

Identificação do medicamento**Emend[®]
(aprepitanto), MSD****O que é EMEND[®]?***Ingredientes Ativos*

Cada cápsula de EMEND[®] para administração oral contém 80 mg ou 125 mg de aprepitanto.

Ingredientes Inativos

Sacarose, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose e laurilsulfato de sódio. Os excipientes da cápsula são gelatina e dióxido de titânio e a cápsula de 125 mg também contém óxido férrico vermelho e óxido férrico amarelo.

Atenção: este medicamento contém corantes que podem eventualmente causar reações alérgicas.

Apresentações e forma farmacêutica:

EMEND[®] é apresentado em caixas com 3 cápsulas, sendo uma de 125 mg e duas de 80 mg.

USO ADULTO**Informações ao Paciente****Como este medicamento funciona?**

EMEND[®] pertence a uma nova classe de medicamentos denominados antagonistas dos receptores da neurocinina 1 (NK₁) que deve ser utilizado junto com outros medicamentos para prevenir e controlar as náuseas (sensação desagradável na parte detrás da garganta e no estômago) e os vômitos causados pelo seu tratamento quimioterápico.

Por que este medicamento foi indicado?

Seu médico prescreveu EMEND[®] para prevenção de náuseas e vômitos associados ao tratamento quimioterápico do câncer.

Quando não devo usar este medicamento?

Você não deve tomar EMEND[®] se for alérgico a qualquer um de seus componentes.

Quem não deve tomar EMEND[®]?**Uso na gravidez e amamentação**

Informe o médico se:

- estiver grávida ou planeje engravidar.
- estiver amamentando ou planeje amamentar.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O que devo informar a meu médico antes de tomar EMEND®?

Informe ao seu médico se qualquer uma das condições abaixo se aplica à você:

- Qualquer problema médico atual ou passado
- Qualquer tipo de alergia
- Todos os medicamentos que você estiver tomando ou pretendendo tomar, mesmo os fitoterápicos e aqueles que podem ser comprados sem receita médica.

Uso Pediátrico

EMEND® não foi adequadamente estudado em crianças. Portanto, EMEND® não deve ser administrado a pacientes pediátricos.

Uso em Idosos

EMEND® age igualmente bem e é igualmente bem tolerado por pacientes adultos idosos e mais jovens. Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

Posso tomar EMEND® com outros medicamentos?

Você não deve tomar EMEND® junto com pimozida, terfenadina, astemizol, ou cisaprida. Se você tomar EMEND® com estes medicamentos, pode apresentar **problemas sérios ou potencialmente fatais**.

Se você estiver tomando alguns dos medicamentos a seguir, seu médico poderá querer verificar que os medicamentos estão agindo corretamente:

- agentes ansiolíticos (como alprazolam).
- pílulas anticoncepcionais (que podem não apresentar um efeito tão bom).
- varfarina (medicamento para deixar o sangue mais fluido).
- cetoconazol (antifúngico).
- rifampina (antibiótico).
- paroxetina (medicamento para tratar um determinado tipo de depressão).
- diltiazem (medicamento utilizado para tratamento de pressão alta).
- tolbutamida (medicamento utilizado para tratamento de diabetes).
- fenitoína (medicamento utilizado para tratamento de convulsões).

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Posso dirigir ou operar máquinas enquanto estiver tomando EMEND®?

Não há informações sugestivas de que EMEND® afete sua capacidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, as respostas ao medicamento podem variar de indivíduo para indivíduo.

EMEND® não é recomendado a pacientes pediátricos.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Como devo usar este medicamento?

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento, que deve se apresentar das seguintes formas:

- 80 mg: branco, cápsula dura opaca de gelatina, com "461" e " 80 mg" impressos com tinta preta.
- 125 mg: opaco, cápsula dura de gelatina, com corpo branco e a tampa pink com "462" e " 125 mg" impressos com tinta preta.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Você deve tomar EMEND[®] exatamente conforme indicado por seu médico. A dose recomendada de EMEND[®] é de uma cápsula de 125 mg por via oral 1 hora antes de iniciar o tratamento quimioterápico e uma cápsula de 80 mg pela manhã por 2 dias após o tratamento quimioterápico.

