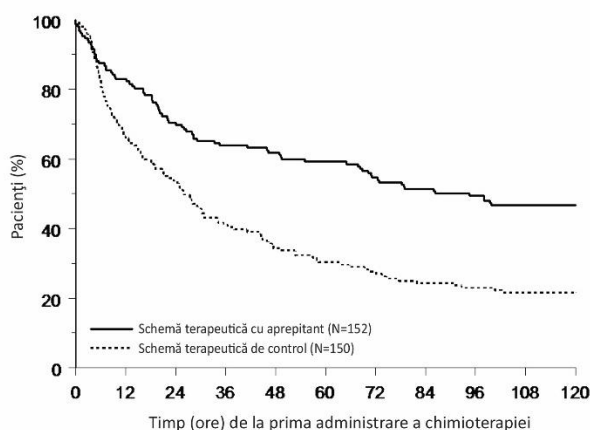
Activitatea antiemetică a EMEND a fost evaluată pe o perioadă de 5 zile (120 ore) după inițierea chimioterapiei în ziua 1. Obiectivul clinic primar a fost răspunsul complet în faza tardivă (25 până la 120 ore după inițierea chimioterapiei) în Ciclul 1. Un rezumat al principalelor rezultate ale studiului 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 eficacității la nivelul subpopulațiilor din Ciclu 1 a demonstrat că, indiferent de categoria de vârstă, sex, utilizarea dexametazonei pentru profilaxia antiemetică și de potențialul emetogen al chimioterapiei, schema terapeutică pe bază de aprepitant a oferit un control mai bun față de cel obținut cu schema terapeutică de control în ceea ce privește obiectivele clinice de răspuns complet.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută medie a aprepitantului după administrare orală este de 67% pentru capsula de 80 mg și de 59 % pentru capsula de 125 mg. Media concentrației 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 creștere de până la 40 % a ASC pentru aprepitant. Această creștere nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

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

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

Distribuție

Aprepitantul se leagă în proporție mare de proteine, media fiind de 97 %. La om, la starea de echilibru, volumul geometric aparent mediu de distribuție (V_{dss}) 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 adulți tineri sănătoși, aprepitantul este responsabil pentru aproximativ 19% din radioactivitatea plasmatică determinată după 72 ore, ceea ce indică prezența substanțială a metaboliților în plasmă. În plasma umană au fost identificați 12 metaboliți ai aprepitantului. Metabolizarea aprepitantului se produce, în principal, prin oxidarea inelului morfolinic și a catenelor sale, metaboliții rezultați 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 contribuție potențială minoră a CYP1A2 și CYP2C19.

Eliminare

Aprepitantul nu se elimină nemetabolizat prin urină. Metaboliții sunt excretați în urină, iar pe calea excreției biliare, în fecale. După administrarea intravenoasă la subiecți sănătoși 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 creșterea acesteia și variind între aproximativ 60 și 72 ml/minut în intervalul dozelor terapeutice. Timpul de înjumătățire variază aproximativ de la 9 la 13 ore.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Vârstnici: După administrarea orală a unei doze unice de 125 mg aprepitant în ziua 1 și 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 și cu 36 % mai mare în ziua 5 la vârstnici (≥ 65 ani), comparativ cu adulții tineri. C_{max} a fost cu 10 % mai mare în ziua 1 și cu 24 % mai mare în ziua 5 la vârstnici, comparativ cu adulții tineri. Aceste diferențe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozelor de EMEND la pacienții 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 bărbații. Timpul de înjumătățire al aprepitantului este cu 25 % mai mic la femei comparativ cu bărbații, iar t_{max} se înregistrează după aproximativ același interval de timp. Aceste diferențe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozelor de EMEND în funcție de sex.

Insuficiență hepatică: Insuficiența hepatică ușoară (Child-Pugh clasă A) nu influențează farmacocinetica aprepitantului în mod semnificativ din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din datele existente nu pot fi trase concluzii referitoare la influența insuficienței hepatice moderate (Child-Pugh clasă B) asupra farmacocineticii aprepitantului. Nu există date clinice sau farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasă C).

Insuficiență renală: La pacienți cu insuficiență renală severă (Cl creatinină < 30 ml/minut) și la cei cu afecțiuni renale în stadiu terminal (ARST) care necesită hemodializă a fost administrată o doză unică de 240 mg aprepitant.

La pacienții cu insuficiență renală severă, $ASC_{0-\infty}$ pentru aprepitantul total (liber și legat de proteine) a scăzut cu 21 %, iar C_{max} a scăzut cu 32 %, comparativ cu subiecții sănătoși. La pacienții cu ARST care fac hemodializă, $ASC_{0-\infty}$ pentru aprepitantul total a scăzut cu 42 %, iar C_{max} a scăzut cu 32 %. Datorită scăderii ușoare a legării aprepitantului de proteine la pacienții cu afecțiuni renale, ASC pentru aprepitantul liber, farmacologic activ, nu a fost influențată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu subiecții sănătoși. Hemodializa efectuată la 4 sau 48 ore după administrarea dozei nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii aprepitantului; mai puțin de 0,2 % din doză a fost recuperată în dializat.

Nu este necesară ajustarea dozei de EMEND la pacienți cu insuficiență renală sau la pacienți 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 $\mu g \cdot ora / ml$ în ziua 1 cu concentrații (C_{min}) la sfârșitul zilelor 2 și 3 peste 0,4 $\mu g/ml$ la majoritatea pacienților. Valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a fost aproximativ 1,3 $\mu g/ml$ 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 $\mu g \cdot ora / ml$ în ziua 1 cu concentrații (C_{min}) la sfârșitul zilelor 2 și 3 peste 0,1 $\mu g/ml$ la majoritatea pacienților. Valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a fost aproximativ 1,2 $\mu g/ml$ 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.

Relația între concentrație și efect

Utilizând un traser cu specificitate crescută pentru receptorii NK_1 , studiile tomografice cu emisie de pozitroni (PET) efectuate la bărbați tineri sănătoși au demonstrat faptul că aprepitantul pătrunde în creier și se leagă de receptorii NK_1 într-un mod dependent de doză și de concentrația plasmatică. Concentrațiile plasmatice de aprepitant obținute 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 siguranță

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

adverse la nivelele de expunere umană, expunerile la animale nu sunt suficiente pentru a evalua în mod adecvat riscurile potențiale 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 prepuțială 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 greutateii testiculare și a dimensiunii celulelor Leydig la masculi la doza de 6 mg/kg/zi și creșterea greutateii 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. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Zahăr

Celuloză microcristalină (E 460)

Hidroxipropilceluloză (E 463)

Laurilsulfat de sodiu

Capsula (125 mg)

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Capsula (80 mg)

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Cerneala de inscripționare

Shellac

Hidroxid de potasiu

Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

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

Blister de aluminiu conținând o capsulă de 125 mg și două de 80 mg.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 AUTORIZAȚIEI

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

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare plic conține zahăr aproximativ 125 mg și lactoză 468,7 mg (sub formă anhidră).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală.

Pulbere de culoare roz până la roz deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea senzației de greață și vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase cu potențial emetogen moderat sau mare la copii, copiii mici și 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 și mod de administrare

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

Doze

Copii și adolescenți

Sugari, copiii mici și copiii (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani și 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-HT₃. Doza recomandată de EMEND pulbere pentru suspensie orală se stabilește în funcție 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 și 3. Dacă nu se administrează chimioterapie în zilele 2 și 3, EMEND trebuie administrat dimineața. Pentru informații corespunzătoare privind dozarea, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru antagonistul receptorilor 5-HT₃ 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).

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

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

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

Siguranța și 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.

Generalități

Datele referitoare la eficacitate în asociere cu alți corticosteroizi și antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ sunt limitate. Pentru informații suplimentare referitoare la administrarea în asociere cu corticosteroizi (vezi pct. 4.5). Vă rugăm să consultați RCP-ul medicamentelor de tip antagoniști ai receptorilor 5-HT₃ administrate în asociere.

