

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

EMEND 125 mg cápsulas

EMEND 80 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula de 125 mg contém 125 mg de aprepitant. Cada cápsula de 80 mg contém 80 mg de aprepitant.

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 125 mg de sacarose (na cápsula de 125 mg).

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula contém 80 mg de sacarose (na cápsula de 80 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

A cápsula de 125 mg é opaca, com o corpo de cor branca e cabeça cor-de-rosa, e com “462” e “125 mg” impressos radialmente no corpo a pigmento de cor preta. As cápsulas de 80 mg são opacas, com o corpo e cabeça de cor branca, e com “461” e “80 mg” impressos radialmente no corpo com pigmento de cor preta.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de náuseas e vômito associados a quimioterapia antineoplásica alta e moderadamente emetizante em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos.

EMEND 125 mg/80 mg é administrado como parte de uma terapêutica combinada (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

EMEND é administrado durante 3 dias como parte de um esquema terapêutico que inclui um corticosteroide e um antagonista da 5-HT₃. A dose recomendada é de 125 mg, administrados por via oral, uma vez por dia, uma hora antes do início da quimioterapia no Dia 1 e de 80 mg por via oral, administrados uma vez por dia, nos Dias 2 e 3 de manhã.

Recomendam-se os seguintes esquemas terapêuticos em adultos para a prevenção das náuseas e vômito associados a quimioterapia antineoplásica emetizante:

Esquema para Quimioterapia Altamente Emetizante

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
EMEND	125 mg oral	80 mg oral	80 mg oral	-
Dexametasona	12 mg p oral	8 mg oral	8 mg oral	8 mg oral
Antagonistas da 5-HT ₃	Doses padrão de antagonistas da 5-HT ₃ . Consultar a informação de produto dos antagonistas da 5-HT ₃ para informação de posologia adequada	-	-	-

A **dexametasona** deve ser administrada 30 minutos antes do início da quimioterapia no Dia 1 e de manhã nos Dias 2 a 4. A dose de dexametasona tem em consideração as interações das substâncias ativas.

Esquema para Quimioterapia Moderadamente Emetizante

	Dia 1	Dia 2	Dia 3
EMEND	125 mg oral	80 mg oral	80 mg oral
Dexametasona	12 mg oral	-	-
Antagonistas da 5-HT ₃	Doses padrão de antagonistas da 5-HT ₃ . Consultar a informação de produto dos antagonistas da 5-HT ₃ para informação de posologia adequada	-	-

A **dexametasona** deve ser administrada 30 minutos antes do início da quimioterapia no Dia 1. A dose de dexametasona tem em consideração as interações das substâncias ativas.

População pediátrica

Adolescentes (dos 12 aos 17 anos)

EMEND é administrado durante 3 dias como parte de um esquema terapêutico que inclui um antagonista da 5-HT₃. A dose recomendada de cápsulas de EMEND é de 125 mg, administrados por via oral, no Dia 1 e de 80 mg por via oral, administrados nos Dias 2 e 3. EMEND é administrado por via oral, uma hora antes do início da quimioterapia nos Dias 1, 2 e 3. Se não for efetuada quimioterapia nos Dias 2 e 3, EMEND deverá ser administrado de manhã. Consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos antagonistas da 5-HT₃ para informação de posologia adequada. Se um corticosteroide como a dexametasona, for coadministrado com EMEND, a dose do corticosteroide deve ser 50 % da dose habitual (ver secções 4.5 e 5.1).

A segurança e eficácia da cápsula de 80 mg e 125 mg não foram demonstradas em crianças com idade inferior a 12 anos. Não existem dados disponíveis. Consultar o RCM do pó para suspensão oral para informação de posologia adequada em lactentes e crianças dos 6 meses a idade inferior a 12 anos.

Geral

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

Consultar o RCM dos medicamentos antagonistas da 5-HT₃ coadministrados.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

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

Sexo

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático ligeiro. Os dados relativos a doentes com compromisso hepático moderado são limitados e não existem dados relativos a doentes com compromisso hepático grave. Aprepitant deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

A cápsula deve ser engolida inteira.

EMEND pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com compromisso hepático moderado a grave

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

Interações com CYP3A4

EMEND deve ser usado com precaução em doentes com administração concomitante de substâncias ativas administradas por via oral que são principalmente metabolizadas através do CYP3A4 e com um intervalo terapêutico apertado, tais como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, alcaloides derivados da cravagem de centeio, fentanilo, e quinidina (ver secção 4.5). Adicionalmente, a administração concomitante com irinotecano deve ser efetuada com especial precaução, uma vez que a associação poderá resultar num aumento de toxicidade.

Coadministração com varfarina (um substrato do CYP2C9)

Em doentes em tratamento crónico com varfarina, a Razão Internacional Normalizada (INR) deve ser cuidadosamente monitorizada durante o tratamento com EMEND e nos 14 dias após cada ciclo de 3 dias de EMEND (ver secção 4.5).

Coadministração com contraceptivos hormonais

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

Excipientes

EMEND cápsulas contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção a glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase, não deverão tomar este medicamento.

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O aprepitant (125 mg/80 mg) é um substrato, um inibidor moderado e um indutor do CYP3A4. O aprepitant é também um indutor do CYP2C9. Durante o tratamento com EMEND, o CYP3A4 é inibido. Após o fim do tratamento, EMEND causa uma indução ligeira transitória do CYP2C9, do CYP3A4 e da glucoronidação. O aprepitant não parece interagir com a glicoproteína-P transportadora, tal como demonstrado pela ausência de interação entre o aprepitant com a digoxina.

Efeito do aprepitant na farmacocinética de outras substâncias ativas

Inibição do CYP 3A4

Como inibidor moderado do CYP3A4, o aprepitant (125 mg/80 mg) pode aumentar as concentrações plasmáticas das substâncias ativas coadministradas que são metabolizadas via CYP3A4. A exposição total dos substratos do CYP3A4 administrados por via oral pode aumentar, aproximadamente, até ao triplo durante o tratamento de 3 dias com EMEND; espera-se que o aprepitant tenha um efeito menor nas concentrações plasmáticas dos substratos do CYP3A4 administrados por via intravenosa. O EMEND não pode ser usado concomitantemente com pimozida, terfenadina, astemizol ou cisaprida (ver secção 4.3). A inibição do CYP3A4 pelo aprepitant pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destas substâncias ativas podendo causar reações graves ou ameaçadoras da vida. É aconselhável precaução durante a administração concomitante de EMEND e de substâncias ativas administradas por via oral que são principalmente metabolizadas através do CYP3A4 e com um intervalo terapêutico apertado, tais como ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo, e quinidina (ver secção 4.4).

Corticosteroides

Dexametasona: A dose oral habitual de dexametasona deverá ser reduzida em aproximadamente 50 % quando coadministrada com o esquema de 125 mg/80 mg de EMEND. Nos ensaios clínicos de náuseas e vômito induzidos pela quimioterapia (NVIQ), a dose de dexametasona foi selecionada tomando em consideração as interações das substâncias ativas (ver secção 4.2). Quando se coadministrou por via oral o esquema terapêutico de 125 mg de EMEND com 20 mg de dexametasona no Dia 1, e 80 mg/dia de EMEND com 8 mg de dexametasona do Dia 2 ao Dia 5, verificou-se um aumento da AUC da dexametasona de 2,2 vezes nos Dias 1 e 5, por esta ser um substrato do CYP3A4.

Metilprednisolona: A dose habitual de metilprednisolona administrada por via intravenosa deverá ser reduzida em aproximadamente 25 %, e a dose habitual de metilprednisolona administrada por via oral deverá ser reduzida em aproximadamente 50 % quando coadministrada com o esquema de 125 mg/80 mg de EMEND. Quando se administrou EMEND, num esquema posológico de 125 mg no Dia 1 e de 80 mg/dia nos Dias 2 e 3, verificou-se um aumento da AUC da metilprednisolona, um substrato do CYP3A4, de cerca de 1,3 vezes no Dia 1 e de cerca de 2,5 vezes no Dia 3, quando a metilprednisolona foi coadministrada no esquema terapêutico de 125 mg no Dia 1 por via intravenosa e de 40 mg nos Dias 2 e 3 por via oral.

Durante o tratamento contínuo com metilprednisolona, a AUC da metilprednisolona pode diminuir posteriormente durante 2 semanas após o início da administração de EMEND, devido ao efeito indutor do aprepitant no CYP3A4. Pode prever-se um efeito mais pronunciado para a metilprednisolona administrada por via oral.

Medicamentos quimioterápicos

Em estudos de farmacocinética, EMEND, quando administrado num esquema de 125 mg no Dia 1 e de 80 mg/dia nos Dias 2 e 3, não influenciou a farmacocinética do docetaxel administrado por via intravenosa no Dia 1 ou de vinorelbina administrada por via intravenosa no Dia 1 ou no Dia 8. Uma vez que o efeito de EMEND na farmacocinética de substratos do CYP3A4 administrados por via oral é superior ao efeito de EMEND na farmacocinética de substratos do CYP3A4 administrados por via intravenosa, não pode ser excluída uma interação com medicamentos quimioterápicos administrados

por via oral metabolizados principalmente ou parcialmente pelo CYP3A4 (ex. etoposido, vinorelbina). É aconselhável precaução e poderá ser necessária uma monitorização adicional nos doentes a receber medicamentos metabolizados principalmente ou parcialmente pelo CYP3A4 (ver secção 4.4). Foram notificados casos de neurotoxicidade pós-comercialização, uma potencial reação adversa da ifosfamida, após coadministração de aprepitant e ifosfamida.

Imunossuppressores

Durante o regime terapêutico de 3 dias de NVIQ, é esperado um aumento transitório moderado, seguido de uma diminuição ligeira na exposição ao agente imunossupressor metabolizado pelo CYP3A4 (ex., ciclosporina, tacrolímus, everolímus e sirolímus). Com base na curta duração do esquema terapêutico de 3 dias de NVIQ e as alterações limitadas, dependentes do tempo de exposição, não é recomendada uma redução da dose de agente imunossupressor durante os 3 dias de coadministração com EMEND.

Midazolam

Os potenciais efeitos do aumento das concentrações plasmáticas de midazolam ou de outras benzodiazepinas metabolizadas através do CYP3A4 (alprazolam, triazolam) devem ser considerados quando estes medicamentos são coadministrados com EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND aumentou a AUC do midazolam, um substrato sensível do CYP3A4, em 2,3 vezes no Dia 1 e 3,3 vezes no Dia 5, quando se coadministrou uma dose única de 2 mg de midazolam por via oral nos Dias 1 e 5 com um esquema posológico de EMEND 125 mg no Dia 1 e de 80 mg/dia nos Dias 2 a 5.

Num outro estudo de administração intravenosa de midazolam, EMEND foi administrado na dosagem de 125 mg no Dia 1 e de 80 mg/dia nos Dias 2 e 3, tendo sido administrado 2 mg de midazolam por via intravenosa antes da administração do esquema posológico de EMEND com duração de 3 dias, e nos Dias 4, 8 e 15. EMEND aumentou a AUC do midazolam em 25 % no Dia 4 e diminuiu a AUC do midazolam em 19 % no Dia 8 e em 4 % no Dia 15. Estes efeitos não foram considerados clinicamente importantes.

Num terceiro estudo com administração intravenosa e oral de midazolam, EMEND foi administrado na dosagem de 125 mg no Dia 1 e de 80 mg/dia nos Dias 2 e 3, em conjunto com 32 mg de ondansetrom no Dia 1, 12 mg de dexametasona no Dia 1 e 8 mg nos Dias 2-4. Esta associação (i.e. EMEND, ondansetrom e dexametasona) diminuiu a AUC do midazolam administrado por via oral em 16 % no Dia 6, em 9 % no Dia 8, em 7 % no Dia 15 e em 17 % no Dia 22. Estes efeitos não foram considerados clinicamente importantes.

Foi realizado um estudo adicional com administração intravenosa de midazolam e EMEND. Foram administrados 2 mg de midazolam por via intravenosa 1 hora após a administração oral de uma dose única de 125 mg de EMEND. A AUC plasmática do midazolam aumentou cerca de 1,5 vezes. Este efeito não foi considerado clinicamente importante.

Indução

Sendo um indutor ligeiro do CYP2C9, do CYP3A4 e da glucoronidação, o aprepitant pode diminuir as concentrações plasmáticas dos substratos eliminados por estas vias duas semanas após o início do tratamento. Este efeito pode tornar-se visível somente após o final do tratamento de 3 dias com EMEND. Para os substratos do CYP2C9 e do CYP3A4, a indução é transitória, sendo o efeito máximo atingido 3-5 dias após a conclusão do tratamento de 3 dias com EMEND. O efeito mantém-se durante alguns dias, diminuindo lentamente a partir daí, tornando-se clinicamente insignificante 2 semanas após a finalização do tratamento com EMEND. É também observada indução ligeira da glucoronidação com 80 mg de aprepitant administrado por via oral durante 7 dias. Não há dados sobre os efeitos no CYP2C8 e CYP2C19. É aconselhável usar-se de precaução quando se administram durante este período varfarina, acenocumarol, tolbutamida, fenitoína ou outras substâncias ativas que se sabe serem metabolizadas pelo CYP2C9.

Varfarina

Nos doentes em tratamento crónico com varfarina, o tempo de protrombina (INR) deverá ser cuidadosamente monitorizado durante o tratamento com EMEND e nas 2 semanas após cada ciclo de 3 dias de EMEND para as náuseas e vômito induzidos pela quimioterapia (ver secção 4.4). Quando se administrou uma dose única de 125 mg de EMEND no Dia 1 e de 80 mg/dia nos Dias 2 e 3 a indivíduos saudáveis que estavam estabilizados com terapêutica crónica com varfarina, não se registou qualquer efeito do EMEND na AUC plasmática da varfarina R(+) ou S(-) determinada no Dia 3; contudo, houve uma diminuição de 34 % na concentração da varfarina S(-) no vale (um substrato do CYP2C9), acompanhada por uma diminuição de cerca de 14 % no INR, 5 dias após a finalização do tratamento com EMEND.

Tolbutamida

EMEND, quando administrado como 125 mg no Dia 1 e 80 mg/dia nos Dias 2 e 3, diminuiu a AUC da tolbutamida (um substrato do CYP2C9) em cerca de 23 % no Dia 4, 28 % no Dia 8, e 15 % no Dia 15, quando se administrou uma dose única de 500 mg de tolbutamida por via oral antes da administração do esquema posológico de EMEND com duração de 3 dias, e nos Dias 4, 8 e 15.

Contraceptivos hormonais

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

Num estudo clínico, foram administradas do Dia 1 ao Dia 21, doses únicas de um contraceptivo oral contendo etinilestradiol e noretisterona com EMEND, num esquema de 125 mg no Dia 8 e de 80 mg/dia nos Dias 9 e 10, com 32 mg de ondansetrom por via intravenosa no Dia 8 e com 12 mg de dexametasona por via oral no Dia 8 e 8 mg/dia nos Dias 9, 10 e 11. Neste estudo, do dia 9 ao dia 21, houve uma diminuição na ordem dos 64 % nas concentrações no vale do etinilestradiol e uma diminuição na ordem dos 60 % nas concentrações no vale de noretisterona.

Antagonistas da 5-HT₃

Nos estudos clínicos de interação medicamentosa, o aprepitant não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética do ondansetrom, do granisetrom ou do hidrodolasetrom (o metabolito ativo do dolasetrom).