EMEND[®] pode ser ingerido com ou sem alimentos.

O que fazer se eu esquecer de tomar uma dose?

Você deve tomar EMEND[®] conforme a receita médica. No entanto, se você esquecer de tomar uma dose, entre em contato com seu médico para instruções adicionais.

Quais efeitos adversos EMEND[®] pode causar?

Qualquer medicamento pode apresentar efeitos inesperados ou indesejáveis, denominados efeitos adversos. Assim como todos os medicamentos de prescrição médica, EMEND[®] pode causar efeitos adversos. Nos estudos, os efeitos adversos em geral foram leves ou moderados e não causaram abandono do tratamento pelos pacientes.

Os efeitos adversos mais comuns incluíram soluços, fadiga, constipação, dor de cabeça, e perda de apetite.

Outros efeitos adversos também podem ocorrer raramente, e assim como todos os medicamentos de prescrição médica, alguns efeitos adversos podem ser sérios. Pergunte a seu médico por mais informações. Ele possui uma lista mais completa dos efeitos adversos. Informe ao seu médico imediatamente se apresentar estes ou quaisquer outros sintoma incomuns.

O que mais posso fazer para ajudar a controlar minhas náuseas e vômitos?

Embora uma boa alimentação seja importante para qualquer pessoa, ela é particularmente importante para pessoas submetidas a tratamento quimioterápico. Refeições pequenas e frequentes ou tomar um lanche antes de receber o tratamento quimioterápico também podem ajudar a tolerar o tratamento melhor. Converse com seu médico para mais informações.

ATENÇÃO: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso informe seu médico.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Se você tomar mais do que a dose prescrita, entre em contato imediatamente com seu médico.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Ao adquirir este medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na parte externa da embalagem. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido; além de não obter o efeito desejado, pode prejudicar a sua saúde.

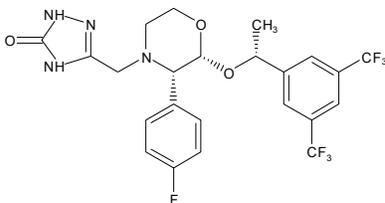
INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

O aprepitanto é um antagonista do receptor da substância P neurocinina 1 (NK₁), de estrutura totalmente inédita, quimicamente descrito como 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-diidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

Sua fórmula molecular empírica é C₂₃H₂₁F₇N₄O₃, cuja fórmula estrutural é a seguinte:



O aprepitanto é um sólido cristalino branco a quase branco com peso molecular de 534,43. É praticamente insolúvel em água, muito pouco solúvel em etanol e acetato de isopropila e pouco solúvel em acetonitrila.

O aprepitanto possui um mecanismo de ação exclusivo: trata-se de um antagonista seletivo com alta afinidade pelos receptores da substância P neurocinina 1 (NK₁). Ensaios de contra-seleção mostraram que o aprepitanto foi, no mínimo, 3.000 vezes mais seletivo pelo receptor da NK₁ do que por outros sítios receptores enzimáticos, transportadores, de canal de íon, incluindo os receptores de dopamina e serotonina que são os alvos das terapias para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) existentes.

Demonstrou-se em estudos pré-clínicos que os antagonistas do receptor da NK₁ inibem os vômitos induzidos por agentes quimioterápicos citotóxicos, tais como a cisplatina, por ação central. Os exames PET (sigla em inglês para Tomografia por Emissão de Pósitron) realizados nos estudos pré-clínicos e clínicos com o aprepitanto demonstraram que esse fármaco penetra o cérebro e ocupa os receptores de NK₁ cerebrais. Os estudos pré-clínicos demonstram que o aprepitanto apresenta atividade central de longa duração, inibe as fases aguda e tardia dos vômitos induzidos por cisplatina e aumenta a atividade antiemética do ondansetron (um antagonista do receptor 5-HT₃) e da dexametasona (um corticosteróide) contra vômitos induzidos pela cisplatina.

Absorção

A biodisponibilidade oral absoluta média do aprepitanto é de aproximadamente 60% a 65% e a concentração plasmática máxima (C_{máx}) média do aprepitanto foi alcançada aproximadamente 4 horas (T_{máx}) após a administração. A administração oral da cápsula do aprepitanto com um café da manhã padrão não exerceu efeito clinicamente significativo sobre a biodisponibilidade do medicamento.