Grupe speciale de pacienți

Sex

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

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal tratați cu hemodializă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sunt limitate, iar pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă nu există date. Aprepitantul trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Suspensia orală poate fi administrată cu sau fără alimente.

Pentru detalii privind pregătirea și administrarea suspensiei, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă

Există informații limitate referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, iar pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă nu există date. EMEND trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Interacțiuni CYP3A4

EMEND trebuie utilizat cu precauție la pacienții care primesc concomitent substanțe active administrate oral care sunt metabolizate în principal pe calea CYP3A4 și au un indice terapeutic mic,

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

Administrarea în asociere cu warfarină (un substrat CYP2C9)

La pacienții aflați în cursul unui tratament cronic cu warfarină, este necesară monitorizarea atentă a Raportului Internațional Normalizat (INR) în timpul tratamentului cu EMEND și 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 și timp de 28 zile după aceea. Pe durata tratamentului cu EMEND și timp de 2 luni după administrarea ultimei doze trebuie utilizate metode contraceptive alternative non hormonale suplimentare (vezi pct 4.5).

Excipienți

EMEND pulbere pentru suspensie orală conține zahăr și lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de tip intoleranță la fructoză sau galactoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, deficit total de lactază sau insuficiență 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 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Aprepitant (125 mg/80 mg) este un substrat, un inhibitor moderat și 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 inducție ușoară și tranzitorie a CYP2C9, a CYP3A4 și a glucuroconjugării. Se pare că aprepitantul nu interacționează cu transportorul glicoproteinei P, fapt sugerat de absența interacțiunii aprepitantului cu digoxina.

Efectul aprepitantului asupra farmacocineticii altor substanțe active

Inhibarea CYP3A4

Fiind un inhibitor moderat al activității CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) poate crește concentrațiile plasmatice ale substanțelor active metabolizate pe calea CYP3A4, administrate concomitent. În timpul tratamentului de 3 zile cu EMEND expunerea totală pentru substraturile CYP3A4 administrate oral poate crește de aproximativ 3 ori; este de așteptat ca efectul aprepitantului asupra concentrațiilor 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 creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor substanțe active, cu posibila apariție a unor reacții adverse grave sau care pot pune viața în pericol. Administrarea EMEND concomitent cu substanțe active administrate oral care sunt metabolizate în principal pe calea CYP3A4 și au un indice terapeutic mic, cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil și chinidină trebuie făcută cu precauție (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 greață și vărsături (GVIC), alegerea dozei de dexametazonă a fost făcută în funcție de interacțiunile cu alte substanțe 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 și 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 și de 80 mg/zi în zilele 2 și 3, a crescut ASC pentru metilprednisolonă, un substrat pentru CYP3A4, de 1,3 ori în ziua 1 și 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 și pe cale orală în doză de 40 mg în zilele 2 și 3.

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

Medicamente chimioterapice

În studii farmacocinetice, când a fost administrat în regim de 125 mg în ziua 1 și 80 mg în zilele 2 și 3, EMEND nu a influențat farmacocinetica docetaxel administrat intravenos în ziua 1 sau a vinorelbina 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, interacțiunea cu medicamentele chimioterapice administrate oral, metabolizate în principal sau parțial de către CYP3A4 (de exemplu, etopozid, vinorelbina) nu poate fi exclusă. La pacienții cărora li se administrează medicamente metabolizate în principal sau parțial de către CYP3A4 se recomandă precauție și monitorizare suplimentară (vezi pct. 4.4). După punerea pe piață, în timpul administrării concomitente de aprepitant cu ifosfamidă, au fost raportate evenimente de neurotoxicitate, o posibilă reacție adversă a ifosfamidei.

Imunosupresoare

Pe durata regimului GVIC de 3 zile, este de așteptat o creștere tranzitorie moderată urmată de o scădere ușoară a expunerii imunosupresoarelor metabolizate pe calea CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, tacrolimus, everolimus și sirolimus). Datorită duratei scurte a regimului de 3 zile și 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 creșteri a concentrațiilor plasmatiche ale acestor medicamente.

EMEND a crescut ASC pentru midazolam, un substrat sensibil al CYP3A4, de 2,3 ori în ziua 1 și de 3,3 ori în ziua 5, în cazul în care au fost administrate doze orale unice de 2 mg midazolam în zilele 1 și 5 ale unei scheme terapeutice cu 125 mg EMEND în ziua 1 și 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 și de 80 mg/zi în zilele 2 și 3, iar midazolam a fost administrat intravenos în doză de 2 mg anterior regimului de 3 zile cu EMEND și în zilele 4, 8 și 15. EMEND a crescut ASC pentru midazolam cu 25% în ziua 4 și a scăzut ASC pentru midazolam cu 19% în ziua 8 și 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 și oral, EMEND a fost administrat în doză de 125 mg în ziua 1 și de 80 mg/zi în zilele 2 și 3, în asociere cu ondansetron 32 mg în ziua 1, dexametazonă 12 mg în ziua 1 și 8 mg în zilele 2-4. Această asociere (EMEND, ondansetron și dexametazonă) a scăzut ASC pentru midazolam administrat oral cu 16% în ziua 6, cu 9% în ziua 8, cu 7% în ziua 15 și 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 și 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.

Inducție

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

Warfarină

La pacienții aflați în tratament cronic cu warfarină, timpul de protrombină (INR) trebuie monitorizat cu atenție în timpul tratamentului cu EMEND și 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 și de 80 mg/zi în zilele 2 și 3 la subiecți sănătoși, stabiliți 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 concentrației minime de warfarină S(-) (substrat al CYP2C9) însoțită 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 și în zilele 4, 8 și 15, EMEND, administrat în doză de 125 mg în ziua 1 și de 80 mg/zi în zilele 2 și 3, a scăzut ASC pentru tolbutamidă (substrat al CYP2C9) cu 23% în ziua 4, cu 28% în ziua 8 și cu 15% în ziua 15.

Contraceptivele hormonale

Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă în timpul administrării EMEND și timp de 28 zile după aceea. Pe durata tratamentului cu EMEND și 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 și noretindronă în zilele 1-21 împreună cu EMEND 125 mg în ziua 8 și 80 mg/zi în zilele 9 și 10, ondansetron 32 mg intravenos în ziua 8 și dexametazonă administrată oral în doze de 12 mg în ziua 8 și 8 mg/zi în zilele 9, 10 și 11. În zilele 9-21 ale acestui studiu, s-au înregistrat reduceri de până la 64% ale concentrațiilor bazale de etinilestradiol și reduceri de până la 60% ale concentrațiilor bazale de noretindronă.

Antagoniști 5-HT₃

În studiile clinice privind interacțiunea, 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 substanțe active care inhibă activitatea CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și inhibitori de protează) trebuie efectuată cu prudență, deoarece este de așteptat ca asocierea să determine creșterea de câteva ori a concentrațiilor plasmatice de aprepitant (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a EMEND cu substanțe active puternic inductoare ale activității CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital) trebuie evitată deoarece asocierea determină reducerea concentrațiilor plasmatice de aprepitant, cu posibila reducere a eficacității EMEND. Nu se recomandă administrarea concomitentă de EMEND cu preparate din plante medicinale ce conțin 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 și timpul mediu terminal de înjumătățire 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% și timpul mediu terminal de înjumătățire a scăzut cu 68%.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

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

Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea sarcinilor la aprepitant. Nu s-a stabilit complet potențialul 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 evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele potențiale 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 șobolani. Nu se cunoaște 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 potențialul 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 evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra capacității de reproducere, fertilității, dezvoltării embrionare/fetale sau numărului și motilității spermatozoizilor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