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do aprepitant

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

A administração concomitante de EMEND com substâncias ativas que induzam fortemente a atividade do CYP3A4 (ex. rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) deve ser evitada, uma vez que da associação resulta uma redução das concentrações plasmáticas do aprepitant, o que poderá diminuir a eficácia do EMEND. Não é recomendada a administração concomitante de EMEND preparações de plantas medicinais contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Cetoconazol

Quando se administrou uma dose única de 125 mg de aprepitant no Dia 5 de um esquema terapêutico de 10 dias de 400 mg/dia de cetoconazol, um forte inibidor do CYP3A4, a AUC do aprepitant aumentou aproximadamente 5 vezes e a semivida terminal média do aprepitant aumentou aproximadamente 3 vezes.

Rifampicina

Quando se administrou uma dose única de 375 mg de aprepitant no Dia 9 de um esquema terapêutico de 14 dias com 600 mg/dia de rifampicina, um forte indutor do CYP3A4, a AUC do aprepitant diminuiu 91 % e a semivida terminal média diminuiu 68 %.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

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

Gravidez

Não existem dados disponíveis em exposição durante a gravidez para o aprepitant. O potencial de toxicidade reprodutiva do aprepitant não foi completamente caracterizado, uma vez que nos estudos com animais não se conseguiram atingir níveis de exposição superiores aos níveis de exposição terapêuticos em humanos com a dose de 125 mg/80 mg. Estes estudos não indicaram a existência de efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que respeita a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Desconhecem-se os potenciais efeitos das alterações de regulação da neuroquinina na reprodução. EMEND não deve ser usado durante a gravidez, exceto se for estritamente necessário.

Amamentação

O aprepitant é excretado no leite de ratos lactantes. Desconhece-se se o aprepitant é excretado no leite humano; conseqüentemente, o aleitamento não é recomendado durante o tratamento com EMEND.

Fertilidade

O potencial dos efeitos de aprepitant na fertilidade não foi completamente caracterizado, uma vez que nos estudos com animais não se conseguiram atingir níveis de exposição superiores aos níveis de exposição terapêuticos em humanos. Os estudos de fertilidade não revelam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, relacionados com capacidade de acasalamento, fertilidade, desenvolvimento fetal/embrionário, ou contagem e mobilidade do esperma (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

EMEND pode ter uma influência fraca sobre a capacidade de conduzir, andar de bicicleta e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas e fadiga após tomar EMEND (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do aprepitant foi avaliado em aproximadamente 6.500 adultos em mais de 50 estudos e 184 crianças e adolescentes em dois ensaios clínicos pediátricos principais.

As reações adversas mais frequentes notificadas com maior incidência em adultos tratados com o esquema terapêutico contendo aprepitant versus as notificadas com a terapêutica de referência em doentes a receber Quimioterapia Altamente Emetizante (QAE) foram: soluços (4,6 % versus 2,9 %), elevação da alanina aminotransferase (ALT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), obstipação (2,4 % versus 2,0 %), cefaleias (2,0 % versus 1,8 %) e diminuição do apetite (2,0 % versus 0,5 %). A reação adversa mais frequente notificada com maior incidência em doentes tratados com o esquema terapêutico contendo aprepitant versus as notificadas com a terapêutica de referência em doentes a receber Quimioterapia Moderadamente Emetizante (QME) foi a fadiga (1,4 % versus 0,9 %).

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

Lista tabelar de reações adversas

Foram observadas as seguintes reações adversas num conjunto de estudos de QAE e de QME, com uma incidência superior com aprepitant à registada com a terapêutica de referência em adultos ou doentes pediátricos ou em estudos de pós-comercialização. A frequência das categorias apresentadas na tabela baseiam-se nos estudos em adultos; as frequências observadas nos estudos pediátricos foram idênticas ou inferiores, com exceção das apresentadas na tabela. Algumas reações adversas menos frequentes na população adulta não foram observadas nos estudos pediátricos.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$), desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	candidíase, infeção por <i>estafilococcus</i>	raras
Doenças do sangue e do sistema linfático	neutropenia febril, anemia	pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas	desconhecidas
Doenças do metabolismo e da nutrição	apetite reduzido	frequentes
	polidipsia	raras
Perturbações do foro psiquiátrico	ansiedade	pouco frequentes
	desorientação, euforia	raras
Doenças do sistema nervoso	cefaleias	frequentes
	tonturas, sonolência	pouco frequentes
	alterações cognitivas, letargia, disgeusia	raras
Afeções oculares	conjuntivite	raras
Afeções do ouvido e do labirinto	acufenos	raras
Cardiopatias	palpitações	pouco frequentes
	bradicardia, perturbação cardiovascular	raras
Vasculopatias	afrontamentos/rubor	pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	soluços	frequentes
	dor orofaríngea, espirros, tosse, escorrimento retr nasal, garganta irritada	raras
Doenças gastrointestinais	obstipação, dispepsia	frequentes
	eructação, náuseas [†] , vômito [†] , doença de refluxo gastroesofágico, dor abdominal, boca seca, flatulência	pouco frequentes
	úlceras duodenal perfurada, estomatite, distensão abdominal, fezes endurecidas, colite neutropenia	raras
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea, acne	pouco frequentes
	reações de fotossensibilidade, hiper-hidrose, seborreia, lesões cutâneas, erupção cutânea com prurido, síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica	raras

	prurido, urticária	desconhecidas
Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos	fraqueza muscular, espasmos musculares	raras
Doenças renais e urinárias	disúria	pouco frequentes
	polaquiúria	raras
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga	frequentes
	astenia, mal-estar	pouco frequentes
	edema, mal-estar torácico, perturbação da marcha	rara
Exames complementares de diagnóstico	ALT aumentada	frequentes
	AST aumentada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada	pouco frequentes
	glóbulos vermelhos na urina, diminuição do sódio no sangue, peso diminuído, redução do número de neutrófilos, glucose na urina, aumento da quantidade de urina	raras

†As náuseas e vômito foram parâmetros de eficácia nos primeiros 5 dias após o tratamento de quimioterapia e foram notificados como reações adversas apenas a partir daí.

Descrição de reações adversas selecionadas

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

Num estudo clínico adicional controlado com substância ativa, em 1.169 doentes adultos com administração de aprepitant e QAE, o perfil de reações adversas foi semelhante ao observado nos restantes estudos de QAE com aprepitant.

Estudos não-NVIQ

Foram observadas reações adversas adicionais em doentes adultos tratados com uma dose única de 40 mg de aprepitant para as náuseas e vômito no pós-operatório (NVPO) com uma maior incidência do que com ondansetrom: dor abdominal superior, sons abdominais anormais, obstipação*, disartria, dispneia, hipostesia, insónia, miose, náuseas, perturbações sensoriais, desconforto gástrico, sub-ileus* diminuição da acuidade visual, sibilos.

*Notificados em doentes a tomar uma dose elevada de aprepitant.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, EMEND deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento de suporte geral e efetuada monitorização. Devido à atividade antiemética do aprepitant, a emese induzida por um medicamento pode não ser eficaz.

O aprepitant não pode ser removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antieméticos e anti-nauseosos, código ATC: A04AD 12

O aprepitant é um antagonista seletivo, de elevada afinidade, dos recetores neuroquinina 1 (NK₁) da substância P humana.

Tratamento de 3 dias com aprepitant em adultos

Em 2 estudos aleatorizados em dupla ocultação que envolveram um total de 1.094 doentes adultos a fazer quimioterapia, que incluía ≥ 70 mg/m² de cisplatina, comparou-se o aprepitant em associação com um esquema terapêutico de ondansetrom/dexametasona (ver secção 4.2) com um esquema terapêutico de referência (placebo com 32 mg de ondansetrom administrado por via intravenosa no Dia 1 com 20 mg de dexametasona administrados por via oral no Dia 1 e 8 mg administrados por via oral, duas vezes ao dia, nos Dias 2 a 4). Embora, em ensaios clínicos tenha sido usada, uma dose de 32 mg de ondansetrom administrado por via intravenosa, esta já não é a dose recomendada. Consultar a informação de produto dos antagonistas da 5-HT₃ para informação de posologia adequada.

A eficácia foi baseada na avaliação da seguinte medição composta: resposta completa (definida como ausência de episódios de emese e ausência de utilização de terapêutica de recurso) principalmente durante o Ciclo 1. Os resultados foram avaliados para cada estudo individual e para os 2 estudos combinados.

A Tabela 1 mostra um resumo dos resultados essenciais da análise combinada.

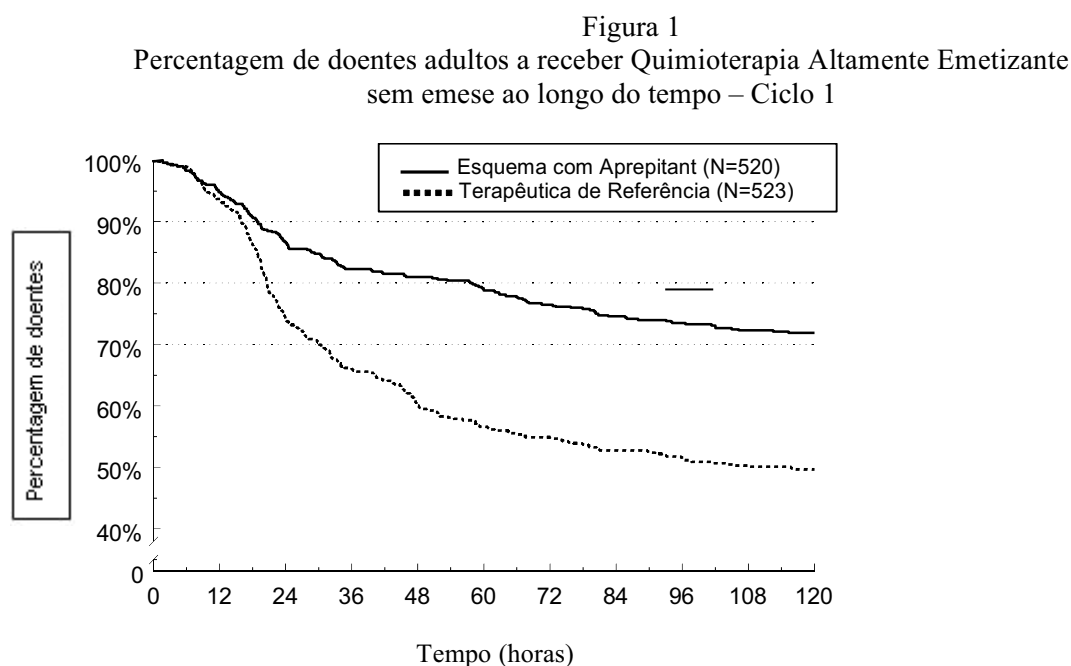
Tabela 1
Percentagem de doentes adultos a receber Quimioterapia Altamente Emetizante que responderam, por grupo e fase de tratamento — Ciclo 1

AVALIAÇÕES COMPOSTAS	Esquema terapêutico com Aprepitant (N= 521) [†]	Terapêutica de referência (N= 524) [†]	Diferenças*	
	%	%	%	(IC 95 %)
Resposta completa (sem emese e sem terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
(0-24 horas)	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
(25-120 horas)	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
AVALIAÇÕES INDIVIDUAIS				
Sem emese (sem episódios de emese, independentemente do uso de terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
(0-24 horas)	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
(25-120 horas)	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Sem náuseas significativas (VAS máximo <25 mm numa escala de 0-100 mm)				
Global (0-120 horas)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
(25-120 horas)	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Os intervalos de confiança foram calculados sem qualquer ajuste para o sexo e terapêutica concomitante, que foram incluídos na análise primária dos rácios de probabilidade e modelos logísticos.

[†] Um doente no Esquema Terapêutico com aprepitant só teve dados na fase aguda e foi excluído da análise total e da fase tardia; um doente da Terapêutica de Referência só teve dados na fase tardia e foi excluído da análise total e da fase aguda.

O tempo calculado até ao primeiro episódio de vômito na análise combinada é representado pela curva de Kaplan-Meier da Figura 1.



Foram também observadas diferenças estatisticamente significativas na eficácia em cada um dos 2 estudos individuais.

Nos mesmos 2 ensaios clínicos, 851 doentes adultos continuaram na extensão de Ciclos-Múltiplos até 5 ciclos adicionais de quimioterapia. A eficácia do esquema terapêutico contendo aprepitant, aparentemente, manteve-se durante todos os ciclos.

Num estudo aleatorizado em dupla ocultação que envolveu um total de 866 doentes adultos (864 mulheres, 2 homens) a fazer quimioterapia, que incluía 750-1500 mg/m² de ciclofosfamida; ou 500-1500 mg/m² de ciclofosfamida e doxorubicina (≤ 60 mg/m²) ou epirubicina (≤ 100 mg/m²), comparou-se o aprepitant em associação com um esquema de ondansetrom/dexametasona (ver secção 4.2) com a terapêutica de referência (placebo e 8 mg de ondansetrom administrado por via oral (duas vezes por dia no Dia 1 e de 12 em 12 horas nos Dias 2 e 3) e 20 mg de dexametasona por via oral no Dia 1).

A eficácia foi baseada na avaliação dos seguintes resultados compostos: resposta completa (definida como ausência de episódios de emese e ausência de utilização de terapêutica de recurso) principalmente durante o Ciclo 1.

Na Tabela 2 é apresentado um resumo dos principais resultados do estudo.

Tabela 2
 Percentagem de doentes adultos que responderam, por grupo e fase de tratamento — Ciclo 1
 Quimioterapia Moderadamente Emetizante

AVALIAÇÕES COMPOSTAS	Esquema terapêutico com Aprepitant (N= 433) [†] %	Terapêutica de referência (N= 424) %	Diferenças* % (IC 95 %)	
Resposta completa (sem emese e sem terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 horas	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 horas	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
AVALIAÇÕES INDIVIDUAIS				
Sem emese (sem episódios de emese, independentemente do uso de terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 horas	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 horas	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Sem náuseas significativas (VAS máximo <25 mm numa escala de 0-100 mm)				
Global (0-120 horas)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 horas	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 horas	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Os intervalos de confiança foram calculados sem qualquer ajuste para a faixa etária (<55 anos, ≥55 anos) e grupo de investigador, que foram incluídos na análise primária de rácios de probabilidade e modelos logísticos.

[†] Um doente no Esquema Terapêutico com aprepitant só teve dados na fase aguda e foi excluído da análise global e da fase tardia.

No mesmo ensaio clínico, 744 doentes adultos continuaram na extensão de Ciclos-Múltiplos até 3 ciclos adicionais de quimioterapia. A eficácia do esquema terapêutico contendo aprepitant, aparentemente, manteve-se durante todos os ciclos.

Num segundo ensaio clínico, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos, o esquema de aprepitant foi comparado com a terapêutica de referência em 848 doentes adultos (652 mulheres, 196 homens) a receberem um esquema de quimioterapia que incluía qualquer dose intravenosa de oxaliplatina, carboplatina, epirrubicina, idarrubicina, ifosfamida, irinotecano, daunorrubicina, doxorubicina; ciclofosfamida intravenosa (<1500 mg/m²); ou citarabina intravenosa (>1 g/m²). Os doentes a receberem o esquema de aprepitant estavam a receber quimioterapia para uma variedade de tipos de tumor, incluindo 52 % com cancro da mama, 21 % com cancros gastrointestinais incluindo cancro colorrectal, 13 % com cancro do pulmão e 6 % com cancros ginecológicos. O esquema de aprepitant em associação com o esquema de ondansetrom/dexametasona (ver secção 4.2) foi comparado com a terapêutica de referência (placebo em associação com 8 mg de ondansetrom oral (duas vezes no Dia 1, e em intervalos de 12 horas no Dia 2 e 3) mais 20 mg de dexametasona oral no Dia 1).