A farmacocinética do aprepitanto não é linear no intervalo de dose clínica. Em adultos jovens saudáveis, o aumento da AUC_{0-∞} foi 26% maior do que o proporcional à dose entre as doses únicas de 80 mg e 125 mg administradas após a alimentação.

Após a administração oral de uma dose única de 125 mg de EMEND® no 1º dia e 80 mg 1x/dia no 2º e no 3º dia, a AUC_{0-24h} foi de cerca de 19,5 mcg·h/mL e 20,1 mcg·h/mL no 1º e no 3º dia, respectivamente. Os valores de C_{máx} de 1,5 mcg/mL e 1,4 mcg/mL foram atingidos aproximadamente 4 horas (T_{máx}) após a administração no 1º e no 3º dia, respectivamente.

Distribuição

A taxa de ligação a proteínas plasmáticas do aprepitanto é maior que 95%. A média geométrica do volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio (Vd_{SS}) é de aproximadamente 66 litros em humanos.

O aprepitanto atravessa a placenta em ratos e a barreira hematoencefálica em ratos e furões. As PETs em humanos indicam que o aprepitanto atravessa a barreira hematoencefálica (veja **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Mecanismo de Ação**).

Metabolismo

O aprepitanto é amplamente metabolizado. Em adultos jovens saudáveis, o aprepitanto é responsável por aproximadamente 24% da radioatividade no plasma 72 horas após a administração oral de uma dose única de 300 mg de [¹⁴C]-aprepitanto, o que indica a presença considerável de metabólitos no plasma. Foram identificados no plasma humano 7 metabólitos do aprepitanto, os quais apresentam atividade apenas fraca. O metabolismo do aprepitanto ocorre em grande parte por meio da oxidação do anel morfolina e suas cadeias laterais. Os estudos *in vitro* com microssomos hepáticos humanos indicam que o aprepitanto é metabolizado primariamente pela CYP3A4 e secundariamente pelas isoenzimas CYP1A2 e CYP2C19. O aprepitanto não é metabolizado pelas isoenzimas CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2E1.

Eliminação

O aprepitanto é eliminado principalmente pelo metabolismo e não é excretado por via renal. Após a administração oral de uma dose única de 300 mg de [¹⁴C]-aprepitanto a indivíduos saudáveis, 5% da radioatividade foi recuperada na urina e 86% nas fezes.

A depuração plasmática aparente do aprepitanto variou de cerca de 60 a 84 mL/min, enquanto a meia-vida terminal aparente variou de aproximadamente 9 a 13 horas.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A administração oral de EMEND[®] em combinação ao ondansetron e à dexametasona mostrou prevenir náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia altamente e moderadamente emetogênica em estudos clínicos bem controlados.

Quimioterapia Altamente Emetogênica

Em 2 estudos multicêntricos, randômicos, de grupos paralelos, duplo-cegos e controlados, o esquema com aprepitanto foi comparado com a terapia-padrão em 1.094 pacientes tratados com um esquema quimioterápico que incluía cisplatina >70 mg/m². Alguns pacientes também receberam outros quimioterápicos, tais como a gencitabina, o etoposídeo, a fluorouracila, o tartarato de vironelbina, a doxorubicina, a ciclofosfamida, o paclitaxel ou o docetaxel. O esquema com aprepitanto consistiu de 125 mg de EMEND[®] no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e no 3º dia em associação com 32 mg IV de ondansetron e 12 mg de dexametasona por via oral (VO) no 1º dia e 8 mg VO de dexametasona 1x/dia do 2º ao 4º dia. A terapia-padrão foi composta de placebo em associação com 32 mg IV de ondansetron e 20 mg VO de dexametasona no 1º dia e 8 mg VO de dexametasona 2x/dia do 2º ao 4º dia.