EMEND poate avea o influență minoră asupra capacității de a merge cu bicicleta și de a folosi utilaje. După administrarea EMEND pot să apară amețeală și fatigabilitate (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Cele mai frecvente reacții adverse raportate cu o incidență mai mare la adulții tratați cu o schemă terapeutică pe bază de aprepitant, comparativ cu cei cărora li s-a administrat terapie standard, în cursul Chimioterapiei cu Potențial Emetogen Crescut (CPEC), au fost: sughiț (4,6% versus 2,9%), creșterea

alanin aminotransferazei (ALAT) (2,8% versus 1,1%), dispepsie (2,6% versus 2,0%), constipație (2,4% versus 2,0 %), cefalee (2,0% versus 1,8%) și scăderea apetitului alimentar (2,0% versus 0,5%). Cea mai frecventă reacție adversă raportată cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu o schemă terapeutică pe bază de aprepitant, comparativ cu adulții cărora li s-a administrat tratament standard, în cursul Chimioterapiei cu Potențial 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 reacțiilor adverse în format tabelar

Următoarele reacții adverse au fost observate într-o analiză cumulată a studiilor CPEC și CPEM cu o incidență mai mare la aprepitant decât la terapia standard 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.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	candidoză, infecție stafilococică	rare
Tulburări hematologice și limfatic	neutropenie febrilă, anemie	mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	reacții de hipersensibilitate incluzând reacții anafilactice	necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție	scăderea apetitului alimentar	frecvente
	polidipsie	rare
Tulburări psihice	anxietate	mai puțin frecvente
	dezorientare, dispoziție euforică	rare
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	frecvente
	amețeală, somnolență	mai puțin frecvente
	tulburare cognitivă, letargie, disgeuzie	rare
Tulburări oculare	conjunctivită	rare
Tulburări acustice și vestibulare	tinitus	rare
Tulburări cardiace	palpitații	mai puțin frecvente
	bradicardie, tulburări cardiovasculare	rare
Tulburări vasculare	bufeuri/hiperemie	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	sughiț	frecvente
	durere orofaringiană, strănut, tuse, creșterea secrețiilor nazale, iritație faringiană	rare

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări gastro-intestinale	constipație, dispepsie	frecvente
	eructație, greață [†] , vărsături [†] , boală de reflux gastro-esofagian, durere abdominală, xerostomie, flatulență	mai puțin frecvente
	ulcer duodenal perforat, stomatită, distensie abdominală, materii fecale tari, colită neutropenică	rare
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	erupții cutanate tranzitorii, acnee	mai puțin frecvente
	reacție de fotosensibilitate, hiperhidroză, seboree, leziuni cutanate, erupții cutanate tranzitorii pruriginoase, sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică	rare
	prurit, urticarie	necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	slăbiciune musculară, spasme musculare	rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	disurie	mai puțin frecvente
	polakiurie	rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	fatigabilitate	frecvente
	astenie, stare de rău general	mai puțin frecvente
	edeme, disconfort toracic, tulburări de mers	rare
Investigații diagnostice	creșterea ALAT	frecvente
	creșterea ASAT, creșterea fosfatazei alcaline	mai puțin frecvente
	hematurie, hiponatremie, scădere ponderală, scăderea numărului de neutrofile, glucozurie, eliminare crescută de urină	rare

[†]Greața și vărsăturile au reprezentat parametri de eficacitate în primele 5 zile după tratamentul chimioterapic și au fost raportate ca reacții adverse numai după aceea.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Profilurile reacțiilor adverse la adulți pentru extensia Multiple-Cycle (cicluri multiple) din studiile CPEC și 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 pacienți cărora li s-a administrat aprepitant și CPEC, profilul reacțiilor adverse a fost în general similar celui observat în alte studii CPEC cu aprepitant.

Studii non-GVIC

Reacții adverse suplimentare au fost observate la pacienții adulți tratați cu o doză unică de 40 mg de aprepitant pentru starea de greață și vărsăturile postoperatorii (GVPO) cu o incidență mai mare decât cu ondansetron: dureri în etajul abdominal superior, sunete intestinale anormale, constipație*, disartrie, dispnee, hipoestezie, insomnie, mioză, greață, perturbări senzoriale, disconfort stomacal, subileus*, acuitate vizuală redusă, wheezing.

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj trebuie întreruptă administrarea EMEND și trebuie efectuat tratament general de susținere a funcțiilor vitale și monitorizare. Datorită acțiunii 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. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice și medicamente pentru combaterea greței, codul ATC: A04AD12

Aprepitant este un antagonist selectiv, cu afinitate înaltă, al receptorilor neurokininici 1 (NK₁) pentru substanța 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 pacienți adulți tratați cu chimioterapie care a inclus cisplatină în doză $\geq 70 \text{ mg/m}^2$, 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 și 8 mg de 2 ori pe zi în zilele 2-4). Deși în studiile clinice a fost folosită doza de 32 mg ondansetron administrat intravenos, aceasta nu mai este doza recomandată. A se vedea informațiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT₃ selectat pentru informații corespunzătoare privind dozarea.

Evaluarea eficacității s-a bazat pe următorul obiectiv compus: răspuns complet (definit ca absența episoadelor emetice și absența administrării terapiei de salvare), în principal în timpul ciclului 1. Rezultatele au fost evaluate pentru fiecare studiu în mod individual și 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 pacienții adulți la care s-a administrat chimioterapie cu potențial emetogen crescut, pe grupe de tratament și fază — Ciclul 1

OBIECTIVE COMPUSE	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 521) [†] %	Tratament standard (N= 524) [†] %	Diferențe* % (Î 95%)	
Răspuns complet (fără emeză și 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 grețuri 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)

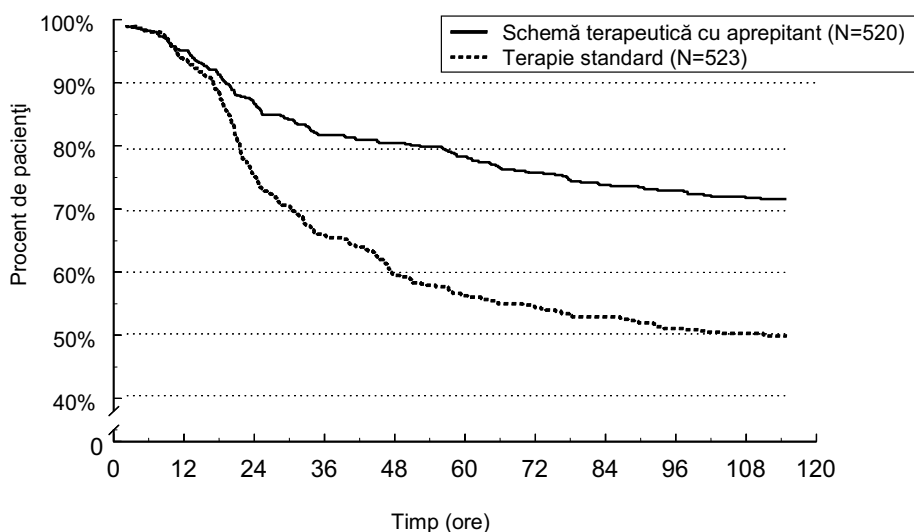
* Intervalele de încredere au fost calculate fără ajustări în funcție de sex și chimioterapia concomitentă, care au fost incluse în analiza inițială a riscului relativ și a modelelor logistice.

[†] Un pacient din schema terapeutică pe bază de aprepitant a prezentat date doar în faza acută și a fost exclus din analizele globale din faza finală; un pacient din schema terapeutică standard a prezentat date doar în faza finală și 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 pacienți adulți tratați cu chimioterapie cu potențial emetogen crescut care nu a prezentat emeză pe intervalul de timp – Ciclul 1



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

În aceleași 2 studii clinice, 851 pacienți adulți 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 menținut pe durata tuturor ciclurilor.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, care a cuprins un număr total de 866 pacienți adulți (864 femei, 2 bărbați) tratați cu chimioterapie care a inclus ciclofosamidă 750-1500 mg/m²; sau ciclofosamidă 500-1500 mg/m² și doxorubicină (≤ 60 mg/m²) sau epirubicină (≤ 100 mg/m²), 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 și la fiecare 12 ore în zilele 2 și 3) plus dexametazonă 20 mg administrată pe cale orală în ziua 1.