A eficácia foi baseada na avaliação dos seguintes parâmetros de avaliação primários e secundários chave: Sem emese no período global (0 a 120 horas pós-quimioterapia), avaliação da segurança e tolerabilidade do esquema de aprepitant para náuseas e vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ), e resposta completa (definida como ausência de emese e ausência de utilização de terapêutica de recurso) no período global (0 a 120 horas pós-quimioterapia). Adicionalmente, foi avaliado o parâmetro sem náuseas significativas no período global (0 a 120 horas pós-quimioterapia) como parâmetro de avaliação exploratório, e nas fases aguda e tardia como análise *post-hoc*.

Na Tabela 3 é apresentado um resumo dos principais resultados do estudo.

Tabela 3
 Percentagem de doentes adultos que responderam, por grupo e fase de tratamento para o Estudo 2 – Ciclo 1
 Quimioterapia Moderadamente Emetizante

	Esquema terapêutico com Aprepitant (N= 425) %	Terapêutica de referência (N= 406) %	Diferenças* (95 % CI)	
Resposta completa (sem emese e sem terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 horas	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 horas	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Sem emese (sem episódios de emese, independentemente do uso de terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 horas	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 horas	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Sem náuseas significativas (VAS máximo <25 mm numa escala de 0-100 mm)				
Global (0-120 horas)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 horas	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 horas	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Os intervalos de confiança foram calculados sem qualquer ajuste para o sexo e região, que foram incluídos na análise primária utilizando modelos logísticos.

O benefício da terapêutica de combinação com aprepitant na população total do estudo foi principalmente derivado dos resultados observados nos doentes com fraco controlo com o esquema de referência, tais como as mulheres, embora os resultados tenham sido numericamente melhores independentemente da idade, tipo de tumor ou sexo. A resposta completa ao esquema de aprepitant e terapêutica de referência foi alcançada, respetivamente, em 209/324 (65 %) e 161/320 (50 %) das mulheres e 83/101 (82 %) e 68/87 (78 %) dos homens.

População pediátrica

Num estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com comparador ativo que incluiu 302 crianças e adolescentes (dos 6 meses aos 17 anos de idade) a receber quimioterapia altamente ou moderadamente emetizante, o esquema terapêutico com aprepitant foi comparado a um regime terapêutico de controlo para a prevenção de NVIQ. A eficácia do esquema de aprepitant foi avaliada num único ciclo (Ciclo 1). Os doentes tiveram a oportunidade de receber aprepitant em ciclos subsequentes em estudo aberto (Ciclos 2-6 opcionais); a eficácia não foi contudo avaliada nesses ciclos opcionais. O esquema terapêutico de aprepitant para os adolescentes dos 12 aos 17 anos (n=47) consistiu em cápsulas de EMEND 125 mg por via oral no Dia 1 e 80 mg/dia nos Dias 2 e 3 em associação com o ondansetrom no Dia 1. O regime terapêutico de aprepitant para crianças de 6 meses a menos de 12 anos de idade (n=105) consistiu em EMEND pó para suspensão oral 3,0 mg/kg (até 125 mg) por via oral no Dia 1 e 2,0 mg/kg (até 80 mg) por via oral nos Dias 2 e 3 em associação com o ondansetrom no Dia 1. O esquema terapêutico de controlo em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade (n=48) e em crianças dos 6 meses a idade inferior a 12 anos (n=102) consistiu em placebo para o aprepitant nos Dia 1, 2 e 3 em associação com o ondansetrom no Dia 1. EMEND ou placebo e ondansetrom foram administrados 1 hora e 30 minutos antes do início da quimioterapia, respetivamente. Foi permitida dexametasona intravenosa como parte do esquema terapêutico antiemético para doentes pediátricos em ambos os grupos etários, de acordo com critério clínico. Foi necessária redução da dose (50 %) de dexametasona para doentes pediátricos a receber aprepitant. Não foi necessária redução da dose para doentes pediátricos a receber o esquema terapêutico de controlo.

Dos doentes pediátricos, 29 % dos doentes no esquema terapêutico do aprepitant e 28 % no esquema terapêutico de controlo utilizaram dexametasona como parte do esquema no Ciclo 1.

A atividade antiemética de EMEND foi avaliada durante um período de 5 dias (120 horas) após o início da quimioterapia no Dia 1. O parâmetro primário de avaliação final foi a resposta completa na fase tardia (25 a 120 horas após início da quimioterapia) no Ciclo 1. Na Tabela 4 é apresentado um resumo dos resultados principais.

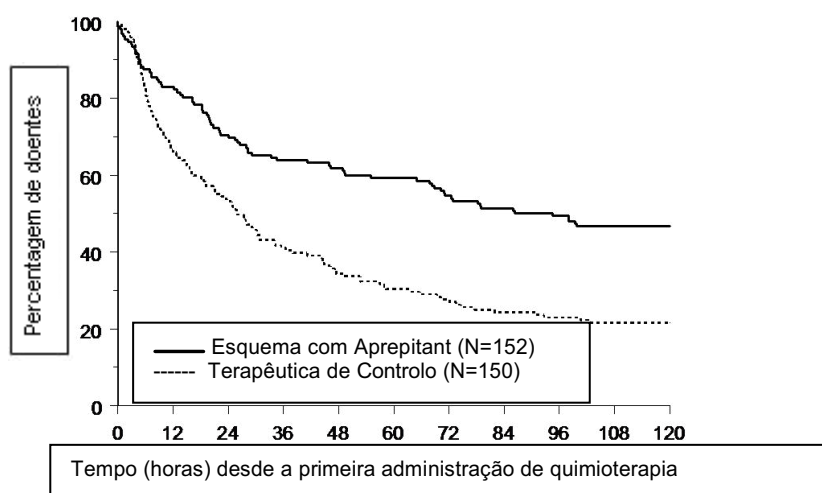
Tabela 4
Número (%) de doentes pediátricos com resposta completa e sem emese, por grupo e fase de tratamento – Ciclo 1 (População Intenção de Tratar)

	Esquema terapêutico do Aprepitant n/m (%)	Esquema terapêutico de Controlo n/m (%)
PARÂMETRO PRIMÁRIO DE AVALIAÇÃO FINAL		
Resposta Completa* – Fase Tardia	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
OUTROS PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO FINAL PRÉ-ESPECIFICADOS		
Resposta Completa* – Fase Aguda	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Resposta Completa* – Fase Global	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Sem emese [§] – Fase Global	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
* Resposta Completa = Sem vômito ou esforço de vômito ou vômito seco e sem utilização de terapêutica de recurso. [†] p < 0,01 em comparação com o regime de controlo. [‡] p < 0,05 em comparação com o regime de controlo. [§] Sem emese = Sem vômito ou esforço para vomitar ou vômito seco n/m = Número de doentes com resposta desejada/número de doentes incluídos no ponto do tempo. Fase aguda: 0 a 24 horas após o início da quimioterapia. Fase tardia: 25 a 120 horas após o início da quimioterapia. Fase global: 0 a 120 horas após o início da quimioterapia.		

O tempo estimado para o início da emese após início do tratamento com quimioterapia foi superior com o regime do aprepitant (tempo mediano estimado para início de emese 94,5 horas) em comparação com o grupo do regime controlo (tempo mediano estimado para início de emese 26,0 horas) conforme apresentado nas curvas de Kaplan-Meier na Figura 2.

Figura 2

Tempo para início do primeiro episódio de emese a partir do início da administração da quimioterapia em doentes pediátricos na fase global-Ciclo 1 (População Intenção de Tratar)



Uma análise da eficácia em subpopulações no Ciclo 1 demonstrou que, independentemente da faixa etária, género, utilização de dexametasona para profilaxia antiemética e emetogenicidade da quimioterapia, o esquema terapêutico do aprepitant resultou em melhor controlo que o esquema de controlo relativamente aos parâmetros de avaliação final de resposta completa.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O aprepitant tem uma farmacocinética não linear. A depuração e a biodisponibilidade absoluta diminuem com o aumento da dose.

Absorção

A biodisponibilidade oral média absoluta do aprepitant é de 67 % para a cápsula de 80 mg e de 59 % para a cápsula de 125 mg. A média do pico de concentração plasmática (C_{max}) do aprepitant ocorreu aproximadamente às 4 horas (t_{max}). A administração oral da cápsula com um pequeno-almoço padrão de aproximadamente 800 Kcal resultou num aumento da AUC do aprepitant até 40 %. Este aumento não é considerado clinicamente relevante.

A farmacocinética do aprepitant é não linear ao longo do intervalo de doses clínicas. Em adultos jovens saudáveis, o aumento da $AUC_{0-\infty}$ foi 26 % superior a um aumento proporcional à dose, entre doses únicas de 80 mg e de 125 mg administradas após uma refeição.

Após a administração oral de uma dose única de 125 mg de EMEND no Dia 1 e de 80 mg uma vez por dia nos Dias 2 e 3, a AUC_{0-24h} (média±DP) foi, respetivamente, de $19,6\pm 2,5 \mu g\cdot h/ml$ e de $21,2\pm 6,3 \mu g\cdot h/ml$ nos Dias 1 e 3. A C_{max} foi, respetivamente, de $1,6\pm 0,36 \mu g/ml$ e de $1,4\pm 0,22 \mu g/ml$ nos Dias 1 e 3.

Distribuição

O aprepitant tem uma ligação elevada às proteínas, numa média de 97 %. A média geométrica do volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio (V_{dss}) é de aproximadamente 66 l no ser humano.

Biotransformação

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

Eliminação

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

A depuração plasmática do aprepitant é dependente da dose, diminuindo com o aumento da dose e oscilou entre aproximadamente 60 a 72 ml/min no intervalo de doses terapêuticas. A semivida terminal variou aproximadamente entre 9 a 13 horas.

Farmacocinética nas populações especiais

Idosos: Após a administração oral de uma dose única de 125 mg de aprepitant no Dia 1 e de 80 mg uma vez por dia dos Dias 2 a 5, a AUC_{0-24h} do aprepitant foi 21 % superior no Dia 1 e 36 % superior no Dia 5 nos idosos (≥ 65 anos), em comparação com os adultos mais jovens. Nos idosos, a C_{max} foi 10 % superior no Dia 1 e 24 % superior no Dia 5, em comparação com os adultos mais jovens. Estas

diferenças não são consideradas clinicamente significativas. Não é necessário qualquer ajuste posológico de EMEND nos doentes idosos.

Sexo: Após a administração oral de uma dose única de 125 mg de aprepitant, a C_{max} do aprepitant é 16 % superior nas mulheres, em comparação com os homens. A semivida do aprepitant é 25 % inferior nas mulheres, em comparação com os homens, e o seu t_{max} ocorre aproximadamente na mesma altura. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas. Não é necessário qualquer ajuste posológico de EMEND com base no sexo dos doentes.

Compromisso hepático: A afeção hepática ligeira (classe A de Child-Pugh) não afeta a farmacocinética do aprepitant de forma clinicamente relevante. Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático ligeiro. A partir dos dados disponíveis não é possível retirar conclusões sobre a influência do compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) na farmacocinética do aprepitant. Não existem dados clínicos ou sobre farmacocinética em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

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

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

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

População pediátrica: Como parte de um regime de 3 dias, a dose com cápsulas de aprepitant (25/80/80 mg) em doentes adolescentes (com idades dos 12 aos 17 anos) resultou numa AUC_{0-24h} superior a $17 \mu g \cdot h/ml$ no Dia 1 com concentrações (C_{min}) no fim dos Dias 2 e 3 acima de $0,4 \mu g/ml$ na maioria dos doentes. O pico mediano de concentração plasmática (C_{max}) foi aproximadamente $1,3 \mu g/ml$ no Dia 1, e ocorreu aproximadamente às 4 horas. Como parte do regime de 3 dias, a administração de aprepitant pó para suspensão oral (3/2/2 mg/kg) em doentes com 6 meses a menos de 12 anos de idade atingiu uma AUC_{0-24h} superior a $17 \mu g \cdot h/ml$ no Dia 1, com concentrações (C_{min}) no fim dos Dias 2 e 3 acima de $0,1 \mu g/ml$ na maioria dos doentes. O pico mediano de concentração plasmática (C_{max}) foi aproximadamente $1,2 \mu g/ml$ no Dia 1, e ocorreu entre 5 e 7 horas.

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

Relação entre concentração e efeito

Através do uso de um localizador de elevada especificidade para o recetor NK_1 , os estudos de tomografia por emissão de positrões (PET) em homens jovens saudáveis demonstraram que o aprepitant penetra no cérebro e ocupa os recetores NK_1 de modo dependente da dose e da concentração plasmática. Prevê-se que as concentrações plasmáticas de aprepitant atingidas com o esquema terapêutico de 3 dias de EMEND em adultos causem uma ocupação dos recetores NK_1 cerebrais superior a 95 %.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. Contudo, deve ser realçado que a exposição sistémica nos roedores foi semelhante ou mesmo inferior à exposição terapêutica no ser humano com a dose de 125 mg/80 mg. Em particular, apesar de não se terem observado efeitos adversos nos estudos de reprodução em níveis de exposição humana, as exposições animais não são suficientes para se proceder a uma adequada avaliação do risco no ser humano.

Num estudo de toxicidade juvenil em ratos, tratados do dia 10 ao dia 63 pós-natal, aprepitant resultou numa abertura vaginal precoce em fêmeas a partir dos 250 mg/kg b.i.d. e numa separação retardada do prepúcio em machos a partir dos 10 mg/kg b.i.d. Não houve margens para exposição clinicamente relevante. Não houve efeitos relacionados com o tratamento no acasalamento, fertilidade, ou sobrevivência embrionária/fetal e não houve alterações patológicas nos órgãos reprodutores. Num estudo de toxicidade juvenil em cães tratados do dia 14 ao dia 42 pós-natal, foi observada uma diminuição do peso dos testículos e do tamanho das células de Leydig em machos de 6 mg/kg/dia e um aumento do peso uterino, hipertrofia do útero e da cérvix e edema dos tecidos vaginais em fêmeas a partir dos 4 mg/kg/dia. Não houve margens para exposição clinicamente relevante do aprepitant. É considerado pouco provável que estes achados sejam clinicamente relevantes para tratamento de curta duração de acordo com o esquema posológico recomendado.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Sacarose

Celulose microcristalina (E 460)

Hidroxipropilcelulose (E 463)

Laurilsulfato de sódio

Revestimento da cápsula (125 mg)

Gelatina

Dióxido de titânio (E 171)

Óxido de ferro vermelho (E 172)

Óxido de ferro amarelo (E 172)

Revestimento da cápsula (80 mg)

Gelatina

Dióxido de titânio (E 171)

Pigmento de impressão

Goma laca

Hidróxido de potássio

Óxido de ferro negro (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Encontram-se disponíveis embalagens de várias dimensões incluindo diferentes dosagens.

Blister de alumínio contendo uma cápsula de 80 mg.

Blister de alumínio contendo duas cápsulas de 80 mg.

5 blisters de alumínio, cada um contendo uma cápsula de 80 mg.

Blister de alumínio contendo uma cápsula de 125 mg.

5 blisters de alumínio, cada um contendo uma cápsula de 125 mg.