A atividade antiemética de EMEND[®] foi avaliada no 1º ciclo durante a fase aguda (0 a 24 horas após o tratamento com a cisplatina), a fase tardia (25 a 120 horas após o tratamento com a cisplatina) e pelo período total (0 a 120 horas após o tratamento com a cisplatina). A eficácia baseou-se na avaliação das seguintes medidas compostas:

- resposta completa (definida como ausência de episódios de vômitos e ausência de uso de terapia de resgate);
- proteção completa (definida como ausência de episódios de vômitos, ausência de terapia de resgate e pontuação máxima de náusea <25 mm na escala analógica visual [EAV]);
- impacto das náuseas e vômitos na vida cotidiana (pontuação total >108 no IVFE [Índice de Vida Funcional-Êmese]).

A eficácia também se baseou nas seguintes medidas individuais de eficácia:

- ausência de vômitos (definida como ausência de episódios de vômitos, independentemente do uso de terapia de resgate);
- ausência de náusea significativa (EAV máxima <25 mm).

Os resultados foram avaliados separadamente para cada estudo e para os 2 estudos combinados.

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

Tabela 1
Porcentagem de Pacientes recebendo Quimioterapia Altamente Emetogênica que apresentaram Resposta por Grupo de Tratamento e Fase — Ciclo 1

MEDIDAS COMPOSTAS	Esquema com Aprepitanto ⁺	Terapia-padrão ⁺⁺	Valor de p
-------------------	--------------------------------------	------------------------------	------------

	(N= 521) [†] %	(N= 524) [†] %	
Resposta Completa (sem vômitos e sem terapia de resgate)			
Total [‡]	67,7	47,8	<0,001
Fase aguda [§]	86,0	73,2	<0,001
Fase tardia	71,5	51,2	<0,001
Proteção Completa (sem vômitos, sem terapia de resgate e náusea máxima <25 mm na EAV[¶])			
Total	59,5	44,9	<0,001
Fase aguda	82,4	69,6	<0,001
Fase tardia	63,7	47,8	<0,001
Ausência de Impacto na Vida Cotidiana (pontuação total no Índice de Vida Funcional-Êmese [IVFE] >108)			
Total	74,4	63,9	<0,001

MEDIDAS INDIVIDUAIS

Ausência de Vômitos (ausência de episódios de vômitos, independentemente do uso de terapia de resgate)			
Total	71,9	49,7	<0,001
Fase aguda	86,8	74,0	<0,001
Fase tardia	76,2	53,5	<0,001
Ausência de Náusea Significativa (EAV máximo <25 mm)			
Total	72,1	64,9	0,014
Fase tardia	74,0	66,9	0,013

*Esquema com aprepitanto: EMEND[®]

125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO 1x/dia no 2º e no 3º dia + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 12 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 1x/dia do 2º ao 4º dia.

**Terapia-padrão: placebo + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 20 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 2x/dia do 2º ao 4º dia.

†N: número de pacientes que receberam a cisplatina e o medicamento em estudo e que fizeram pelo menos uma avaliação de eficácia após o tratamento.

‡Total: 0 a 120 horas após o tratamento com a cisplatina.

§Fase aguda: 0 a 24 horas após o tratamento com a cisplatina.

||Fase tardia: 25 a 120 horas após o tratamento com a cisplatina.

¶Variação da pontuação na Escala Analógica Visual (EAV): 0= ausência de náusea; 100= pior náusea possível.

Na análise combinada, uma proporção significativamente maior do ponto de vista estatístico dos pacientes tratados com o esquema com aprepitanto no 1º ciclo apresentaram resposta completa e proteção completa em comparação com os que receberam a terapia-padrão. Observou-se diferença estatisticamente significativa na resposta completa e na proteção completa em pacientes tratados com o esquema com aprepitanto durante as fases aguda e tardia do 1º ciclo em comparação com os que receberam a terapia-padrão. Esses achados também foram observados em cada um dos 2 estudos quando analisados individualmente.