Evaluarea eficacității s-a bazat pe un obiectiv compus: răspuns complet (definit ca absența episoadelor emetice și absența 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 pacienții adulți pe grupe de tratament și fază — Ciclul 1
Chimioterapie cu potențial emetogen moderat

OBIECTIVE COMPUSE	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 433) [†] %	Tratament standard (N= 424) %	Diferențe* %	(ÎI 95%)
Răspuns complet (fără emeză și 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 grețuri 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 funcție de grupa de vârstă (<55 ani, ≥ 55 ani) și de grupul investigator, care au fost incluse în analiza inițială a riscului relativ și a modelelor logistice.

[†] Un pacient din schema terapeutică pe bază de aprepitant a prezentat date doar în faza acută și a fost exclus din analizele globale din faza finală.

În același studiu clinic, 744 pacienți 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 menținut 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 pacienți (652 femei, 196 bărbați) tratați cu o schemă chimioterapeutică care a inclus oricare doză intravenoasă

de oxaliplatin, carboplatin, epirubicină, idarubicină, ifosfamidă, irinotecan, daunorubicină, doxorubicină; ciclofosfamidă intravenoasă (< 1500 mg/m²); sau citarabină intravenoasă (> 1 g/m²). Pacienților tratați 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 și 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 și la intervale de 12 ore în zilele 2 și 3) plus dexametazonă 20 mg administrată pe cale orală în ziua 1).

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

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

Tabelul 3
Procentul răspunsurilor la pacienții adulți pe grupe de tratament și fază pentru Studiul 2 — Ciclul 1
Chimioterapie cu potențial emetogen moderat

	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N= 425) %	Tratament standard (N= 406) %	Diferențe* % (Î 95%)	
Răspuns complet (fără emeză și 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 grețuri 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 funcție de sex și regiune, care au fost incluse în analiza inițială utilizând modelele logistice.

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

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu comparator activ, care a inclus 302 copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 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

schema 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 zilele 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 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 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

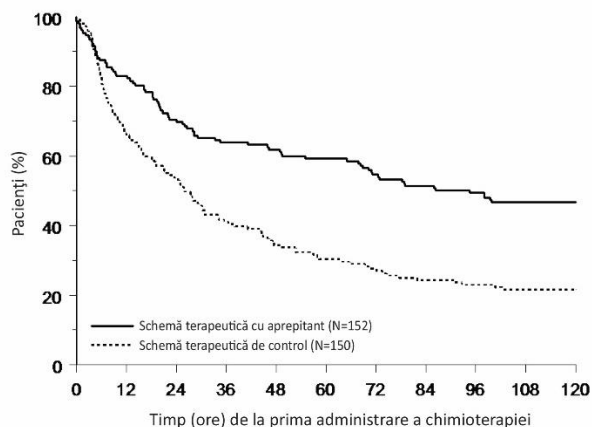
Numărul (%) de copii și adolescenți cu răspuns complet și fără vărsături pe grupe de tratament și fază – Ciclul 1 (populație în intenție de tratament)

	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

Timpul 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 eficacității la nivelul subpopulațiilor din Ciclul 1 a demonstrat că, indiferent de categoria de vârstă, sex, utilizarea dexametazonei pentru profilaxia antiemetică și de potențialul emetogen al chimioterapiei, schema terapeutică pe bază de aprepitant a oferit un control mai bun față de cel obținut cu schema terapeutică de control în ceea ce privește obiectivele clinice de răspuns complet.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută medie a aprepitantului după administrare orală este de 67% pentru capsula de 80 mg și de 59% pentru capsula de 125 mg. Media concentrației 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 creștere de până la 40% a ASC pentru aprepitant. Această creștere nu este considerată semnificativă din punct de vedere clinic.

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

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

Distribuție

Aprepitantul se leagă în proporție mare de proteine, media fiind de 97%. La om, la starea de echilibru, volumul geometric aparent mediu de distribuție ($V_{d_{ss}}$) 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 $[^{14}\text{C}]$, un promedicament pentru aprepitant, la adulți tineri sănătoși, aprepitantul este responsabil pentru aproximativ 19% din radioactivitatea plasmatică determinată după 72 ore, ceea ce indică prezența substanțială a metabolizilor în plasmă. În plasma umană au fost identificați 12 metaboliți ai aprepitantului. Metabolizarea aprepitantului se produce în principal prin oxidarea inelului morfolinic și a catenelor sale, metaboliții rezultați 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 contribuție potențială minoră a CYP1A2 și CYP2C19.

Eliminare

Aprepitantul nu se elimină nemetabolizat prin urină. Metaboliții sunt excretați în urină, iar pe calea excreției biliare, în fecale. După administrarea intravenoasă la subiecți sănătoși a unei doze unice de 100 mg fosaprepitant marcat cu [¹⁴C], 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 creșterea acesteia și variind între aproximativ 60 și 72 ml/minut în intervalul dozelor terapeutice. Timpul terminal de înjumătățire variază aproximativ de la 9 la 13 ore.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

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 bărbații. Timpul de înjumătățire al aprepitantului este cu 25% mai mic la femei comparativ cu bărbații, iar t_{max} se înregistrează după aproximativ același interval de timp. Aceste diferențe nu au fost considerate semnificative din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozelor de EMEND în funcție de sex.

Insuficiență hepatică: Insuficiența hepatică ușoară (Child-Pugh clasă A) nu influențează farmacocinetica aprepitantului în mod semnificativ din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Din datele existente nu pot fi trase concluzii referitoare la influența insuficienței hepatice moderate (Child-Pugh clasă B) asupra farmacocineticii aprepitantului. Nu există date clinice sau farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasă C).

Insuficiență renală: La pacienți cu insuficiență renală severă (Cl creatinină < 30 ml/minut) și la cei cu afecțiuni renale în stadiu terminal (ARST) care necesită hemodializă a fost administrată o doză unică de 240 mg aprepitant.

La pacienții cu insuficiență renală severă, $ASC_{0-\infty}$ pentru aprepitantul total (liber și nelegat de proteine) a scăzut cu 21%, iar C_{max} a scăzut cu 32% comparativ cu subiecții sănătoși. La pacienții cu ARST care fac hemodializă, $ASC_{0-\infty}$ pentru aprepitantul total a scăzut cu 42%, iar C_{max} a scăzut cu 32%. Datorită scăderii ușoare a legării aprepitantului de proteine la pacienții cu afecțiuni renale, ASC pentru aprepitantul liber, farmacologic activ, nu a fost influențată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu subiecții sănătoși. Hemodializa efectuată la 4 sau 48 ore după administrarea dozei nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii aprepitantului; mai puțin de 0,2% din doză a fost recuperată în dializat.

Nu este necesară ajustarea dozei de EMEND la pacienți cu insuficiență renală sau la pacienți 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 $\mu g \cdot ora/ml$ în ziua 1, atingând concentrații (C_{min}) la sfârșitul zilelor 2 și 3 peste 0,4 $\mu g/ml$ la majoritatea pacienților. Valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a fost aproximativ 1,3 $\mu g/ml$ 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 $\mu g \cdot ora/ml$ în ziua 1, cu concentrații (C_{min}) la sfârșitul zilelor 2 și 3 și peste 0,1 $\mu g/ml$ la majoritatea pacienților. Valoarea mediană a concentrației plasmatice maxime (C_{max}) a fost aproximativ 1,2 $\mu g/ml$ în ziua 1, înregistrându-se între 5 și 7 ore.

O analiză farmacocineticii 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.