Blister de alumínio contendo uma cápsula de 125 mg e duas cápsulas de 80 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

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

EU/1/03/262/001

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 novembro 2003

Data da última renovação: 22 setembro 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

EMEND 125 mg pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 125 mg de aprepitant. Após reconstituição, 1 ml de suspensão oral contém 25 mg de aprepitant.

Excipiente com efeito conhecido

Cada saqueta contém aproximadamente 125 mg de sacarose e 468,7 mg de lactose (anidra).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral.

Pó de cor rosa a rosa claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de náuseas e vômito associados a quimioterapia antineoplásica alta e moderadamente emetizante em lactentes e crianças dos 6 meses a idade inferior a 12 anos.

EMEND pó para suspensão oral é administrado como parte de uma terapêutica combinada (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

A suspensão oral deve ser preparada e a dose deve ser medida apenas por profissionais de saúde.

Posologia

População pediátrica

Lactentes e crianças (dos 6 meses a idade inferior a 12 anos, e com peso não inferior a 6 kg)

EMEND é administrado durante 3 dias como parte de um esquema terapêutico que inclui um antagonista da 5-HT₃. A dose recomendada de EMEND pó para suspensão oral é baseada no peso, conforme especificado na tabela abaixo. EMEND é administrado por via oral uma hora antes do início da quimioterapia, nos Dias 1, 2 e 3. Se não for efetuada quimioterapia nos Dias 2 e 3, EMEND deverá ser administrado de manhã. Consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) dos antagonistas da 5 HT₃ para informação de posologia adequada. Se um corticosteroide, como a dexametasona, for coadministrado com EMEND, a dose do corticosteroide deve ser 50 % da dose habitual (ver secções 4.5 e 5.1).

Dose recomendada de EMEND suspensão oral em doentes pediátricos com idades de 6 meses a menos de 12 anos

	Dia 1	Dia 2	Dia 3
EMEND suspensão oral	3 mg/kg por via oral Dose máxima 125 mg	2 mg/kg por via oral Dose máxima 80 mg	2 mg/kg por via oral Dose máxima 80 mg
25 mg/ml			

A eficácia de 125 mg de pó para suspensão oral não foi estabelecida em crianças com 12 anos de idade ou mais. Para adolescentes dos 12 aos 17 anos, o EMEND está disponível em cápsulas contendo 80 mg ou 125 mg de aprepitant.

A segurança e eficácia de EMEND pó para suspensão oral em crianças com menos de 6 meses ou peso inferior a 6 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Geral

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

Populações especiais

Sexo

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

Compromisso renal

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

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático ligeiro. Os dados relativos a doentes com compromisso hepático moderado são limitados e não existem dados relativos a doentes com compromisso hepático grave. Aprepitant deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

A suspensão oral pode ser tomada com ou sem alimentos.

Para detalhes da preparação e administração da suspensão, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com compromisso hepático moderado a grave

Os dados relativos a doentes com compromisso hepático moderado são limitados e não existem dados relativos a doentes com compromisso hepático grave. EMEND deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.2).

Interações com CYP3A4

EMEND deve ser usado com precaução em doentes com administração concomitante de substâncias ativas administradas por via oral que são principalmente metabolizadas através do CYP3A4 e com um

intervalo terapêutico apertado, tais como ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanilo, alcaloides derivados da cravagem de centeio, fentanilo, e quinidina (ver secção 4.5). Adicionalmente, a administração concomitante com irinotecano deve ser efetuada com especial precaução, uma vez que a associação poderá resultar num aumento de toxicidade.

Coadministração com varfarina (um substrato do CYP2C9)

Em doentes em tratamento crónico com varfarina, a Razão Internacional Normalizada (INR) deve ser cuidadosamente monitorizada durante o tratamento com EMEND e nos 14 dias após cada ciclo de 3 dias de EMEND (ver secção 4.5).

Coadministração com contraceptivos hormonais

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

Excipientes

EMEND pó para suspensão oral contém sacarose e lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose ou à galactose, má absorção de glucose-galactose, deficiência total de lactase ou insuficiência de sacarase-isomaltase, não devem tomar este medicamento.

Sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O aprepitant (125 mg/80 mg) é um substrato, um inibidor moderado e um indutor do CYP3A4. O aprepitant é também um indutor do CYP2C9. Durante o tratamento com EMEND, o CYP3A4 é inibido. Após o fim do tratamento, EMEND causa uma indução ligeira transitória do CYP2C9, do CYP3A4 e da glucoronidação. O aprepitant não parece interagir com a glicoproteína-P transportadora, tal como demonstrado pela ausência de interação entre o aprepitant com a digoxina.

Efeito do aprepitant na farmacocinética de outras substâncias ativas

Inibição do CYP 3A4

Como inibidor moderado do CYP3A4, o aprepitant (125 mg/80 mg) pode aumentar as concentrações plasmáticas das substâncias ativas coadministradas que são metabolizadas via CYP3A4. A exposição total dos substratos do CYP3A4 administrados por via oral pode aumentar, aproximadamente, até ao triplo durante o tratamento de 3 dias com EMEND; espera-se que o aprepitant tenha um efeito menor nas concentrações plasmáticas dos substratos do CYP3A4 administrados por via intravenosa. EMEND não pode ser usado concomitantemente com pimozida, terfenadina, astemizol ou cisaprida (ver secção 4.3). A inibição do CYP3A4 pelo aprepitant pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destas substâncias ativas podendo causar reações graves ou ameaçadoras da vida. É aconselhável precaução durante a administração concomitante de EMEND e de substâncias ativas administradas por via oral que são principalmente metabolizadas através do CYP3A4 e com um intervalo terapêutico apertado, tais como ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo, e quinidina (ver secção 4.4).

Corticosteroides

Dexametasona: A dose oral habitual de dexametasona deverá ser reduzida em aproximadamente 50 % quando coadministrada com o esquema de 125 mg/80 mg de EMEND. Nos ensaios clínicos de náuseas e vômito induzidos pela quimioterapia (NVIQ), a dose de dexametasona foi selecionada tomando em consideração as interações das substâncias ativas (ver secção 4.2). Quando se coadministrou por via oral o esquema terapêutico de 125 mg de EMEND com 20 mg de dexametasona no Dia 1, e 80 mg/dia de EMEND com 8 mg de dexametasona do Dia 2 ao Dia 5, verificou-se um aumento da AUC da dexametasona de 2,2 vezes nos Dias 1 e 5, por esta ser um substrato do CYP3A4.

Metilprednisolona: A dose habitual de metilprednisolona administrada por via intravenosa deverá ser reduzida em aproximadamente 25 %, e a dose habitual de metilprednisolona administrada por via oral deverá ser reduzida em aproximadamente 50 %, quando coadministrada com o esquema de 125 mg/80 mg de EMEND. Quando se administrou EMEND, num esquema posológico de 125 mg no Dia 1 e de 80 mg/dia nos Dias 2 e 3, verificou-se um aumento da AUC da metilprednisolona, um substrato do CYP3A4, de cerca de 1,3 vezes no Dia 1 e de cerca de 2,5 vezes no Dia 3, quando a metilprednisolona foi coadministrada no esquema terapêutico de 125 mg no Dia 1 por via intravenosa e de 40 mg nos Dias 2 e 3 por via oral.

Durante o tratamento contínuo com metilprednisolona, a AUC da metilprednisolona pode diminuir posteriormente durante 2 semanas após o início da administração de EMEND, devido ao efeito indutor do aprepitant no CYP3A4. Pode prever-se um efeito mais pronunciado para a metilprednisolona administrada por via oral.

Medicamentos quimioterápicos

Em estudos de farmacocinética, EMEND, quando administrado num esquema de 125 mg no Dia 1 e de 80 mg/dia nos Dias 2 e 3, não influenciou a farmacocinética do docetaxel administrado por via intravenosa no Dia 1 ou de vinorelbina administrada por via intravenosa no Dia 1 ou no Dia 8. Uma vez que o efeito de EMEND na farmacocinética de substratos do CYP3A4 administrados por via oral é superior ao efeito de EMEND na farmacocinética de substratos do CYP3A4 administrados por via intravenosa, não pode ser excluída uma interação com medicamentos quimioterápicos administrados por via oral metabolizados principalmente ou parcialmente pelo CYP3A4 (ex. etoposido, vinorelbina). É aconselhável precaução e poderá ser necessária uma monitorização adicional nos doentes a receber medicamentos metabolizados principalmente ou parcialmente pelo CYP3A4 (ver secção 4.4). Foram notificados casos de neurotoxicidade pós-comercialização, uma potencial reação adversa da ifosfamida, após coadministração de aprepitant e ifosfamida.

Imunossuppressores

Durante o regime terapêutico de 3 dias de NVIQ, é esperado um aumento transitório moderado, seguido de uma diminuição ligeira na exposição ao agente imunossupressor metabolizado pelo CYP3A4 (ex., ciclosporina, tacrolímus, everolímus e sirolímus). Com base na curta duração do esquema terapêutico de 3 dias e as alterações limitadas dependentes do tempo de exposição, não é recomendada uma redução da dose de agente imunossupressor durante os 3 dias de coadministração com EMEND.

Midazolam

Os potenciais efeitos do aumento das concentrações plasmáticas de midazolam ou de outras benzodiazepinas metabolizadas através do CYP3A4 (alprazolam, triazolam) devem ser considerados quando estes medicamentos são coadministrados com EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND aumentou a AUC do midazolam, um substrato sensível do CYP3A4, em 2,3 vezes no Dia 1 e 3,3 vezes no Dia 5, quando se coadministrou uma dose única de 2 mg de midazolam por via oral nos Dias 1 e 5 com um esquema posológico de EMEND 125 mg no Dia 1 e de 80 mg/dia nos Dias 2 a 5.

Num outro estudo de administração intravenosa de midazolam, EMEND foi administrado na dosagem de 125 mg no Dia 1 e de 80 mg/dia nos Dias 2 e 3, tendo sido administrado 2 mg de midazolam por via intravenosa antes da administração do esquema posológico de EMEND com duração de 3 dias, e nos Dias 4, 8 e 15. EMEND aumentou a AUC do midazolam em 25 % no Dia 4 e diminuiu a AUC do midazolam em 19 % no Dia 8 e em 4 % no Dia 15. Estes efeitos não foram considerados clinicamente importantes.

Num terceiro estudo com administração intravenosa e oral de midazolam, EMEND foi administrado na dosagem de 125 mg no Dia 1 e de 80 mg/dia nos Dias 2 e 3, em conjunto com 32 mg de ondansetrom no Dia 1, 12 mg de dexametasona no Dia 1 e 8 mg nos Dias 2-4. Esta associação (i.e. EMEND, ondansetrom e dexametasona) diminuiu a AUC do midazolam administrado por via oral em 16 % no Dia 6, em 9 % no Dia 8, em 7 % no Dia 15 e em 17 % no Dia 22. Estes efeitos não foram considerados clinicamente importantes.

Foi realizado um estudo adicional com administração intravenosa de midazolam e EMEND. Foram administrados 2 mg de midazolam por via intravenosa 1 hora após a administração oral de uma dose única de 125 mg de EMEND. A AUC plasmática do midazolam aumentou cerca de 1,5 vezes. Este efeito não foi considerado clinicamente importante.

Indução

Sendo um indutor ligeiro do CYP2C9, do CYP3A4 e da glucoronidação, o aprepitant pode diminuir as concentrações plasmáticas dos substratos eliminados por estas vias duas semanas após o início do tratamento. Este efeito pode tornar-se visível somente após o final do tratamento de 3 dias com EMEND. Para os substratos do CYP2C9 e do CYP3A4, a indução é transitória, sendo o efeito máximo atingido 3-5 dias após a conclusão do tratamento de 3 dias com EMEND. O efeito mantém-se durante alguns dias, diminuindo lentamente a partir daí, tornando-se clinicamente insignificante 2 semanas após o fim do tratamento com EMEND. É também observada indução ligeira da glucoronidação com 80 mg de aprepitant administrado por via oral durante 7 dias. Não há dados sobre os efeitos no CYP2C8 e CYP2C19. É aconselhável usar-se de precaução quando se administram durante este período varfarina, acenocumarol, tolbutamida, fenitoína ou outras substâncias ativas que se sabe serem metabolizadas pelo CYP2C9.

Varfarina

Nos doentes em tratamento crónico com varfarina, o tempo de protrombina (INR) deverá ser cuidadosamente monitorizado durante o tratamento com EMEND e nas 2 semanas após cada ciclo de 3 dias de EMEND para a náusea e vômito induzidos pela quimioterapia (ver secção 4.4). Quando se administrou uma dose única de 125 mg de EMEND no Dia 1, e de 80 mg/dia nos Dias 2 e 3 a voluntários saudáveis que estavam estabilizados com terapêutica crónica com varfarina, não se registou qualquer efeito do EMEND na AUC plasmática da varfarina R(+) ou S(-) determinada no Dia 3; contudo, houve uma diminuição de 34 % na concentração da varfarina S(-) no vale (um substrato do CYP2C9), acompanhada por uma diminuição de cerca de 14 % no INR, 5 dias após o fim do tratamento com EMEND.

Tolbutamida

EMEND, quando administrado como 125 mg no Dia 1 e 80 mg/dia nos Dias 2 e 3, diminuiu a AUC da tolbutamida (um substrato do CYP2C9) em cerca de 23 % no Dia 4, 28 % no Dia 8, e 15 % no Dia 15, quando se administrou uma dose única de 500 mg de tolbutamida por via oral antes da administração do esquema posológico de EMEND com duração de 3 dias e nos Dias 4, 8 e 15.

Contraceptivos hormonais

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

Num estudo clínico, foram administradas do Dia 1 ao Dia 21, doses únicas de um contraceptivo oral contendo etinilestradiol e noretisterona com EMEND, num esquema de 125 mg no Dia 8 e de 80 mg/dia nos Dias 9 e 10, com 32 mg de ondansetrom por via intravenosa no Dia 8 e com 12 mg de dexametasona por via oral no Dia 8 e 8 mg/dia nos Dias 9, 10 e 11. Neste estudo, do dia 9 ao dia 21, houve uma diminuição na ordem dos 64 % nas concentrações no vale do etinilestradiol e uma diminuição na ordem dos 60 % nas concentrações no vale de noretisterona.

Antagonistas da 5-HT₃

Nos estudos clínicos de interação medicamentosa, o aprepitant não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética do ondansetrom, do granisetrom ou do hidrodolasetrom (o metabolito ativo do dolasetrom).

Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do aprepitant

A administração concomitante de EMEND com substâncias ativas que inibam a atividade do CYP3A4 (ex., cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e

inibidores da protease) deve ser feita de forma cuidadosa, uma vez que é esperado que da associação resulte um grande aumento das concentrações plasmáticas de aprepitant (ver secção 4.4).

A administração concomitante de EMEND com substâncias ativas que induzam fortemente a atividade do CYP3A4 (ex. rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) deve ser evitada, uma vez que da associação resulta uma redução das concentrações plasmáticas do aprepitant, o que poderá diminuir a eficácia de EMEND. Não é recomendada a administração concomitante de EMEND com preparações de plantas medicinais contendo hipericão (*Hypericum perforatum*).

Cetoconazol

Quando se administrou uma dose única de 125 mg de aprepitant no Dia 5 de um esquema terapêutico de 10 dias de 400 mg/dia de cetoconazol, um forte inibidor do CYP3A4, a AUC do aprepitant aumentou aproximadamente 5 vezes e a semivida terminal média do aprepitant aumentou aproximadamente 3 vezes.