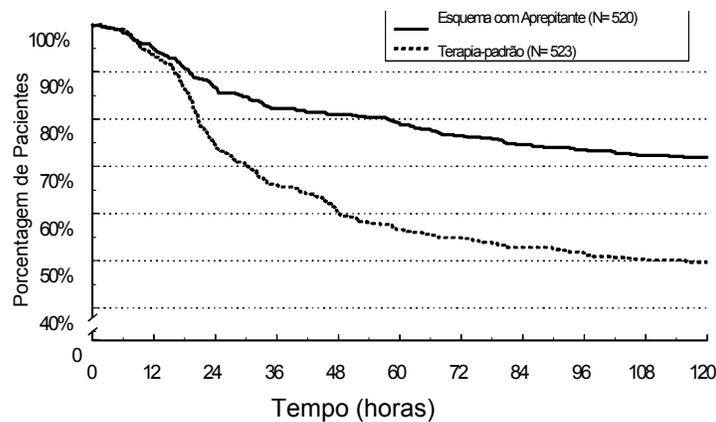
Na análise combinada, uma parcela significativamente maior do ponto de vista estatístico dos pacientes tratados com o esquema com aprepitanto no 1º ciclo não apresentou vômitos em comparação com os que receberam a terapia-padrão. Observou-se diferença estatisticamente significativa na ausência de vômitos em pacientes tratados com o esquema com aprepitanto durante as fases aguda e tardia do 1º ciclo em comparação com os pacientes tratados com a terapia-padrão. Esses achados também foram observados em cada um dos 2 estudos individualmente.

Além disso, na análise combinada, independentemente do uso da terapia de resgate, uma parcela significativamente maior do ponto de vista estatístico de pacientes tratados com o esquema com aprepitanto no 1º ciclo não apresentou náusea significativa no período total nem na fase tardia em comparação com os pacientes que receberam a terapia-padrão.

O impacto de náuseas e vômitos na vida cotidiana dos pacientes foi avaliado por meio do IVFE, uma medida de resultado relatada por paciente já validada. Na análise combinada, uma proporção significativamente maior do ponto de vista estatístico de pacientes tratados com o esquema com aprepitanto no 1º ciclo não relatou nenhum impacto das náuseas e vômitos na vida cotidiana, conforme medido pela pontuação total do IVFE >108, em comparação com os pacientes que receberam a terapia-padrão. Esses achados também foram observados em cada um dos 2 estudos individualmente.

Na análise combinada, a estimativa do tempo para a primeira êmese após o início do tratamento com a cisplatina foi significativamente ($p < 0,001$) mais alta com o esquema com aprepitanto e a incidência da primeira êmese foi menor no grupo tratado com o esquema com aprepitanto do que no grupo que recebeu terapia-padrão, como mostra a Figura 1.

Figura 1: Porcentagem de Pacientes que receberam Quimioterapia Altamente Emetogênica que permaneceram Livres de Êmese em Função do Tempo — Ciclo 1

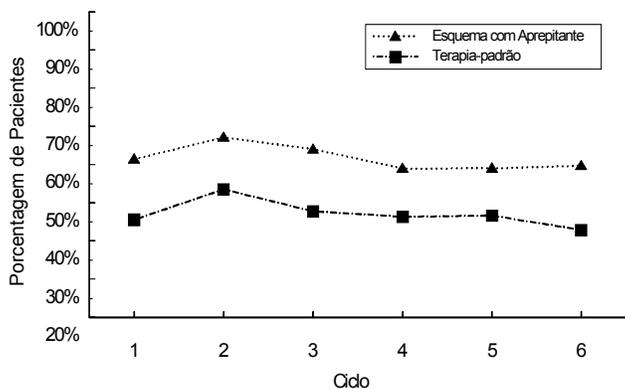


Esquema com aprepitanto: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO 1x/dia no 2º e no 3º dia + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 12 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 1x/dia do 2º ao 4º dia.

Terapia-padrão: placebo + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 20 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 2x/dia do 2º ao 4º dia.

Extensão com Ciclos Múltiplos: nos mesmos 2 estudos clínicos, 851 pacientes continuaram a participar durante a extensão com Ciclos Múltiplos por até 6 ciclos de quimioterapia; a eficácia do esquema com aprepitanto foi mantida durante todos os ciclos. A Figura 2 mostra as taxas de resposta obtidas na análise combinada para a avaliação final de ausência de vômitos e ausência de náusea significativa durante os 6 ciclos de quimioterapia após o início da terapia com cisplatina. Do 2º ao 6º ciclo, a avaliação final de ausência de náusea significativa foi determinada pela resposta a um questionamento direto e não pelo uso da EAV empregada no 1º ciclo.