Relația între concentrație și efect

Utilizând un traser cu specificitate crescută pentru receptorii NK₁, studiile tomografice cu emisie de pozitroni (PET) efectuate la bărbați tineri sănătoși au demonstrat faptul că aprepitantul pătrunde în creier și se leagă de receptorii NK₁ într-un mod dependent de doză și de concentrația plasmatică. Concentrațiile plasmatiche de aprepitant obținute după o schemă terapeutică de 3 zile cu EMEND la adulți furnizează o saturare de peste 95 % a receptorilor cerebrali NK₁.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă la șobolanii tratați din ziua postnatală 10 și 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 prepuțială 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 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 greutatei testiculare și a dimensiunii celulelor Leydig la masculi la doza de 6 mg/kg/zi și creșterea greutatei 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 confirm schemei terapeutice recomandate ale dozelor, aceste rezultate nu sunt considerate a fi relevante clinic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxipropilceluloză (E 463)

Laurilsulfat de sodiu

Zahăr

Lactoză (anhidră)

Oxid roșu de fer (E 172)

Stearil fumarat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Plic nedeschis: 2 ani

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 și 8°C) până la 72 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicuri din PET/Al/PEJDL.

Cutie pentru o singură utilizare.

Fiecare cutie conține 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 și un pahar de amestec (polipropilenă).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni 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 și administrarea suspensiei, consultați prospectul și instrucțiunile de preparare a suspensiei orale pentru profesioniștii din domeniul sănătății.
- Utilizați seringă dozatoare de 5 ml pentru administrare orală pentru a măsura cei 4,6 ml de apă care se adaugă în paharul de amestec.
- Turnați tot conținutul plicului în cei 4,6 ml de apă și amestecați.
- După amestecare, măsurați volumul recomandat (doza) de suspensie cu ajutorul seringii dozatoare pentru administrare orală. Alegeți seringă dozatoare pentru administrare orală în funcție de doză. Utilizați seringă dozatoare de 1 ml pentru administrare orală dacă doza este de 1 ml sau mai puțin și seringă dozatoare de 5 ml pentru administrare orală dacă doza este mai mare de 1 ml. Administrați doza pe cale orală. Dacă doza nu se administrează imediat după măsurare, seringă dozatoare umplută pentru administrare orală poate fi păstrată la frigider (între 2°C și 8°C) până la 72 ore înainte de utilizare.
- Înainte de administrare, suspensia orală poate fi păstrată la temperatura camerei (nu peste 30°C) până la 3 ore.
- Aruncați suspensia rămasă și materialele reziduale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/262/011

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 noiembrie 2003

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 septembrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologice active

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

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

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele 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) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR – AMBALAJ STANDARD (CUTIE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 80 mg capsule
aprepitant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține aprepitant 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII 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

**INFORMAȚII 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 conține aprepitant 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

Vă rugăm să citiți prospectul din interior înainte de utilizare.

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

CÂND și CUM se utilizează EMEND

Medicul dumneavoastră v-a prescris EMEND, un medicament antiemetic, pentru a vă ajuta în prevenirea senzației de greață și 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 scoateți toate capsulele odată.

Pentru a scoate capsulele, apăsați această față.

Inițierea terapiei

CÂND:

Luați o capsulă EMEND 80 mg în fiecare dimineață. Începeți cu ziua ce urmează chimioterapiei dumneavoastră.

Ziua 1

Ziua 2

EMEND 80 mg capsulă

Deoarece senzația de greață și vărsăturile pot apărea în zilele ce urmează chimioterapiei dumneavoastră, este important să utilizați EMEND timp de 2 zile consecutiv, așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII 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/1/03/262/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 80 mg capsule
aprepitant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR – AMBALAJ STANDARD (CUTIE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg capsule
aprepitant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține aprepitant 125 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 capsulă
5 x 1 capsulă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII 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 INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

TEXT BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EMEND 125 mg capsule
aprepitant

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

AMBALAJ SECUNDAR – 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 conține aprepitant 125 mg.
Fiecare capsulă 80 mg conține aprepitant 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII 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(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/03/262/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII 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

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
(INCLUZÂND 1 CAPSULĂ DE 125 MG ȘI 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 conține aprepitant 125 mg.
Fiecare capsulă 80 mg conține aprepitant 80 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține zahăr. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

Vă rugăm să citiți prospectul din interior înainte de utilizare.

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

CÂND și CUM se utilizează EMEND

Medicul dumneavoastră v-a prescris EMEND, un medicament antiemetic, pentru a vă ajuta în prevenirea senzației de greață și 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 scoateți toate capsulele odată.

Pentru a scoate capsulele, apăsați această față.

Inițierea terapiei

CÂND:

Luați o capsulă EMEND 125 mg în fiecare dimineață pe cale orală, cu 1 oră ÎNAINTE de a începe chimioterapia dumneavoastră.

Ziua 1

EMEND 125 mg capsulă

CÂND:

Luați o capsulă EMEND 80 mg în fiecare dimineață următoarele două zile.

Ziua 2

Ziua 3

EMEND 80 mg capsulă

Deoarece senzația de greață și vărsăturile pot apărea în zilele ce urmează chimioterapiei dumneavoastră, este important să utilizați EMEND timp de 3 zile consecutiv, așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII 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/1/03/262/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

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

INFORMAȚII 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 și 12 ani

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține zahăr și lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru suspensie orală.

Un plic, două seringi dozatoare pentru administrare orală, un capac și un pahar pentru amestec.

5. MODUL ȘI CĂILE DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII 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

INFORMAȚII 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 FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

EMEND 125 mg capsule

EMEND 80 mg capsule

aprepitant

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră. Dacă sunteți părintele unui copil tratat cu Emend, vă rugăm să citiți aceste informații cu atenție.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este EMEND și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați sau să administrați EMEND
3. Cum să utilizați EMEND
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EMEND
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EMEND și pentru ce se utilizează

EMEND conține substanța activă aprepitant și aparține unui grup de medicamente numite „antagoniști ai receptorilor neurokininici 1 (NK₁)”. Creierul are o zonă specifică ce controlează greața și vărsăturile. EMEND funcționează prin blocarea semnalelor către acea zonă, astfel reducând greața și vărsăturile. Capsulele EMEND sunt utilizate la adulți și adolescenți cu vârsta începând de la 12 ani **în asociere cu alte medicamente** pentru a preveni greața și vărsăturile cauzate de chimioterapie (tratamentul împotriva cancerului) care stimulează în măsură mare și moderată greața și vărsăturile (cum sunt cisplatină, ciclofosfamidă, doxorubicină sau epirubicină).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați sau să administrați EMEND

Nu utilizați EMEND

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți alergici la aprepitant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- concomitent cu medicamente conținând pimizidă (utilizată în tratamentul bolilor psihice), terfenadină și astemizol (utilizate pentru febra fânului și alte afecțiuni alergice), cisapridă (utilizată în tratamentul problemelor digestive). Informați medicul dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră utilizați aceste produse deoarece este necesară modificarea tratamentului înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să utilizați EMEND.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați EMEND sau să administrați acest medicament copilului dumneavoastră, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

Înainte de tratamentul cu EMEND, spuneți medicului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți probleme cu ficatul deoarece ficatul este important în transformarea medicamentului în

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

Copii și adolescenți

Nu administrați 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 influența acțiunea altor medicamente atât în timpul cât și după tratamentul cu EMEND. Există câteva medicamente care nu trebuie luate cu EMEND (cum ar fi pimozidă, terfenadină, astemizol și cisapridă) sau care necesită ajustarea dozei (vezi de asemenea „Nu utilizați EMEND”).