Rifampicina

Quando se administrou uma dose única de 375 mg de aprepitant no Dia 9 de um esquema terapêutico de 14 dias com 600 mg/dia de rifampicina, um forte indutor do CYP3A4, a AUC do aprepitant diminuiu 91 % e a semivida terminal média diminuiu 68 %.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

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

Gravidez

Não existem dados disponíveis em exposição durante a gravidez para o aprepitant. O potencial de toxicidade reprodutiva do aprepitant não foi completamente caracterizado, uma vez que nos estudos com animais não se conseguiram atingir níveis de exposição superiores aos níveis de exposição terapêuticos em humanos com a dose de 125 mg/80 mg. Estes estudos não indicaram a existência de efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que respeita a gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Desconhecem-se os potenciais efeitos das alterações de regulação da neuroquinina na reprodução. EMEND não deve ser usado durante a gravidez, exceto se for estritamente necessário.

Amamentação

O aprepitant é excretado no leite de ratos lactantes. Desconhece-se se o aprepitant é excretado no leite humano; consequentemente, o aleitamento não é recomendado durante o tratamento com EMEND.

Fertilidade

O potencial dos efeitos de aprepitant na fertilidade não foi completamente caracterizado, uma vez que nos estudos com animais não se conseguiram atingir níveis de exposição superiores aos níveis de exposição terapêuticos em humanos. Os estudos de fertilidade não revelam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, relacionados com capacidade de acasalamento, fertilidade, desenvolvimento fetal/embrionário, ou contagem e mobilidade do esperma (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

EMEND pode ter uma influência fraca sobre a capacidade de andar de bicicleta e utilizar máquinas. Podem ocorrer tonturas e fadiga após tomar EMEND (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança do aprepitant foi avaliado em aproximadamente 6.500 indivíduos adultos em mais de 50 estudos e 184 crianças e adolescentes em dois ensaios clínicos pediátricos principais.

As reações adversas mais frequentes, notificadas com maior incidência em adultos tratados com o esquema terapêutico contendo aprepitant versus as notificadas com a terapêutica de referência em doentes a receber Quimioterapia Altamente Emetizante (QAE) foram: soluços (4,6 % versus 2,9 %), elevação da alanina aminotransferase (ALT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), obstipação (2,4 % versus 2,0 %), cefaleias (2,0 % versus 1,8 %) e diminuição do apetite (2,0 % versus 0,5 %). A reação adversa mais frequente, notificada com maior incidência em doentes tratados com o regime terapêutico contendo aprepitant versus as notificadas com a terapêutica de referência em doentes a receber Quimioterapia Moderadamente Emetizante (QME) foi a fadiga (1,4 % versus 0,9 %).

As reações adversas mais frequentes notificadas com maior incidência em doentes pediátricos tratados com o esquematerapêutico contendo aprepitant versus as notificadas com o esquema de controlo, em doentes a receber quimioterapia emetizante foram soluços (3,3 % versus 0,0 %) e rubor (1,1 % versus 0,0 %).

Lista tabelar de reações adversas

Foram observadas as seguintes reações adversas num conjunto de estudos de QAE e de QME, com uma incidência superior com aprepitant à registada com a terapêutica de referência ou em estudos de pós-comercialização. A frequência das categorias apresentadas na tabela baseiam-se nos estudos em adultos; as frequências observadas nos estudos pediátricos foram idênticas ou inferiores, com exceção das apresentadas na tabela. Algumas reações adversas menos frequentes na população adulta não foram observadas nos estudos pediátricos.

As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$) e muito raras ($< 1/10.000$), não conhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	candidíase, infeção por <i>estafilococcus</i>	raras
Doenças do sangue e do sistema linfático	neutropenia febril, anemia	pouco frequentes
Doenças do sistema imunitário	reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas	desconhecidas
Doenças do metabolismo e da nutrição	apetite reduzido	frequentes
	polidipsia	raras
Perturbações do foro psiquiátrico	ansiedade	pouco frequentes
	desorientação, euforia	raras
Doenças do sistema nervoso	cefaleias	frequentes
	tonturas, sonolência	pouco frequentes
	alterações cognitivas, letargia, disgeusia	raras
Afeções oculares	conjuntivite	raras
Afeções do ouvido e do labirinto	acufenos	raras
Cardiopatias	palpitações	pouco frequentes
	bradicardia, perturbação cardiovascular	raras
Vasculopatias	rubor/afrontamentos	pouco frequentes
Doenças respiratórias, torácicas	soluços	frequentes

e do mediastino	dor orofaríngea, espirros, tosse, escorrimento retronasal, garganta irritada	raras
Doenças gastrointestinais	obstipação, dispepsia	frequentes
	eructação, náuseas [†] , vômito [†] , doença de refluxo gastroesofágico, dor abdominal, boca seca, flatulência	pouco frequentes
	úlceras duodenal perfurada, estomatite, distensão abdominal, fezes endurecidas, colite neutropenica	raras
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	erupção cutânea, acne	pouco frequentes
	reações de fotossensibilidade, hiper-hidrose, seborreia, lesões cutâneas, erupção cutânea com prurido, síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica	raras
	prurido, urticária	desconhecidas
Afeções músculoqueléticas e dos tecidos conjuntivos	fraqueza muscular, espasmos musculares	raras
Doenças renais e urinárias	disúria	pouco frequentes
	polaquiúria	raras
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga	frequentes
	astenia, mal-estar	pouco frequentes
	edema, mal-estar torácico, perturbação da marcha	rara
Exames complementares de diagnóstico	ALT aumentada	frequentes
	AST aumentada, fosfatase alcalina sanguínea aumentada	pouco frequentes
	glóbulos vermelhos na urina, diminuição do sódio no sangue, peso diminuído, redução do número de neutrófilos, glucose na urina, aumento da quantidade de urina	raras

[†]As náuseas e vômito foram parâmetros de eficácia nos primeiros 5 dias após o tratamento de quimioterapia e foram notificados como reações adversas apenas a partir daí.

Descrição de reações adversas selecionadas

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

Num estudo clínico adicional controlado com substância ativa, em 1.169 doentes com administração de aprepitant e QAE, o perfil de reações adversas foi semelhante ao observado nos restantes estudos de QAE com aprepitant.

Estudos não-NVIQ

Foram observadas reações adversas adicionais em doentes adultos tratados com uma dose única de 40 mg de aprepitant para as náuseas e vômito no pós-operatório (NVPO) com uma maior incidência do que com ondansetrom: dor abdominal superior, sons abdominais anormais, obstipação*, disartria, dispneia, hipostesia, insónia, miose, náuseas, perturbações sensoriais, desconforto gástrico, sub-ileus*, diminuição da acuidade visual, sibilos.

*Notificados em doentes a tomar uma dose elevada de aprepitant.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, EMEND deve ser descontinuado e deve ser administrado tratamento de suporte geral e efetuada monitorização. Devido à atividade antiemética do aprepitant, a emese induzida por um medicamento pode não ser eficaz.

O aprepitant não pode ser removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antieméticos e anti-nauseosos, código ATC: A04AD 12

O aprepitant é um antagonista seletivo, de elevada afinidade, dos recetores neuroquinina 1 (NK₁) da substância P humana.

Tratamento de 3 dias com aprepitant em adultos

Em 2 estudos aleatorizados em dupla ocultação que envolveram um total de 1.094 doentes adultos a fazer quimioterapia, que incluía ≥ 70 mg/m² de cisplatina, comparou-se aprepitant em associação com um esquema terapêutico de ondansetrom/dexametasona (ver secção 4.2) com um esquema terapêutico de referência (placebo com 32 mg de ondansetrom administrado por via intravenosa no Dia 1 com 20 mg de dexametasona administrado por via oral no Dia 1 e 8 mg administrados por via oral, duas vezes ao dia, nos Dias 2 a 4). Embora em ensaios clínicos tenha sido usada uma dose de 32 mg de ondansetrom administrado por via intravenosa, esta já não é a dose recomendada. Consultar a informação de produto dos antagonistas da 5-HT₃ para informação de posologia adequada.

A eficácia foi baseada na avaliação da seguinte análise composta: resposta completa (definida como ausência de episódios de emese e ausência de utilização de terapêutica de recurso) principalmente durante o Ciclo 1. Os resultados foram avaliados para cada estudo individual e para os 2 estudos combinados.

A Tabela 1 mostra um resumo dos resultados essenciais da análise combinada.

Tabela 1
 Percentagem de doentes adultos a receber Quimioterapia Altamente Emetizante que responderam, por grupo e fase de tratamento — Ciclo 1

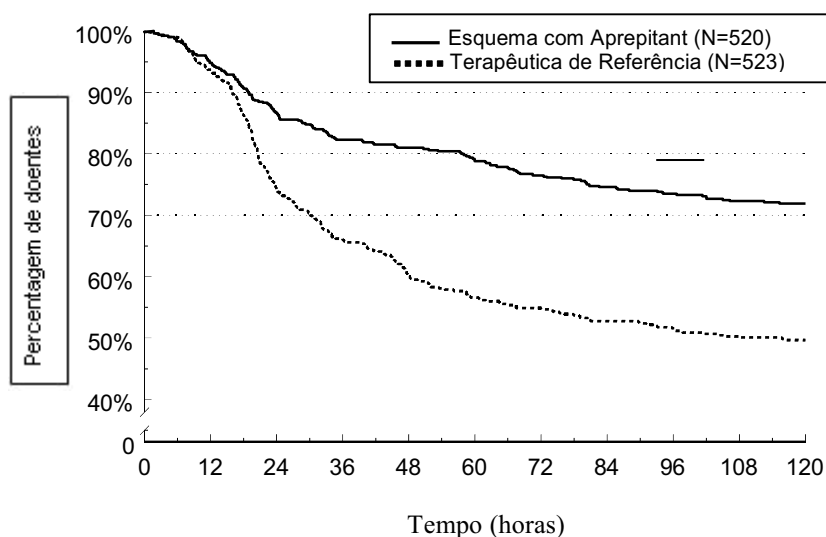
AVALIAÇÕES COMPOSTAS	Esquema terapêutico com Aprepitant (N= 521) [†] %	Terapêutica de referência (N= 524) [†] %	Diferenças* % (IC 95 %)	
Resposta completa (sem emese e sem terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
(0-24 horas)	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
(25-120 horas)	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
AVALIAÇÕES INDIVIDUAIS				
Sem emese (sem episódios de emese, independentemente do uso de terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
(0-24 horas)	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
(25-120 horas)	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Sem náusea significativa (VAS máximo <25 mm numa escala de 0-100 mm)				
Global (0-120 horas)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
(25-120 horas)	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Os intervalos de confiança foram calculados sem qualquer ajuste para o sexo e quimioterapia concomitante, que foram incluídos na análise primária dos rácios de probabilidade e modelos logísticos.

[†] Um doente no Esquema Terapêutico com aprepitant só teve dados na fase aguda e foi excluído da análise total e da fase tardia; um doente da Terapêutica de Referência só teve dados na fase tardia e foi excluído da análise total e da fase aguda.

O tempo calculado até ao primeiro episódio de emese na análise combinada é representado pela curva de Kaplan-Meier da Figura 1.

Figura 1
 Percentagem de doentes adultos a receber Quimioterapia Altamente Emetizante sem emese ao longo do tempo – Ciclo 1



Foram também observadas diferenças estatisticamente significativas na eficácia em cada um dos 2 estudos individuais.

Nos mesmos 2 ensaios clínicos, 851 doentes adultos continuaram na extensão de Ciclos-Múltiplos até 5 ciclos adicionais de quimioterapia. A eficácia do esquema terapêutico contendo aprepitant, aparentemente, manteve-se durante todos os ciclos.

Num estudo aleatorizado em dupla ocultação que envolveu um total de 866 doentes adultos (864 mulheres, 2 homens) a fazer quimioterapia, que incluía 750-1.500 mg/m² de ciclofosfamida; ou 500-1.500 mg/m² de ciclofosfamida e doxorubicina (≤ 60 mg/m²) ou epirrubicina (≤ 100 mg/m²), comparou-se o aprepitant em associação com um esquema de ondansetrom/dexametasona (ver secção 4.2) com a terapêutica de referência (placebo e 8 mg de ondansetrom administrado por via oral (duas vezes no Dia 1 e de 12 em 12 horas nos Dias 2 e 3) e 20 mg de dexametasona por via oral no Dia 1).

A eficácia foi baseada na avaliação dos seguintes resultados compostos: resposta completa (definida como ausência de episódios de emese e ausência de utilização de terapêutica de recurso) principalmente durante o Ciclo 1.

Na Tabela 2 é apresentado um resumo dos principais resultados do estudo.

Tabela 2
 Percentagem de doentes adultos que responderam, por grupo e fase de tratamento — Ciclo 1
 Quimioterapia Moderadamente Emetizante

AVALIAÇÕES COMPOSTAS	Esquema terapêutico com Aprepitant (N= 433) [†] %	Terapêutica de referência (N= 424) %	Diferenças* % (IC 95 %)	
Resposta completa (sem vômito e sem terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 horas	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 horas	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
AVALIAÇÕES INDIVIDUAIS				
Sem vômito (sem episódios de vômito, independentemente do uso de terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 horas	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 horas	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Sem náuseas significativas (VAS máximo <25 mm numa escala de 0-100 mm)				
Global (0-120 horas)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 horas	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 horas	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Os intervalos de confiança foram calculados sem qualquer ajuste para a faixa etária (<55 anos, ≥ 55 anos) e grupo de investigador, que foram incluídos na análise primária de rácios de probabilidade e modelos logísticos.

[†] Um doente no Esquema Terapêutico com aprepitant só teve dados na fase aguda e foi excluído da análise global e da fase tardia.

No mesmo ensaio clínico, 744 doentes adultos continuaram na extensão de Ciclos-Múltiplos até 3 ciclos adicionais de quimioterapia. A eficácia do esquema terapêutico contendo aprepitant, aparentemente, manteve-se durante todos os ciclos.

Num segundo ensaio clínico, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, de grupos paralelos, o esquema de aprepitant foi comparado com a terapêutica de referência em 848 doentes adultos (652 mulheres, 196 homens) a receberem um esquema de quimioterapia que incluía qualquer dose intravenosa de oxaliplatina, carboplatina, epirrubicina, idarrubicina, ifosfamida, irinotecano, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamida intravenosa (<1.500 mg/m²); ou citarabina intravenosa

(>1 g/m²). Os doentes a receberem o esquema de aprepitant estavam a receber quimioterapia para uma variedade de tipos de tumor, incluindo 52 % com cancro da mama, 21 % com cancros gastrointestinais incluindo cancro colorrectal, 13 % com cancro do pulmão e 6 % com cancros ginecológicos. O regime de aprepitant em associação com o esquema de ondansetrom/dexametasona (ver secção 4.2) foi comparado com a terapêutica de referência (placebo em associação com 8 mg de ondansetrom oral (duas vezes no Dia 1, e em intervalos de 12 horas no Dia 2 e 3) mais 20 mg de dexametasona oral no Dia 1).

A eficácia foi baseada na avaliação dos seguintes parâmetros de avaliação primários e secundários chave: sem vômito no período global (0 a 120 horas pós-quimioterapia), avaliação da segurança e tolerabilidade do esquema de aprepitant para náuseas e vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ), e resposta completa (definida como ausência de vômito e ausência de utilização de terapêutica de recurso) no período global (0 a 120 horas pós-quimioterapia). Adicionalmente, foi avaliado o parâmetro sem náusea significativa no período global (0 a 120 horas pós-quimioterapia) como parâmetro de avaliação exploratório, e nas fases aguda e tardia como análise *post-hoc*.