Figura 2: Porcentagem de Pacientes que receberam Quimioterapia Altamente Emetogênica sem Êmese e sem Náusea Significativa por Grupo de Tratamento e Ciclo



	N	N	N	N	N	N
Esquema com Aprepitante:	516	290	216	140	86	60
Terapia-padrão:	522	274	182	115	65	43

Esquema com aprepitante: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO 1x/dia no 2º e no 3º dia + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 12 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 1x/dia do 2º ao 4º dia.

Terapia-padrão: placebo + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 20 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 2x/dia do 2º ao 4º dia.

Quimioterapia Moderadamente Emetogênica

Em um estudo clínico multicêntrico, randômico, de grupos paralelos, e duplo-cego, o esquema com aprepitante foi comparado com a terapia-padrão em 866 pacientes com câncer de mama tratadas com um esquema quimioterápico que incluía ciclofosfamida 750-1500 mg/m²; ou ciclofosfamida 500-1500 mg/m² e doxorubicina (≤60 mg/m²) ou epirrubicina (≤100 mg/m²). Alguns pacientes também receberam outros quimioterápicos, tais como a fluorouracila, o metotrexato, o docetaxel, ou o paclitaxel. O esquema com aprepitante consistiu de 125 mg de EMEND® no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e no 3º dias em associação com 8 mg de ondansetrona por via oral (VO) duas vezes no 1º dia e 12 mg de dexametasona por via oral no 1º dia. A terapia-padrão foi composta de placebo em associação com 8 mg VO de ondansetrona (duas vezes no 1º dia, e a cada 12 horas no 2º e 3º dias) e 20 mg VO de dexametasona no 1º dia.

A atividade antiemética de EMEND® foi avaliada no 1º ciclo durante a fase aguda (0 a 24 horas após a quimioterapia) e a fase tardia (25 a 120 horas após a quimioterapia). A eficácia baseou-se na avaliação das seguintes medidas compostas:

- resposta completa (definida como ausência de episódios de vômitos e ausência de uso de terapia de resgate);
- impacto das náuseas e vômitos na vida cotidiana (pontuação total >108 no IVFE [Índice de Vida Funcional-Êmese]).

A eficácia também se baseou nas seguintes medidas individuais de eficácia:

- ausência de vômitos (definida como ausência de episódios de vômitos, independentemente do uso de terapia de resgate);
- ausência de terapia de resgate.

A Tabela 2 mostra um resumo dos principais resultados do estudo.

Tabela 2

Porcentagem de Pacientes recebendo Quimioterapia Moderadamente Emetogênica que apresentaram Resposta à Terapia por Grupo de Tratamento e Fase — Ciclo 1

MEDIDAS COMPOSTAS	Esquema com Aprepitanto [†] (N= 433) [†] %	Terapia-padrão ^{**} (N= 424) [†] %	Valor de p
Resposta Completa (sem vômitos e sem terapia de resgate)			
Total [‡]	51	42	0,015
Fase aguda [§]	76	69	0,034
Fase tardia	55	49	0,064
Ausência de Impacto na Vida Cotidiana (pontuação total no Índice de Vida Funcional-Êmese [IVFE] >108)			
Total	64	56	0,019

MEDIDAS INDIVIDUAIS

Ausência de Vômitos			
Total	76	59	<0,001
Fase aguda	88	77	<0,001
Fase tardia	81	69	<0,001
Ausência de Terapia de Resgate			
Total	59	56	0,480
Fase aguda	83	80	0,366
Fase tardia	63	60	0,407

*Esquema com aprepitanto: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO no 2º e no 3º dia + ondansetrona 8 mg VO duas vezes no 1º dia e dexametasona 12 mg VO no 1º dia.

**Terapia-padrão: placebo + ondansetrona 8 mg VO (duas vezes no 1º dia e a cada 12 horas no 2º dia e no 3º dia) e dexametasona 20 mg VO no 1º dia.

†N: número de pacientes incluídos na análise primária de resposta completa.

‡Total: 0 a 120 horas após a quimioterapia.