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

- medicamente anticoncepționale care pot include anticoncepționale orale, plasturi, implanturi și anumite dispozitive intrauterine [DIU] care eliberează hormoni pot să nu acționeze 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 și timp de până la 2 luni după utilizarea EMEND,
- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus (imunosupresoare),
- alfentanil, fentanil (utilizate în tratamentul durerii),
- chinidină (utilizată în tratamentul bătailor neregulate ale inimii),
- irinotecan, etopozidă, vinorelbina, ifosfamidă (medicamente utilizate în tratamentul cancerului),
- medicamente conținând derivați de alcaloizi de ergot cum ar fi ergotamină și diergotamină (utilizate în tratamentul migrenelor),
- warfarină, acenocumarol (anticoagulante; pot fi necesare teste sanguine),
- rifampicină, claritromicină, telitromicină (antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor),
- fenitoină (un medicament utilizat în tratamentul convulsiilor),
- carbamazepină (utilizată în tratamentul depresiei și epilepsiei),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (medicamente utilizate pentru calmare sau pentru a vă ajuta să dormiți),
- sunătoare (un preparat din plante utilizat în tratamentul depresiei),
- inhibitori de protează (utilizați în tratamentul infecțiilor cu HIV),
- ketoconazol cu excepția șamponului (utilizat în tratamentul sindromului Cushing - atunci când corpul produce cortizon în exces),
- itraconazol, voriconazol, posaconazol (antifungice),
- nefazodonă (utilizată în tratamentul depresiei),
- corticosteroidi (cum sunt dexametazona și metilprednisolona),
- medicamente anxiolitice (cum este alprazolamul),
- tolbutamidă (un medicament utilizat în tratamentul diabetului).

Spuneți medicului sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Acest medicament nu trebuie folosit în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră sunteți gravidă sau alăptați, ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Pentru informații cu privire la contracepție, vezi „EMEND împreună cu alte medicamente”.

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie luat în considerare faptul că unele persoane prezintă stare de amețală și somnolență după administrarea EMEND. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră simțiți o stare de amețală sau somnolență, evitați conducerea vehiculelor, mersul cu bicicleta, sau folosirea utilajelor și a uneltelor după administrarea acestui medicament (vezi „Reacții adverse posibile”).

EMEND conține zahăr

Capsulele EMEND conțin zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți intoleranță la unele categorii de glucide, contactați 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 utilizați EMEND

Utilizați întotdeauna acest medicament sau administrați acest medicament copilului exact așa cum v-a spus medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur. Utilizați întotdeauna EMEND împreună cu alte medicamente pentru a preveni greața și vărsăturile. După tratamentul cu EMEND, medicul vă poate recomanda dumneavoastră sau copilului dumneavoastră să continuați să utilizați alte medicamente incluzând un corticosteroid (cum este dexametazona) și un „antagonist 5HT₃” (cum este ondansetronul) pentru a preveni greața și vărsăturile. Discutați cu medicul, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Doza orală recomandată de EMEND este:

Ziua 1:

- o capsulă de 125 mg cu 1 oră înainte de a începe ședința de chimioterapie
- și**

Zilele 2 și 3:

- o capsulă de 80 mg în fiecare zi
- dacă nu se administrează chimioterapie, utilizați EMEND dimineața
- dacă se administrează chimioterapie, utilizați EMEND cu 1 oră înainte de a începe ședința de chimioterapie

EMEND poate fi administrat cu sau fără alimente.

Înghițiți capsula întregă cu puțin lichid.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din EMEND

Nu utilizați mai multe capsule decât recomandă medicul. Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați luat prea multe capsule, anunțați imediat medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați EMEND

Dacă dumneavoastră sau copilului dumneavoastră ați uitat să luați o doză, anunțați medicul dumneavoastră pentru a-i cere sfatul.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Opriți utilizarea EMEND și adresați-vă imediat unui medic dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră observați oricare dintre următoarele reacții adverse, care pot fi grave și pentru care e posibil ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să aveți nevoie urgent de tratament medical:

- Urticarie, erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultate la respirație sau înghițire (cu frecvență necunoscută, nu poate fi estimată din datele disponibile); acestea sunt semnele unei reacții alergice.

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

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

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

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sunt:

- amețală, somnolență,
- acnee, erupție trecătoare pe piele,
- neliniște,
- eructație, greață, vărsături, arsuri la stomac, durere de stomac, senzație de uscăciune a gurii, flatulență,
- creșterea micțiunilor dureroase sau însoțite de senzație de arsură,
- slăbiciune, stare generală de rău,
- bufeuri/înroșirea feței sau pielii,
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii,
- febră cu risc crescut de infecție, scăderea numărului de globule roșii din sânge.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane) sunt:

- dificultate de gândire, lipsă de energie, perturbarea gustului,
- sensibilitatea pielii la soare, transpirație excesivă, ten gras, ulceratii pe piele, erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime, sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică (reacție severă, rară, la nivelul pielii),
- euforie (sentiment de bucurie extremă), dezorientare,
- infecție bacteriană, infecție fungică,
- constipație severă, ulcer la nivelul stomacului, inflamația intestinului subțire și a colonului, afte bucale, balonare,
- frecvență crescută a urinării, eliminarea unei cantități mai mari de urină decât în mod normal, prezența zahărului sau sângelui în urină,
- disconfort toracic, umflare, modificare a mersului,
- tuse, mucozități pe gât, iritația gâtului, strănut, durere în gât,
- scurgeri și mâncărimi oculare,
- țiuțuri în urechi,
- spasme musculare, slăbiciune musculară,
- sete excesivă,
- încetinirea bătăilor inimii, boli ale inimii și vaselor de sânge,
- scăderea numărului de globule albe din sânge, valori scăzute de sodiu în sânge, scădere în greutate.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează EMEND

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați 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 scoateți capsula din blister decât atunci când sunteți pregătiți să o utilizați.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EMEND

- Substanța activă este aprepitant. Fiecare capsulă de 125 mg conține 125 mg de aprepitant. Fiecare capsulă de 80 mg conține 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 și oxid negru de fer (E 172); capsula de 125 mg conține și oxid roșu de fer (E 172) și oxid galben de fer (E 172).

Cum arată EMEND și conținutul ambalajului

Capsula de EMEND 125 mg este opacă cu un corp de culoare albă și vârf roz având inscripționate radial, la nivelul corpului, „462” și „125 mg”, cu cerneală de culoare neagră.

Capsula de EMEND 80 mg este opacă cu un corp și vârf de culoare albă având inscripționate radial, la nivelul corpului, „461” și „80 mg”, cu cerneală de culoare neagră.

EMEND capsule 125 mg și capsule 80 mg sunt furnizate în următoarea mărime de ambalaj:

- Blister din aluminiu conținând o capsulă de 80 mg
- Ambalaj pentru tratament de 2 zile conținând două capsule de 80 mg
- 5 blistere din aluminiu fiecare conținând o capsulă de 80 mg
- Blister din aluminiu conținând o capsulă de 125 mg
- 5 blistere din aluminiu fiecare conținând o capsulă de 125 mg
- Ambalaj pentru tratament de 3 zile conținând o capsulă de 125 mg și două capsule de 80 mg

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

EMEND 125 mg pulbere pentru suspensie orală aprepitant

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră. Acest prospect a fost creat pentru părintele sau persoana care îngrijește și care va administra acest medicament copilului - vă rugăm să citiți aceste informații cu atenție.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copil. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală.
- În cazul în care copilul manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este EMEND și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați EMEND
3. Cum să utilizați EMEND
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EMEND
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EMEND și pentru ce se utilizează

EMEND conține substanța activă „aprepitant“. Aceasta face parte dintr-o grupă de medicamente denumite „antagoniști ai receptorilor neurokininici 1 (NK₁)“. Creierul are o zonă specifică ce controlează starea de greață și vărsăturile. EMEND funcționează prin blocarea semnalelor către acea zonă, astfel reducând greața și vărsăturile. Pulberea pentru suspensie orală se utilizează la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani **în asociere cu alte medicamente** pentru a preveni greața și vărsăturile cauzate de chimioterapie (tratamentul împotriva cancerului), care stimulează în măsură mare și moderată greața și vărsăturile (cum sunt cisplatină, ciclofosfamidă, doxorubicină sau epirubicină).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați EMEND

Nu utilizați EMEND

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

Nu administrați acest medicament dacă se aplică oricare dintre cele de mai sus și spuneți 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 sunteți sigur, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a administra acest medicament.