Na Tabela 3 é apresentado um resumo dos principais resultados do estudo.

Tabela 3
 Percentagem de doentes adultos que responderam, por grupo e fase de tratamento para o Estudo 2 – Ciclo 1
 Quimioterapia Moderadamente Emetizante

	Esquema terapêutico com Aprepitant (N= 425) %	Terapêutica de referência (N= 406) %		Diferenças* (95 % CI)
Resposta completa (sem vômito e sem terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 horas	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 horas	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Sem vômito (sem episódios de vômito, independentemente do uso de terapêutica de recurso)				
Global (0-120 horas)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 horas	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 horas	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Sem náuseas significativas (VAS máximo <25 mm numa escala de 0-100 mm)				
Global (0-120 horas)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 horas	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 horas	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Os intervalos de confiança foram calculados sem qualquer ajuste para o sexo ou região, que foram incluídos na análise primária utilizando modelos logísticos.

O benefício da terapêutica de combinação com aprepitant na população total do estudo foi principalmente derivado dos resultados observados nos doentes com fraco controlo com o esquema de referência, tais como as mulheres, embora os resultados tenham sido numericamente melhores independentemente da idade, tipo de tumor ou sexo. A resposta completa ao esquema de aprepitant e terapêutica de referência foi alcançada, respetivamente, em 209/324 (65 %) e 161/320 (50 %) das mulheres e 83/101 (82 %) e 68/87 (78 %) dos homens.

População pediátrica

Num estudo clínico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com comparador ativo que incluiu 302 crianças e adolescentes (dos 6 meses aos 17 anos de idade) a receber quimioterapia alta ou moderadamente emetizante, o esquema terapêutico com aprepitant foi comparado a um esquema

terapêutico de controlo para a prevenção de NVIQ. A eficácia do esquema de aprepitant foi avaliada num único ciclo (Ciclo 1). Os doentes tiveram a oportunidade de receber aprepitant em ciclos subsequentes em estudo aberto (Ciclos 2-6 opcionais); a eficácia não foi contudo avaliada nesses ciclos opcionais. O esquema terapêutico de aprepitant para os adolescentes dos 12 aos 17 anos (n=47) consistiu em cápsulas de EMEND 125 mg por via oral no Dia 1 e 80 mg/dia nos Dias 2 e 3 em associação com o ondansetrom no Dia 1. O esquema terapêutico de aprepitant para crianças de 6 meses a menos de 12 anos de idade (n=105) consistiu em EMEND pó para suspensão oral 3,0 mg/kg (até 125 mg) por via oral no Dia 1 e 2,0 mg/kg (até 80 mg) por via oral nos Dias 2 e 3 em associação com o ondansetrom no Dia 1. O regime terapêutico de controlo em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade (n=48) e em crianças dos 6 meses a idade inferior a 12 anos (n=102) consistiu em placebo para o aprepitant nos Dia 1, 2 e 3 em associação com o ondansetrom no Dia 1. EMEND ou placebo e ondansetrom foram administrados 1 hora e 30 minutos antes do início da quimioterapia, respetivamente. Foi permitida dexametasona intravenosa como parte do esquema terapêutico antiemético para doentes pediátricos em ambos os grupos etários, de acordo com o critério clínico. Foi necessária redução da dose (50 %) de dexametasona para doentes pediátricos a receber aprepitant. Não foi necessária redução da dose para doentes pediátricos a receber o esquema terapêutico de controlo. Dos doentes pediátricos, 29 % dos doentes no esquema terapêutico do aprepitant e 28 % no esquema terapêutico de controlo utilizaram dexametasona como parte do esquema no Ciclo 1.

A atividade antiemética de EMEND foi avaliada durante um período de 5 dias (120 horas) após o início da quimioterapia no Dia 1. O parâmetro de avaliação final primário foi a resposta completa na fase tardia (25 a 120 horas após início da quimioterapia) no Ciclo 1. Um resumo dos resultados essenciais é apresentado na Tabela 4.

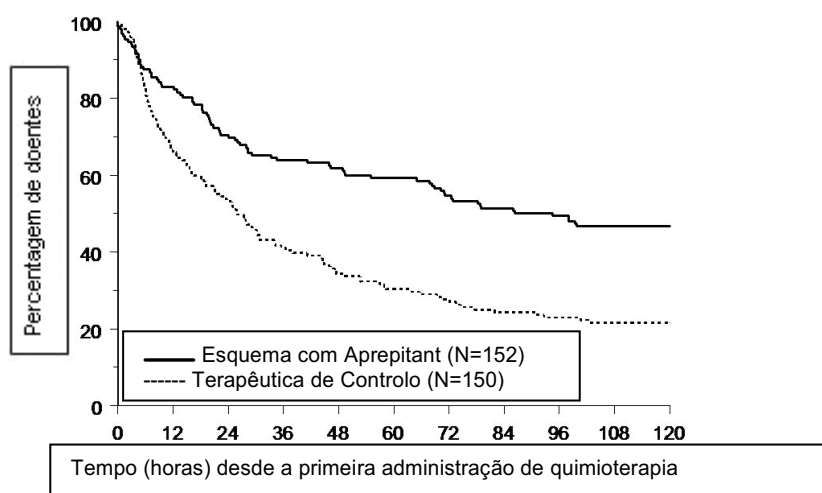
Tabela 4
Número (%) de doentes pediátricos com resposta completa e sem emese, por grupo e fase de tratamento – Ciclo 1 (População Intenção de Tratar)

	Regime terapêutico do Aprepitant n/m (%)	Regime terapêutico de Controlo n/m (%)
PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO FINAL PRIMÁRIO		
Resposta Completa* – Fase Tardia	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
OUTROS PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO FINAL PRÉ-ESPECIFICADOS		
Resposta Completa* – Fase Aguda	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Resposta Completa* – Fase Global	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Sem vômito § – Fase Global	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
* Resposta Completa = Sem vômito, esforço de vômito ou vômito seco e sem utilização de terapêutica de recurso. [†] p < 0,01 em comparação com o regime de controlo. [‡] p < 0.05 em comparação com o regime de controlo. §Sem emese = Sem emese ou esforço de vômito ou vômito seco. n/m = Número de doentes com resposta desejada/número de doentes incluídos no ponto do tempo. Fase aguda: 0 a 24 horas após o início da quimioterapia. Fase tardia: 25 a 120 horas após o início da quimioterapia. Fase global: 0 a 120 horas após o início da quimioterapia.		

O tempo estimado para o início da emese após início do tratamento com quimioterapia foi superior com o esquema do aprepitant (tempo mediano estimado para início de emese foi 94,5 horas) em comparação com o grupo do esquema controlo (tempo mediano estimado para início de emese foi 26,0 horas) conforme representado nas curvas de Kaplan-Meier na Figura 2.

Figura 2

Tempo para início do primeiro episódio de emese a partir do início da administração da quimioterapia em - doentes pediátricos na fase global-Ciclo 1 (População Intenção de Tratar)



Uma análise da eficácia em subpopulações no Ciclo 1 demonstrou que, independentemente da faixa etária, género, utilização de dexametasona para profilaxia antiemética e emetogenicidade da quimioterapia, o regime terapêutico do aprepitant resultou em melhor controlo que o regime de controlo relativamente aos parâmetros de avaliação final de resposta completa.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O aprepitant tem uma farmacocinética não linear. A depuração e a biodisponibilidade absoluta diminuem com o aumento da dose.

Absorção

A biodisponibilidade oral média absoluta do aprepitant é de 67 % para a cápsula de 80 mg, e de 59 % para a cápsula de 125 mg. A média do pico de concentração plasmática (C_{max}) do aprepitant ocorreu aproximadamente às 4 horas (t_{max}). A administração oral da cápsula com um pequeno-almoço padrão de aproximadamente 800 Kcal resultou num aumento da AUC do aprepitant até 40 %. Este aumento não é considerado clinicamente relevante.

A farmacocinética do aprepitant é não linear ao longo do intervalo de doses clínicas. Em adultos jovens saudáveis, o aumento da $AUC_{0-\infty}$ foi 26 % superior a um aumento proporcional à dose, entre doses únicas de 80 mg e de 125 mg administradas após uma refeição.

Após a administração oral de uma dose única de 125 mg de EMEND no Dia 1 e de 80 mg uma vez por dia nos Dias 2 e 3, a AUC_{0-24h} (média±DP) foi, respetivamente, de $19,6\pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ e de $21,2\pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ nos Dias 1 e 3. A C_{max} foi, respetivamente, de $1,6\pm 0,36 \mu\text{g/ml}$ e de $1,4\pm 0,22 \mu\text{g/ml}$ nos Dias 1 e 3.

Distribuição

O aprepitant tem uma ligação elevada às proteínas, numa média de 97 %. A média geométrica do volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio ($V_{d_{ss}}$) é de aproximadamente 66 l no ser humano.

Biotransformação

O aprepitant sofre uma extensa metabolização. Em adultos jovens saudáveis, o aprepitant representa aproximadamente 19 % da radioatividade do plasma durante 72 horas após a administração intravenosa de uma dose única de 100 mg de fosaprepitant- ^{14}C , um pró-fármaco do aprepitant, indicando uma presença substancial de metabolitos no plasma. Foram identificados doze metabolitos do aprepitant no plasma humano. O metabolismo do aprepitant ocorre principalmente por oxidação no anel morfolino e nas suas cadeias laterais, e os metabolitos resultantes apresentavam uma fraca

atividade. Os estudos *in vitro* usando microsomas de fígado humano indicam que o aprepitant é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 e provavelmente, com uma menor contribuição, pelo CYP1A2 e pelo CYP2C19.

Eliminação

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

A depuração plasmática do aprepitant é dependente da dose, diminuindo com o aumento da dose e oscilou entre aproximadamente 60 a 72 ml/min no intervalo de doses terapêuticas. A semivida terminal variou aproximadamente entre 9 a 13 horas.

Farmacocinética nas populações especiais

Sexo: Após a administração oral de uma dose única de 125 mg de aprepitant, a C_{\max} do aprepitant é 16 % superior nas mulheres, em comparação com os homens. A semivida do aprepitant é 25 % inferior nas mulheres, em comparação com os homens, e o seu t_{\max} ocorre aproximadamente na mesma altura. Estas diferenças não são consideradas clinicamente significativas. Não é necessário qualquer ajuste posológico de EMEND com base no sexo dos doentes.

Compromisso hepático: A afeção hepática ligeira (classe A de Child-Pugh) não afeta a farmacocinética do aprepitant de forma clinicamente relevante. Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes com compromisso hepático ligeiro. A partir dos dados disponíveis não é possível retirar conclusões sobre a influência do compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh) na farmacocinética do aprepitant. Não existem dados clínicos ou sobre farmacocinética em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

Compromisso renal: Administrou-se uma dose única de 240 mg de aprepitant a doentes com compromisso renal grave ($\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$) e a doentes com doença renal terminal (ESRD) a necessitarem de hemodiálise.

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

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

População pediátrica: Como parte de um regime de 3 dias, a dose com cápsulas de aprepitant (125/80/80 mg) em doentes adolescentes (com idades dos 12 aos 17 anos) resultou numa $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ superior a $17 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ no Dia 1 com concentrações (C_{\min}) no fim dos Dias 2 e 3 acima de $0,4 \mu\text{g/ml}$ na maioria dos doentes. O pico mediano de concentração plasmática (C_{\max}) foi aproximadamente $1,3 \mu\text{g/ml}$ no Dia 1, e ocorreu aproximadamente às 4 horas. Como parte do regime de 3 dias, a administração de aprepitant pó para suspensão oral (3/2/2 mg/kg) em doentes com 6 meses a menos de 12 anos de idade atingiu uma $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ superior a $17 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ no Dia 1, com concentrações (C_{\min}) no fim dos Dias 2 e 3 acima de $0,1 \mu\text{g/ml}$ na maioria dos doentes. O pico mediano de concentração plasmática (C_{\max}) foi aproximadamente $1,2 \mu\text{g/ml}$ no Dia 1, e ocorreu entre 5 e 7 horas.

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

Relação entre concentração e efeito

Através do uso de um localizador de elevada especificidade para o recetor NK₁, os estudos de tomografia por emissão de positrões (PET) em homens jovens saudáveis demonstraram que o aprepitant penetra no cérebro e ocupa os recetores NK₁ de modo dependente da dose e da concentração plasmática. Prevê-se que as concentrações plasmáticas de aprepitant atingidas com o esquema terapêutico de 3 dias de EMEND em adultos causem uma ocupação dos recetores NK₁ cerebrais superior a 95 %.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento. Contudo, deve ser realçado que a exposição sistémica nos roedores foi semelhante ou mesmo inferior à exposição terapêutica no ser humano com a dose de 125 mg/80 mg. Em particular, apesar de não se terem observado efeitos adversos nos estudos de reprodução em níveis de exposição humana, as exposições animais não são suficientes para se proceder a uma adequada avaliação do risco no ser humano.

Num estudo de toxicidade juvenil em ratos, tratados do dia 10 ao dia 63 pós-natal, o aprepitant resultou numa abertura vaginal precoce em fêmeas a partir dos 250 mg/kg b.i.d. e numa separação retardada do prepúcio em machos a partir dos 10 mg/kg b.i.d. Não houve margens para exposição clinicamente relevante. Não houve efeitos relacionados com o tratamento no acasalamento, fertilidade, ou sobrevivência embrionária/fetal e não houve alterações patológicas nos órgãos reprodutores. Num estudo de toxicidade juvenil em cães tratados do dia 14 ao dia 42 pós-natal, foi observada uma diminuição do peso dos testículos e do tamanho das células de Leydig em machos de 6 mg/kg/dia e um aumento do peso uterino, hipertrofia do útero e da cérvix e edema dos tecidos vaginais em fêmeas, a partir dos 4 mg/kg/dia. Não houve margens para exposição clinicamente relevante do aprepitant. É considerado pouco provável estes achados serem clinicamente relevantes para tratamento de curta duração de acordo com o esquema posológico recomendado .

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Hidroxipropilcelulose (E 463)
Laurilsulfato de sódio
Sacarose
Lactose (anidra)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Estearil fumarato de sódio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Saqueta fechada: 2 anos

Após reconstituição: A suspensão oral pode ser mantida à temperatura ambiente (temperatura inferior a 30°C) durante 3 horas. Pode também ser armazenada no frigorífico (entre 2° a 8°C) durante 72 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Para condições de conservação após reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas de PET/alumínio/LLDPE.

Embalagem de dose única

Cada embalagem contém uma saqueta com pó para suspensão oral, um dispensador oral de 1 ml e um de 5 ml (polipropileno com um anel de silicone), uma tampa e um copo de mistura (polipropileno).

6.6 Precauções especiais de eliminação

O conteúdo de cada saqueta de dose única deve ser suspenso em 4,6 ml de água, ficando uma concentração final de 25 mg por ml.