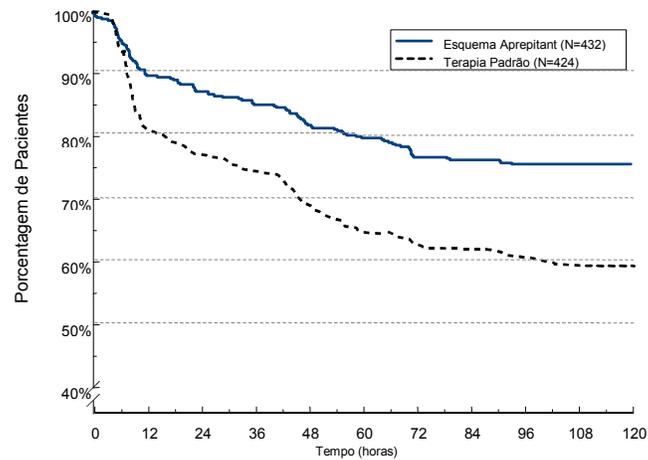
§Fase aguda: 0 a 24 horas após a quimioterapia.

||Fase tardia: 25 a 120 horas após a quimioterapia.

Neste estudo, uma proporção significativamente maior (p= 0,015) do ponto de vista estatístico de pacientes tratados com o esquema com o aprepitanto (51%) no Ciclo 1 apresentou uma resposta completa (*endpoint* primário) durante a fase global em comparação com os pacientes tratados com a terapia-padrão (42%). A diferença absoluta não ajustada na resposta completa (8,3%) representa uma melhora relativa de 20% (razão de risco relativo= 1,2; esquema com aprepitanto em relação à terapia-padrão). Uma proporção maior de pacientes tratados com o esquema com aprepitanto no Ciclo 1 apresentou resposta completa durante as fases aguda e tardia em comparação com os pacientes tratados com a terapia-padrão.

Neste estudo, o tempo estimado para o primeiro vômito após o início da quimioterapia foi significativamente (P< 0,001) mais longo com o esquema com o aprepitanto e a incidência do primeiro vômito foi reduzida no grupo de esquema com o aprepitanto em comparação com o grupo de terapia-padrão conforme apresentado na Figura 3.

Figura 3: Porcentagem de Pacientes que receberam Quimioterapia Moderadamente Emetogênica que permaneceram Livres de Êmese em Função do Tempo — Ciclo 1



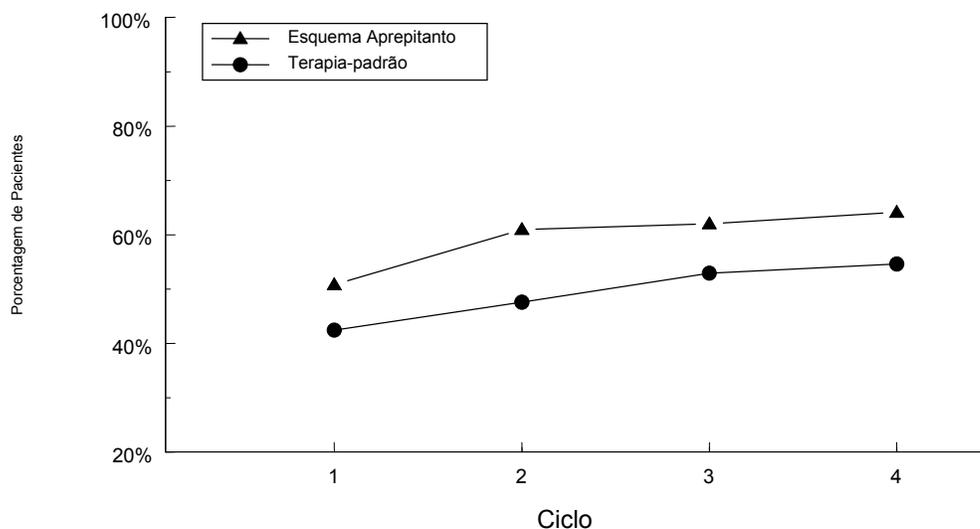
*Esquema com aprepitanto: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO no 2º e no 3º dia + ondansetrona 8 mg VO duas vezes no 1º dia e dexametasona 12 mg VO no 1º dia.

**Terapia-padrão: placebo + ondansetrona 8 mg VO (duas vezes no 1º dia e a cada 12 horas no 2º dia e no 3º dia) e dexametasona 20 mg VO no 1º dia.