Atenționări și precauții

Înainte de a administra acest medicament copilului, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

Probleme ale ficatului

În cazul în care copilul are probleme cu ficatul, spuneți medicului înainte 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 și adolescenți

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

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 acționează alte medicamente, pe parcursul și după tratamentul cu EMEND. De asemenea, alte medicamente pot afecta modul în care acționează acest medicament.

Nu administrați EMEND și informați medicul sau farmacistul în cazul în care copilul utilizează oricare dintre următoarele medicamente (vezi și „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 și astemizol – utilizate pentru febra fânului și alte alergii,
- cisapridă – utilizată pentru probleme de digestie.

Nu administrați acest medicament și informați medicul sau farmacistul în cazul în care oricare dintre cele de mai sus se aplică la copil.

Discutați 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, vinorelbina, ifosfamidă,
- medicamente care conțin „derivați de alcaloizi de ergot” – cum sunt ergotamină și diergotamină – utilizate în tratamentul migrenelor,
- medicamente care subțiază sângele – cum sunt warfarină, acenocumarol. Pe durata tratamentului cu EMEND ar putea fi necesare teste de sânge ale copilului,
- antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor – cum sunt rifampicină, claritromicină, telitromicină,
- fenitoină – utilizată în tratamentul crizelor convulsive (convulsii),
- carbamazepină – utilizată în tratamentul depresiei și 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 - utilizați în tratamentul infecțiilor cu HIV,
- ketoconazol, cu excepția șamponului, (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 dexametazonă și metilprednisolona,
- medicamente pentru anxietate cum este alprazolamul,
- tolbutamidă – utilizată în tratamentul diabetului,

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

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

Sarcina și alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării decât dacă este absolut necesar.

Pentru informații privind sarcina, alăptarea și contracepția, adresați-vă medicului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trebuie luat în considerare faptul că unele persoane pot prezenta stare de amețeală și somnolență după administrarea EMEND. În cazul în care copilul se simte amețit sau are stare de somnolență, acesta nu trebuie să meargă pe bicicletă sau să utilizeze utilaje sau unelte.

EMEND conține zahăr și lactoză

Pulberea pentru suspensie orală conține zahăr și lactoză. Dacă medicul v-a atenționat că respectivul copil prezintă intoleranță la unele categorii de glucide, contactați 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 utilizați EMEND

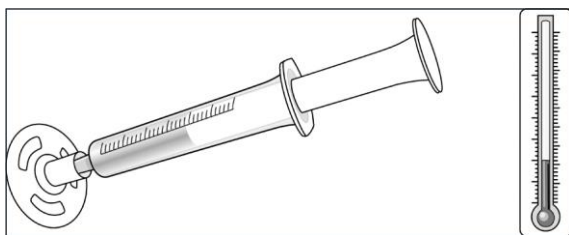
Profesioniști din domeniul sănătății: Consultați instrucțiunile pentru prepararea suspensiei orale pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la finalul acestui prospect. Aici veți găsi informații privind modul de preparare a unei doze de EMEND sub formă de suspensie orală.

Pacienți și persoanele care îi îngrijesc: Administrați întotdeauna acest medicament copilului exact cum v-a spus medicul, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală a copilului dacă nu sunteți sigur.

Este foarte important ca acest medicament să fie administrat exact cum este prezentat mai jos.

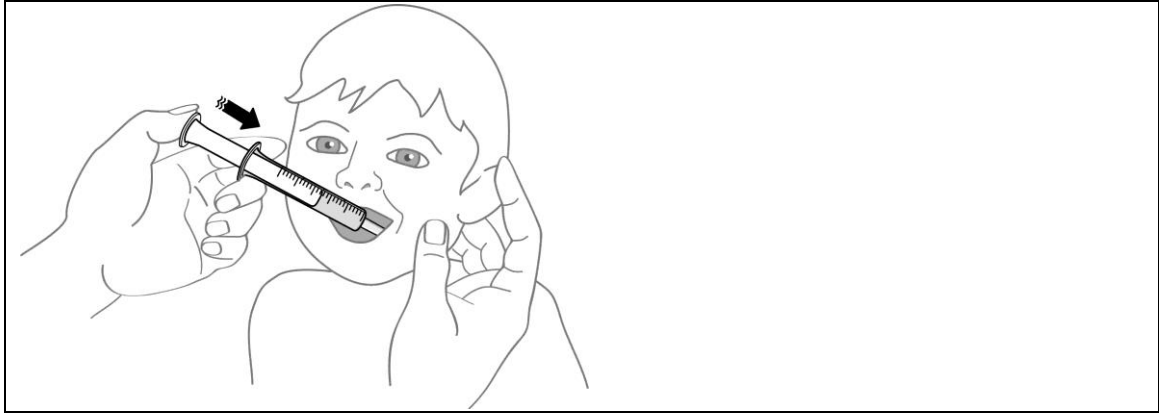
Pentru fiecare doză de EMEND, veți lua o seringă dozatoare preumplută pentru administrare orală care conține doza prescrisă copilului.

Păstrați seringă 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 administrare, medicamentul poate fi păstrat la temperatura camerei (nu peste 30°C) până la 3 ore.



Culoarea medicamentului din seringă dozatoare pentru administrare 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.
- Introduceți 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 seringă 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 să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

Ce doză să administrați

- Medicul va stabili doza de pulbere pentru suspensie orală potrivită în funcție de greutatea copilului.
- Nu modificați doza și nu întrerupeți tratamentul fără să discutați în prealabil cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală.

Când se administrează

Ziua 1:

- Administrați medicamentul cu o oră înainte de a începe ședința de chimioterapie.

Ziua 2 și ziua 3:

- În cazul în care copilul nu va face chimioterapie - administrați medicamentul dimineața.
- În cazul în care copilul va face chimioterapie - administrați medicamentul cu o oră înainte de a începe ședința de chimioterapie.

EMEND poate fi administrat cu sau fără alimente.

Administrați întotdeauna acest medicament împreună cu alte medicamente pentru a preveni greața și 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 și
- un „antagonist 5-HT₃” - cum este ondansetron

Discutați cu medicul, farmacistul sau asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Dacă administrați mai mult EMEND decât trebuie

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

Dacă uitați să administrați EMEND

În cazul în care copilul omite o doză de medicament, adresați-vă medicului.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave

Opriiți utilizarea acestui medicament și adresați-vă imediat unui medic dacă dumneavoastră sau copilul observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave - copilul poate avea nevoie urgent de tratament medical:

- reacție alergică – semnele pot include urticarie, erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultate la respirație sau la înghițire (nu se cunoaște frecvența).

Opriiți administrarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dacă observați oricare dintre reacțiile adverse grave de mai sus.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului, farmacistului sau asistentei medicale dacă dumneavoastră sau copilul observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- constipație sau indigestie,
- durere de cap,
- oboseală,
- pierderea poftei de mâncare,
- sughiț,
- valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge (observate la analize).

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

- amețală sau somnolență,
- acnee, erupție trecătoare pe piele,
- neliniște,
- eructație, greață, vărsături, arsuri la stomac, dureri de stomac, senzație de uscăciune a gurii, flatulență,
- durere sau arsură la urinare,
- slăbiciune, stare generală de rău,
- bufeuri/înroșirea feței sau a pielii,
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii,
- febră cu risc crescut de infecție, număr scăzut de globule roșii din sânge (observat la analize).