- Para informação mais detalhada sobre a preparação e administração da suspensão, ver o folheto informativo e as instruções de preparação da suspensão oral para os profissionais de saúde.
- Utilizar o dispensador oral de 5 ml para medir 4,6 ml de água, que deve ser adicionada ao copo de mistura.
- Despejar todo o conteúdo da saqueta nos 4,6 ml de água e misturar.
- Após mistura, medir o volume (dose) recomendado da suspensão com o dispensador oral. Escolher o dispensador oral com base na dose. Utilizar o dispensador oral de 1 ml se a dose for 1 ml ou menos e utilizar o dispensador oral de 5 ml se a dose for superior a 1 ml. Administrar a dose por via oral. Se a dose não for administrada imediatamente após medição, o dispensador oral cheio pode ser guardado no frigorífico (entre 2°C e 8°C), antes de utilizar, até 72 horas.
- A suspensão oral pode ser mantida à temperatura ambiente (temperatura inferior a 30°C), antes da administração, até 3 horas.
- Rejeitar qualquer remanescente de suspensão e material residual.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

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

EU/1/03/262/011

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

Data da primeira autorização: 11 novembro 2003

Data da última renovação: 22 setembro 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B V
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

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

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO – EMBALAGEM PADRÃO (CARTONAGEM)

1. NOME DO MEDICAMENTO

EMEND 80 mg cápsulas
aprepitant

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

Cada cápsula contém 80 mg de aprepitant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 cápsula
Embalagem para 2 dias de tratamento contendo: 2 cápsulas de 80 mg
5 x 1 cápsula

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

EMEND 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
(INCLUI 2 CÁPSULAS DE 80 MG)**

ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO – TRÍPTICO – embalagem para 2 dias de tratamento

1. NOME DO MEDICAMENTO

EMEND 80 mg cápsulas
aprepitant

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

Cada cápsula contém 80 mg de aprepitant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem para 2 dias de tratamento contendo:
2 cápsulas de 80 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Leia o Folheto Informativo antes de utilizar.

Consulte o Folheto Informativo anexo para obter informações adicionais sobre a utilização de EMEND.

QUANDO e COMO tomar EMEND

O seu médico prescreveu EMEND, um antiemético, para ajudar a prevenir as náuseas e vômito associados à quimioterapia.

COMO:

EMEND 80 mg cápsulas são tomadas só uma vez por dia durante 2 dias consecutivos.
As cápsulas de EMEND podem ser tomadas com ou sem alimentos.

Não retire todas as cápsulas de uma só vez.

Para retirar, pressione as cápsulas por este lado.

Início do Tratamento

QUANDO:

Tome uma cápsula de EMEND 80 mg em cada manhã. Comece no dia seguinte à quimioterapia.

Dia 1

Dia 2

Cápsula de EMEND 80 mg

Uma vez que poderão ocorrer náuseas e vômito nos dias seguintes à quimioterapia, é importante que tome EMEND durante 2 dias consecutivos, tal como prescrito pelo seu médico.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/03/262/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

TEXTO DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

EMEND 80 mg cápsulas
aprepitant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO – EMBALAGEM PADRÃO (CARTONAGEM)

1. NOME DO MEDICAMENTO

EMEND 125 mg cápsulas
aprepitant

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

Cada cápsula contém 125 mg de aprepitant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 cápsula
5 x 1 cápsula

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

EMEND 125 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

TEXTO DO BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

EMEND 125 mg cápsulas
aprepitant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO – EMBALAGEM EM TRÍPTICO
(CARTONAGEM) – embalagem para 3 dias de tratamento****1. NOME DO MEDICAMENTO**

EMEND 125 mg cápsula
EMEND 80 mg cápsulas
aprepitant

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

Cada cápsula de 125 mg contém 125 mg de aprepitant.
Cada cápsula de 80 mg contém 80 mg de aprepitant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem para 3 dias de tratamento contendo:
1 cápsula de 125 mg e
2 cápsulas de 80 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/03/262/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

--

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

EMEND 125 mg / 80 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO
(INCLUI 1 CÁPSULA DE 125 MG E 2 CÁPSULAS DE 80 MG)**

EMBALAGEM PRIMÁRIA – TRÍPTICO – embalagem para 3 dias de tratamento

1. NOME DO MEDICAMENTO

EMEND 125 mg cápsula
EMEND 80 mg cápsulas
aprepitant

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

Cada cápsula de 125 mg contém 125 mg de aprepitant.
Cada cápsula de 80 mg contém 80 mg de aprepitant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem para 3 dias de tratamento contendo:
1 cápsula de 125 mg e
2 cápsulas de 80 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.

Leia o Folheto Informativo antes de utilizar.

Consulte o Folheto Informativo anexo para obter informações adicionais sobre a utilização de EMEND.

QUANDO e COMO tomar EMEND

O seu médico prescreveu EMEND, um antiemético, para ajudar a prevenir as náuseas e vômito associados à quimioterapia.

COMO:

EMEND é tomado só uma vez por dia durante 3 dias consecutivos.
As cápsulas de EMEND podem ser tomadas com ou sem alimentos.

Não retire todas as cápsulas de uma só vez.

Para retirar, pressione as cápsulas por este lado.

Início do Tratamento

QUANDO:

Tome uma cápsula de EMEND 125 mg por via oral 1 hora ANTES de iniciar o seu tratamento de quimioterapia.

Dia 1

Cápsula de EMEND 125 mg

QUANDO:

Tome uma cápsula de EMEND 80 mg em cada manhã dos dois dias seguintes.

Dia 2

Dia 3

Cápsula de EMEND 80 mg

Uma vez que poderão ocorrer náuseas e vômito nos dias seguintes à quimioterapia, é importante que tome EMEND durante 3 dias consecutivos, tal como prescrito pelo seu médico.

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

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

--

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/03/262/006

13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR EMEND 125 mg pó para suspensão oral****1. NOME DO MEDICAMENTO**

EMEND 125 mg pó para suspensão oral
aprepitant
Para crianças dos 6 meses a idade inferior a 12 anos

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

Cada saqueta contém 125 mg de aprepitant. Após reconstituição, 1 ml de suspensão oral contém 25 mg de aprepitant.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém sacarose e lactose. Ver o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão oral.

Uma saqueta, dois dispensadores orais, uma tampa e um copo de mistura.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem original para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/03/262/011

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

EMEND 125 mg pó para suspensão oral

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Saqueta para o EMEND 125 mg pó para suspensão oral

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

EMEND 125 mg pó para suspensão oral
aprepitant
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

EMEND 125 mg cápsulas
EMEND 80 mg cápsulas
aprepitant

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si. Se é pai/mãe de uma criança a tomar EMEND, leia esta informação com cuidado.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para a criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver ou se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é EMEND e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ou dar EMEND
3. Como tomar EMEND
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar EMEND
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é EMEND e para que é utilizado

EMEND contém a substância ativa aprepitant e pertence a um grupo de medicamentos denominado “antagonistas do recetor da neuroquinina 1 (NK₁)”. O cérebro tem uma zona específica que controla as náuseas e os vômito. EMEND atua bloqueando os sinais para essa zona, reduzindo deste modo náuseas e vômito. EMEND cápsulas é utilizado, em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade, **em associação com outros medicamentos** para prevenir as náuseas e o vômito causados pelos tratamentos de quimioterapia (tratamento do cancro) que são indutores fortes e moderados de náuseas e vômito (como a cisplatina, ciclofosfamida, doxorrubicina ou epirubicina).

2. O que precisa de saber antes de tomar ou dar EMEND

Não tome EMEND

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

Advertências e precauções

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar EMEND ou dar este medicamento à criança.

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

Crianças e adolescentes

Não dê EMEND 80 mg e 125 mg cápsulas a crianças com menos de 12 anos de idade, porque as cápsulas de 80 mg e 125 mg não foram estudadas nesta população.

Outros medicamentos e EMEND

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

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

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

Informe o médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

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

Para informação sobre controlo da natalidade, ver "Outros medicamentos e EMEND".

Desconhece-se se o EMEND é excretado no leite humano; por isso, não se recomenda a amamentação durante o tratamento com este medicamento. É importante que diga ao médico se está ou se a adolescente está a amamentar ou se está a planear amamentar antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Deve ter-se em consideração que algumas pessoas sentem tonturas e sonolência após tomar EMEND. Evite a condução de veículos ou bicicletas e a utilização de máquinas ou ferramentas após tomar este

medicamento se sentir ou se a criança sentir tonturas ou sonolência (Ver Efeitos secundários possíveis).

EMEND contém sacarose.

EMEND cápsulas contém sacarose. Se lhe foi diagnosticada ou se foi diagnosticada à criança uma intolerância a alguns açúcares, contacte o médico antes de tomar este medicamento.

EMEND contém sódio

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

3. Como tomar EMEND

Tome este medicamento ou administre-o à criança exatamente como indicado pelo médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas. Tome sempre EMEND com outros medicamentos, para prevenir náuseas e vômito. Após o tratamento com EMEND, o médico vai pedir-lhe ou à criança que continue a tomar outros medicamentos para prevenir náuseas e vômito, incluindo um corticosteroide (como a dexametasona) e um antagonista da 5HT-3 (como o ondansetrom). Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

A dose recomendada de EMEND por via oral é:

Dia 1:

- uma cápsula de 125 mg 1 hora antes de iniciar a sessão de quimioterapia

e

Dias 2 e 3:

- uma cápsula de 80 mg cada dia
- Se não for dada quimioterapia, tome EMEND de manhã.
- Se for dada quimioterapia, tome EMEND 1 hora antes de começar a sua sessão de quimioterapia.

EMEND pode ser tomado com ou sem alimentos.

Engolir a cápsula inteira com algum líquido.

Se tomar mais EMEND do que deveria

Não tome mais cápsulas do que as recomendadas pelo médico. Se tiver ou se a criança tiver tomado cápsulas a mais, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar EMEND

Se se esqueceu de tomar ou dar uma dose, aconselhe-se com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

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

Pare de tomar EMEND e consulte imediatamente um médico se sentir ou se a criança sentir algum dos seguintes efeitos secundários, que podem ser graves e para os quais pode ou a criança pode precisar de tratamento médico urgente:

- urticária, erupção cutânea (na pele), comichão, dificuldade a respirar ou engolir (frequência desconhecida, não é possível determinar a partir da informação disponível); estes são sinais de reação alérgica.

Outros efeitos secundários que foram comunicados encontram-se listados em baixo.

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

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

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

- tonturas, insónia,
- acne, erupção cutânea,
- ansiedade,
- arrotos, náuseas, vômito, azia, dor no estômago, boca seca, libertação de gases intestinais,
- aumento da frequência do ato de urinar com dor ou ardor,
- fraqueza, sensação geral de mal-estar,
- rubor na face, vermelhidão da face ou pele,
- pulsação rápida ou irregular,
- febre com risco aumentado de infeção, diminuição dos glóbulos vermelhos.

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

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar EMEND

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Apenas retire a cápsula do blister na altura de a tomar.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de EMEND

- A substância ativa é o aprepitant. Cada cápsula de 125 mg contém 125 mg de aprepitant. Cada cápsula de 80 mg contém 80 mg de aprepitant.
- Os outros componentes são sacarose, celulose microcristalina (E 460), hidroxipropilcelulose (E 463), laurilsulfato de sódio, gelatina, dióxido de titânio (E 171), goma laca, hidróxido de potássio e óxido de ferro negro (E 172); a cápsula de 125 mg contém também óxido de ferro vermelho (E 172) e óxido de ferro amarelo (E 172).

Qual o aspeto de EMEND e conteúdo da embalagem

A cápsula de 125 mg é opaca, corpo de cor branca e cabeça cor-de-rosa, e com “462” e “125 mg” impressos radialmente no corpo com pigmento de cor preta.

A cápsula de 80 mg é opaca, com corpo e cabeça de cor branca, e com “461” e “80 mg” impressos radialmente no corpo com pigmento de cor preta.

EMEND 125 mg e 80 mg cápsulas estão disponíveis nas seguintes embalagens:

- Blister de alumínio contendo uma cápsula de 80 mg
- Embalagem para 2 dias de tratamento contendo duas cápsulas de 80 mg
- Cinco blisters de alumínio cada um contendo uma cápsula de 80 mg
- Blister de alumínio contendo uma cápsula de 125 mg
- Cinco blisters de alumínio cada um contendo uma cápsula de 125 mg
- Embalagem para 3 dias de tratamento contendo uma cápsula de 125 mg e duas cápsulas de 80 mg

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

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

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

EMEND 125 mg pó para suspensão oral aprepitant

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante. Este folheto foi feito para o pai/mãe ou responsável que irá dar este medicamento à criança. Leia esta informação cuidadosamente.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para a criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se a criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é EMEND e para que é utilizado

EMEND contém a substância ativa aprepitant e pertence a um grupo de medicamentos denominado “antagonistas do recetor da neuroquinina 1 (NK₁)”. O cérebro tem uma zona específica que controla as náuseas e o vómito. EMEND atua bloqueando os sinais para essa zona, reduzindo deste modo náuseas e vómito. O pó para a suspensão oral é utilizado em crianças dos 6 meses a menores de 12 anos de idade, **em associação com outros medicamentos**, para prevenir as náuseas e o vómito causados pelos tratamentos de quimioterapia (tratamento do cancro) que são indutores fortes e moderados de náuseas e vómito (como a cisplatina, ciclofosfamida, doxorubicina ou epirrubicina).

2. O que precisa de saber antes de dar EMEND

Não dê EMEND

- se a criança tem alergia ao aprepitant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se a criança está a utilizar medicamentos contendo pimozida (usada para tratar doenças psiquiátricas).
- se a criança está a utilizar terfenadina ou astemizol (usados para tratar a febre dos fenos e outras doenças alérgicas).
- se a criança está a utilizar cisaprida (usada para tratar problemas digestivos).

Não dê este medicamento se alguma das situações anteriores se aplicar à criança e informe o médico da criança se ela está a tomar estes medicamentos, pois esse tratamento deverá ser alterado antes de começar a tomar este medicamento. Se tem dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de dar este medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de dar este medicamento à criança.

Problemas de fígado

Se a criança tiver problemas do fígado, fale com o médico antes de ser iniciado o tratamento com EMEND, uma vez que o fígado é importante na transformação do medicamento no corpo. O médico poderá ter de monitorizar o estado do fígado da criança durante o tratamento.

Crianças e adolescentes

Não dê EMEND pó para suspensão oral a crianças com menos de 6 meses de idade ou com menos de 6 kg de peso, ou em adolescentes entre 12 e 18 anos, porque o pó para suspensão oral não foi estudado nesta população.

Outros medicamentos e EMEND

Informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro se a criança estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque EMEND pode afetar a forma como outros medicamentos funcionam, durante e após o tratamento com EMEND. Além disso, outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

Não dê EMEND e informe o médico ou farmacêutico se a criança estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos (ver também “Não dê EMEND”), pois o tratamento tem de ser alterado antes de iniciar EMEND:

- pimizida - para doenças psiquiátricas,
- terfenadina e astemizol – para a febre dos fenos e outras doenças alérgicas,
- cisaprida - para problemas digestivos.

Não dê este medicamento e informe o médico ou farmacêutico se alguma das situações anteriores se aplicar à criança.

Informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro se a criança estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que afetam o sistema imunitário – tais como ciclosporina, tacrolímus, sirolímus, everolímus,
- alfentanilo, fentanilo – para tratar a dor,
- quinidina – para tratar irregularidades no ritmo cardíaco,
- medicamentos para o tratamento de cancro – tais como irinotecano, etoposido, vinorelbina, ifosfamida,
- medicamentos contendo alcaloides derivados da cravagem do centeio – tais como ergotamina e diergotamina – para tratar as enxaquecas,
- medicamentos que diluem o sangue – tais como varfarina, acenocumarol. Podem ser necessárias análises ao sangue à criança durante o tratamento com EMEND,
- antibióticos para tratar infeções – tais como rifampicina, claritromicina, telitromicina,
- fenitoína – para o tratamento de convulsões,
- carbamazepina – para tratamento da depressão e da epilepsia,
- midazolam, triazolam, fenobarbital – para acalmar ou ajudar a dormir,
- hipericão – preparações de plantas medicinais para o tratamento da depressão,
- inibidores da protease – para tratamento da infeção pelo VIH,
- cetoconazol exceto champô (utilizado para tratar a síndrome de Cushing – quando o organismo produz um excesso de cortisol),
- antifúngicos – tais como itraconazol, voriconazol, posaconazol,
- nefazodona para tratar a depressão,
- corticosteroides – tais como a dexametasona e a metilprednisolona,
- medicamentos para a ansiedade tais como o alprazolam,
- tolbutamida – para tratar a diabetes,
- os medicamentos contraceptivos que podem incluir pílulas de controlo da natalidade, sistemas transdérmicos, implantes e certos dispositivos intrauterinos [DIUs] que libertam substâncias hormonais. Podem não atuar de forma adequada quando tomados em conjunto com este medicamento. Poderá ser necessário usar outro método de contraceção ou um método de contraceção não hormonal adicional durante o tratamento com este medicamento, e durante 2 meses após finalizar a sua utilização.

Se alguma das situações acima se aplicar à criança (ou se tiver dúvidas) fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de dar este medicamento.

Gravidez e Aleitamento

Este medicamento não deve ser usado durante a gravidez e a amamentação a menos que seja manifestamente necessário.

Para informação sobre gravidez, amamentação e contraceção consulte o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Deve ter-se em consideração que algumas pessoas sentem tonturas e sonolência após tomar EMEND. Se a criança sentir tonturas ou sonolência não deve andar de bicicleta ou utilizar qualquer ferramenta ou máquina.

EMEND contém sacarose e lactose

O pó para suspensão oral contém sacarose e lactose. Se o médico lhe disse que a criança tem uma intolerância a alguns açúcares, contacte o médico antes de dar este medicamento à criança.

EMEND contém sódio

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

3. Como dar EMEND

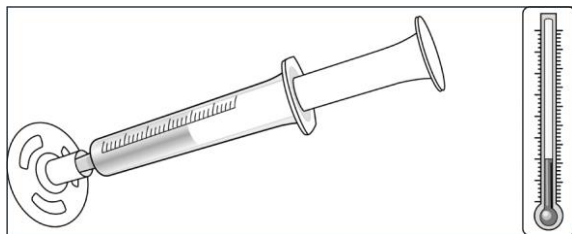
Profissionais de saúde: Ver as instruções para preparação da suspensão oral para profissionais de saúde no final deste folheto informativo. Estas instruções indicam como preparar a dose de EMEND como uma suspensão oral.

Pais e responsáveis: Dê este medicamento à criança exatamente como indicado pelo médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro da criança se tiver dúvidas.

É muito importante que este medicamento seja dado exatamente como indicado em baixo.

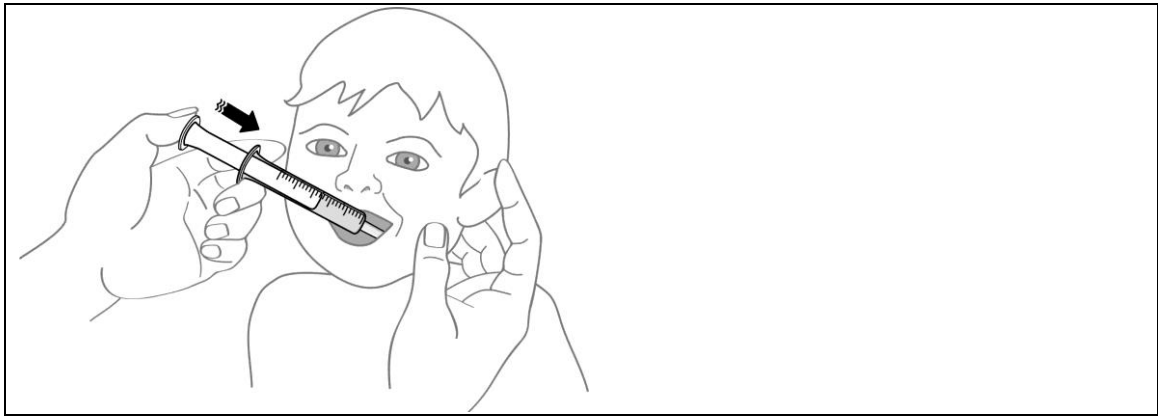
Para cada dose de EMEND, vai obter um dispensador oral pré-cheio que contém a dose prescrita à criança.

Mantenha o dispensador oral no frigorífico (entre 2° e 8°C) até dar o medicamento à criança.



Utilize este medicamento no prazo de 2 dias após o ter obtido do profissional de saúde.

O medicamento pode ser mantido à temperatura ambiente (temperatura inferior a 30°C) até 3 horas, antes da administração.



A cor do medicamento no dispensador oral pode variar entre diferentes tons de rosa (rosa claro a rosa escuro). Esta situação é normal e o medicamento pode ser utilizado.

- Tire a tampa do dispensador oral.
- Coloque a ponta do dispensador oral na boca da criança e aponte para a sua bochecha, do lado direito ou esquerdo.
- Lentamente empurre o êmbolo todo para baixo para dar a totalidade do medicamento que está no dispensador oral.

Contacte o médico, farmacêutico ou enfermeiro se a criança não conseguir tomar a dose completa.

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

Quanto dar

- O médico irá indicar a dose certa de pó para suspensão oral com base no peso da criança.
- Não altere a dose ou pare o tratamento sem primeiro falar com o médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Quando dar

Dia 1:

- Dê este medicamento uma hora antes do início da sessão de quimioterapia.

Dia 2 e Dia 3:

- Se a criança não tiver quimioterapia – dê este medicamento de manhã.
- Se a criança tiver quimioterapia – dê este medicamento uma hora antes do início da sessão de quimioterapia.

EMEND pode ser dado com ou sem alimentos.

Dê sempre este medicamento com outros medicamentos, para prevenir náuseas e vômito. Após o tratamento com EMEND, o médico pode pedir à criança que continue a tomar outros medicamentos para prevenir as náuseas e o vômito, que pode incluir:

- um corticosteroide - como a dexametasona e
- um antagonista da 5HT₃ - como o ondansetrom

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Se der mais EMEND do que deveria

Não dê à criança mais medicamento do que o recomendado pelo médico. Se tiver dado à criança mais medicamento do que devia, contacte o médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de dar EMEND

Se se esqueceu de dar uma dose à criança, aconselhe-se com o médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

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

Efeitos secundários graves

Pare de dar EMEND e consulte imediatamente um médico se notar ou a criança notar algum dos seguintes efeitos secundários graves – a criança pode precisar de tratamento médico urgente:

- reação alérgica – os sinais podem incluir urticária, erupção cutânea (na pele), comichão, dificuldade a respirar ou engolir (não se sabe com que frequência isto acontece).

Pare de dar este medicamento e consulte imediatamente um médico se notar algum dos efeitos secundários graves acima descritos.

Outros efeitos secundários

Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se notar ou a criança notar algum dos seguintes efeitos secundários:

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- prisão de ventre ou indigestão,
- dor de cabeça,
- cansaço,
- perda de apetite,
- soluços,
- aumento dos valores das enzimas do fígado no seu sangue (demonstrado nas análises aos sangue).

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- tonturas ou sonolência,
- acne, erupção cutânea,
- ansiedade,
- arroto, náuseas, vômito, azia, dor no estômago, boca seca, libertação de gases intestinais,
- dor ou ardor ao urinar,
- fraqueza, sensação geral de mal-estar,
- rubor na face/vermelhidão da face ou pele,
- pulsação rápida ou irregular,
- febre com risco aumentado de infeção, diminuição dos glóbulos vermelhos (demonstrado nas análises aos sangue).

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- dificuldade em pensar, falta de energia, alteração do paladar,
- sensibilidade da pele ao sol, transpiração excessiva, pele oleosa, feridas na pele, erupção cutânea com comichão, síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica (reações graves raras na pele),
- euforia (sensação de felicidade extrema), desorientação,
- infeção bacteriana, infeção fúngica,
- obstipação grave (prisão de ventre), úlcera no estômago, inflamação do intestino delgado e cólon, úlceras na boca, flatulência,
- aumento da frequência do ato de urinar, aumento do volume de urina, presença de sangue ou açúcar na urina,
- desconforto no peito, inchaço, alteração na forma de andar,

- tosse, presença de muco na região posterior da garganta, irritação na garganta, espirros, garganta irritada,
- secreções e comichão nos olhos,
- zumbidos nos ouvidos,
- espasmos musculares, fraqueza muscular,
- sede excessiva,
- pulsação lenta, doença do coração ou dos vasos sanguíneos,
- diminuição dos glóbulos brancos, diminuição dos níveis de sódio no sangue, perda de peso.

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar EMEND

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

Antes da reconstituição:

De uma forma geral, o EMEND será armazenado por profissionais de saúde. Os detalhes de armazenamento que pode necessitar são os seguintes:

Não dê este medicamento à criança após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e saqueta após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Após reconstituição:

A suspensão oral pode ser mantida à temperatura ambiente (temperatura inferior a 30°C) durante 3 horas. Pode também ser armazenada no frigorífico (entre 2° a 8°C) até 72 horas.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de EMEND

- A substância ativa é o aprepitant. Cada saqueta contém 125 mg de aprepitant. Após reconstituição, 1 ml de suspensão oral contém 25 mg de aprepitant.
- Os outros componentes são hidroxipropilcelulose (E 463), laurilsulfato de sódio, sacarose e lactose (ver seção 2 em “EMEND contém sacarose e lactose”), óxido de ferro vermelho (E 172) e estearil fumarato de sódio.

Qual o aspeto de EMEND e conteúdo da embalagem

O pó para suspensão oral é de cor rosa a rosa claro, numa saqueta de dose única.

Embalagem de dose única

A apresentação de uma embalagem contém uma saqueta, um dispensador oral de 1 ml e um de 5 ml (polipropileno com anel de silicone), uma tampa e um copo de mistura (polipropileno).

Titular de Autorização e Introdução no Mercado e Fabricante

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

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

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 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 A.Φ.B.E.E.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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



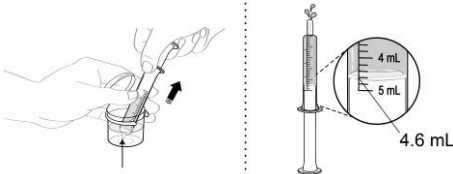
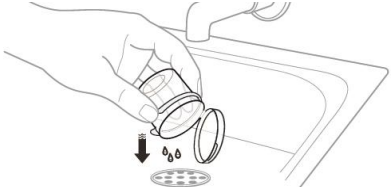

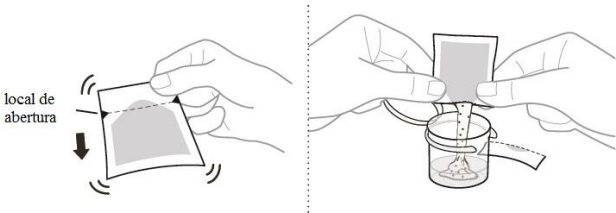
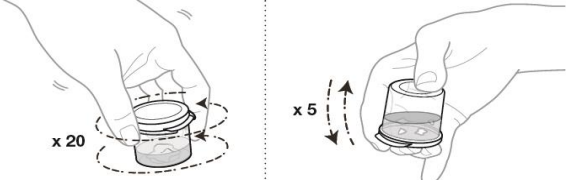
Este folheto foi revisto pela última vez em

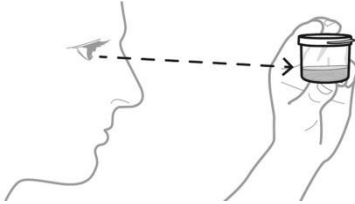

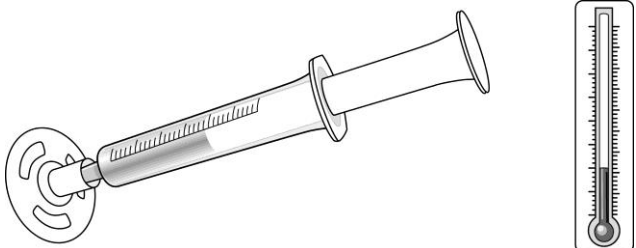
Outras fontes de informação

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

As seguintes informações destinam-se apenas a profissionais de saúde:

Instruções para profissionais de saúde sobre a preparação da suspensão oral

<p>Cada embalagem de EMEND contém uma saqueta com o pó para suspensão oral, um dispensador oral de 1 ml e um de 5 ml, uma tampa e um copo de mistura.</p>	
<p>1. Adicionar no copo de mistura água potável à temperatura ambiente..</p>	
<p>2. Encher o dispensador oral de 5 ml com 4,6 ml de água do copo misturador. Assegure-se que não existe ar no dispensador oral (se este estiver presente remova-o).</p>	
<p>3. Deitar fora toda água que tenha ficado no copo de mistura.</p>	
<p>4. Adicionar os 4,6 ml de água do dispensador oral outra vez para dentro do copo de mistura.</p>	
<p>5. Cada saqueta de EMEND para suspensão oral contém 125 mg de aprepitant para serem suspensas em 4,6 ml de água, resultando uma concentração final de 25 mg/ml. Segurar a saqueta de EMEND pó para suspensão oral na posição vertical e agitar todo o pó para o fundo antes de abrir a saqueta.</p> <p>6. Despejar todo o pó da saqueta para o copo de mistura que contém os 4,6 ml de água e fechar o copo com a tampa.</p>	
<p>7. Misturar a suspensão de EMEND rodando lentamente, pelo menos 20 vezes; inverter o copo de mistura suavemente 5 vezes. Para prevenir a formação de</p>	

<p>espuma, não agitar o copo de mistura. A mistura final tem a aparência rosa turvo a rosa límpido.</p>			
<p>8. Verificar a mistura de EMEND em relação a grumos ou formação de espuma:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se houver aglomerações de pó, repetir o Passo 7 até que não haja grumos. - Se houver formação de espuma, aguardar que a espuma desapareça antes de passar ao Passo 9. 			
<p>9. Encher o dispensador oral com a dose prescrita a partir do copo de mistura, de acordo com a tabela abaixo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escolher o dispensador oral com base na dose: <ul style="list-style-type: none"> - Usar o dispensador oral de 1 ml se a dose for 1 ml ou inferior. - Usar o dispensador oral de 5 ml se a dose for superior a 1 ml. - É frequente ficar com sobra de medicamento no copo. <p>Assegure-se que não existe ar no dispensador oral (se estiver ar presente, remova-o).</p> <p>Assegure-se que o dispensador oral contém a dose prescrita.</p>			
	Dia 1	Dia 2	Dia 3
<p>EMEND suspensão oral 25 mg/ml</p>	<p>3 mg/kg por via oral Dose máxima 125 mg</p>	<p>2 mg/kg por via oral Dose máxima 80 mg</p>	<p>2 mg/kg por via oral Dose máxima 80 mg</p>
<p>10. Colocar a tampa no dispensador oral até ouvir um estalido.</p> <p>11. Se a dose não for administrada imediatamente após a medição, armazenar o dispensador oral cheio no frigorífico, entre 2°C e 8°C, até 72 horas antes da utilização. Quando dispensar a dose ao responsável, instrua-o a armazenar o dispensador oral no frigorífico até ao momento de administrar a dose.</p>			

<p>12. A suspensão oral pode ser mantida à temperatura ambiente (temperatura inferior a 30°C) até 3 horas, antes da administração.</p>	
<p>Rejeitar qualquer remanescente de suspensão e material residual. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.</p>	