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

- dificultate de gândire, lipsă de energie, modificări ale gustului,
- sensibilitatea pielii la soare, transpirație excesivă, piele grasă, ulcerații pe piele, erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime, sindrom Stevens-Johnson sau necroliză epidermică toxică (reacții severe, rare, la nivelul pielii),
- euforie (sentiment de bucurie extremă), confuzie,
- infecție bacteriană, infecție fungică,
- constipație severă, ulcer la nivelul stomacului, inflamația intestinului subțire și a colonului, afte bucale, balonare,
- frecvență crescută a urinării sau eliminarea unei cantități mai mari de urină decât în mod normal, zahăr sau sânge în urină,
- disconfort toracic, umflare, modificare a mersului,
- tuse, mucozități pe gât, iritația gâtului, strănut, durere în gât,

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

Raportarea reacțiilor adverse

În cazul în care copilul manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează EMEND

Nu lăsați acest medicament la vederea și 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 administrați medicamentul copilului după data de expirare înscrisă pe cutie și pe plic după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții 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 și 8°C) până la 72 ore.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EMEND

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

Cum arată EMEND și conținutul 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 și silicon), un capac și un pahar de amestec (polipropilenă).

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

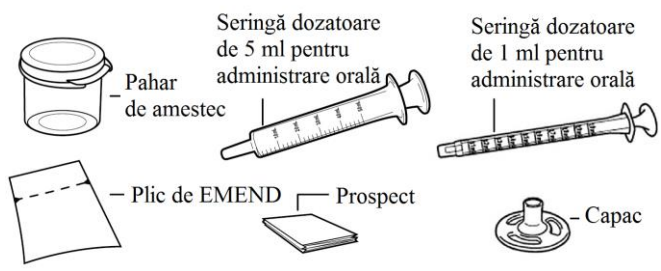
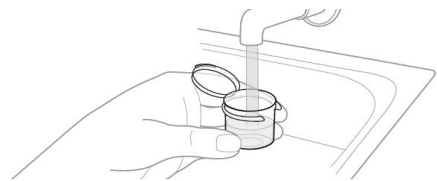
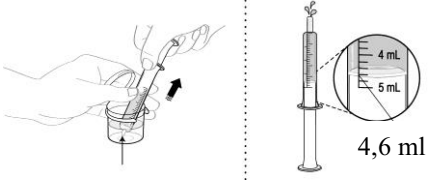
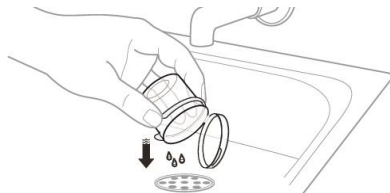

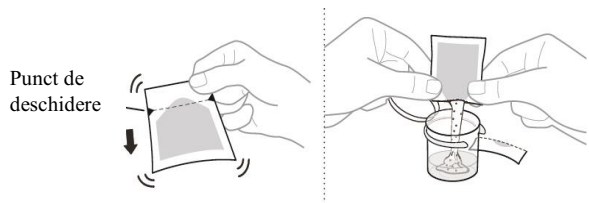
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

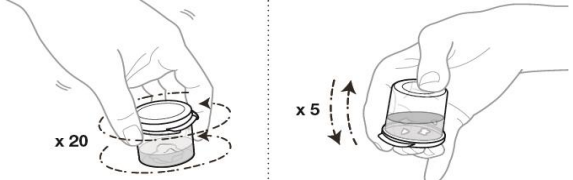
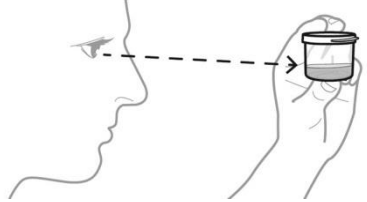
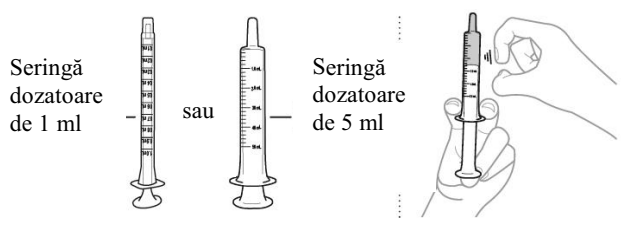
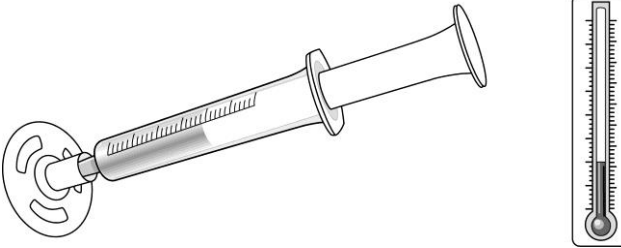
Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni pentru profesioniștii din domeniul sănătății privind prepararea suspensiei orale

<p>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.</p>	
<p>1. Umpleți paharul de amestec cu apă potabilă la temperatura camerei.</p>	
<p>2. Umpleți seringă dozatoare de 5 ml pentru administrare orală cu 4,6 ml apă din paharul de amestec.</p> <p>Asigurați-vă că în seringă dozatoare pentru administrare orală nu există aer (în caz contrar, eliminați aerul).</p>	
<p>3. Aruncați toată apa neutilizată rămasă în paharul de amestec.</p>	
<p>4. Adăugați cei 4,6 ml de apă din seringă dozatoare pentru administrare orală înapoi în paharul de amestec.</p>	
<p>5. Fiecare plic de EMEND suspensie orală conține 125 mg apreptant care se folosește pentru a pregăti o suspensie cu 4,6 ml de apă, obținând o concentrație finală de 25 mg/ml.</p> <p>Țineți plicul de EMEND pulbere pentru suspensie orală în poziție verticală și agitați conținutul spre partea inferioară înainte să îl deschideți.</p> <p>6. Turnați întregul conținut al plicului în paharul de amestec care conține cei 4,6 ml de apă și închideți capacul până se aude un clic.</p>	

<p>7. Amestecați suspensia de EMEND prin rotirea ușoară de 20 ori; apoi răsturnați ușor paharul de amestec de 5 ori.</p> <p>Pentru a preveni formarea spumei nu agitați paharul de amestec. Amestecul va fi de culoare roz închis până la roz deschis.</p>			
<p>8. Verificați dacă amestecul ce conține EMEND prezintă aglomerări sau spumă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 			
<p>9. Umpleți seringă dozatoare pentru administrare orală cu doza prescrisă din paharul de amestec conform tabelului de mai jos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alegeți seringă dozatoare pentru administrare orală în funcție de doză: <ul style="list-style-type: none"> - utilizați seringă dozatoare de 1 ml pentru administrare orală dacă doza este de 1 ml sau mai puțin. - utilizați seringă dozatoare de 5 ml pentru administrare orală dacă doza este mai mare de 1 ml. - Este normal să rămână resturi de medicament în pahar. <p>Asigurați-vă că seringă dozatoare pentru administrare orală nu conține aer (în caz contrar, eliminați aerul).</p> <p>Asigurați-vă că seringă dozatoare pentru administrare orală conține doza prescrisă.</p>			
<p>EMEND suspensie orală 25 mg/ml</p>	<p>Ziua 1 3 mg/kg Administrare orală Doza maximă 125 mg</p>	<p>Ziua 2 2 mg/kg Administrare orală Doza maximă 80 mg</p>	<p>Ziua 3 2 mg/kg Administrare orală Doza maximă 80 mg</p>
<p>10. Puneți capacul la seringă dozatoare pentru administrare orală până când se aude un clic.</p> <p>11. Dacă doza nu este administrată imediat după măsurare, păstrați seringă(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 seringă(ile) dozatoare pentru administrare orală până când sunt pregătiți să administreze doza.</p> <p>12. Înainte de administrare, suspensia orală poate fi păstrată la temperatura camerei (nu peste 30°C) până la 3 ore.</p>			

<p>Aruncați suspensia rămasă și materialele reziduale. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.</p>	
---	--