Neste estudo, uma proporção significativamente maior do ponto de vista estatístico de pacientes tratados com o esquema com aprepitanto no 1º Ciclo não relatou nenhum impacto das náuseas e vômitos na vida cotidiana, conforme medido pela pontuação total do IVFE >108, em comparação com os pacientes que receberam a terapia-padrão.

Extensão com Ciclos Múltiplos: um total de 744 pacientes tratados com quimioterapia moderadamente emetogênica continuaram a participar durante a extensão com Ciclos Múltiplos por até 4 ciclos de quimioterapia. A eficácia do esquema com aprepitanto foi mantida durante todos os ciclos. As taxas de resposta estão demonstradas na Figura 4.

Figura 4: Porcentagem de Pacientes que receberam Quimioterapia Moderadamente Emetogênica que permaneceram Livres de Êmese e de Terapia de Resgate por Grupo de Tratamento e Ciclo



	N	N	N	N
Esquema Aprepitanto	433	379	358	343
Terapia-padrão	424	355	325	304

^{*}Esquema com aprepitanto: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO no 2º e no 3º dia + ondansetrona 8 mg VO duas vezes no 1º dia e dexametasona 12 mg VO no 1º dia.

^{**}Terapia-padrão: placebo + ondansetron 8 mg VO (duas vezes no 1º dia e a cada 12 horas no 2º dia e no 3º dia) e dexametasona 20 mg VO no 1º dia.

INDICAÇÕES

EMEND®, em associação com outros antieméticos, é indicado para a prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a ciclos iniciais e repetidos de quimioterapia antineoplásica altamente e moderadamente emetogênica (veja **POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

CONTRA-INDICAÇÕES

EMEND® é contra-indicado para pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

EMEND® não deve ser administrado concomitantemente com pimozida, terfenadina, astemizol ou cisaprida. A inibição da isoenzima 3A4 do citocromo P450 (CYP3A4) pelo aprepitanto pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos, o que pode causar reações graves ou potencialmente fatais (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Este medicamento não deve ser tomado após a expiração da data de validade impressa na parte externa da embalagem do produto (os primeiros dois dígitos indicam o mês; os dois últimos, o ano).

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

EMEND[®] é administrado por 3 dias como parte de um esquema que inclui um corticosteróide e um antagonista da 5-HT₃. A dose recomendada de EMEND[®] é de 125 mg por via oral (VO) 1 hora antes da quimioterapia (1º dia) e 80 mg/dia na manhã do 2º e do 3º dia.

Nos estudos clínicos, foi utilizado o seguinte esquema para prevenção de náuseas e vômitos associados a quimioterapia altamente emetogênica:

	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia
EMEND [®] *	125 mg	80 mg	80 mg	Não administrado
Dexametasona**	12 mg VO	8 mg VO	8 mg VO	8 mg VO
Ondansetrona [†]	32 mg IV	não administrado	não administrado	Não administrado

*EMEND[®] foi administrado por via oral 1 hora antes da quimioterapia no 1º dia e na manhã do 2º e do 3º dia.

**A dexametasona foi administrada 30 minutos antes da quimioterapia no 1º dia e na manhã do 2º ao 4º dia; a dose de dexametasona foi escolhida para compensar as interações medicamentosas.

†A ondansetrona foi administrada 30 minutos antes da quimioterapia no 1º dia.

Nos estudos clínicos, foi utilizado o seguinte esquema para prevenção de náuseas e vômitos associados a quimioterapia moderadamente emetogênica:

	1º dia	2º dia	3º dia
EMEND [®] *	125 mg	80 mg	80 mg
Dexametasona**	12 mg VO	não administrado	não administrado
Ondansetrona [†]	2 x 8 mg VO	não administrado	não administrado

*EMEND[®] foi administrado por via oral 1 hora antes da quimioterapia no 1º dia e na manhã do 2º e do 3º dia.

**A dexametasona foi administrada 30 minutos antes da quimioterapia no 1º dia; a dose de dexametasona foi escolhida para compensar as interações medicamentosas.

†Uma cápsula de ondansetrona 8 mg foi administrada 30 a 60 minutos antes da quimioterapia e uma cápsula de 8 mg foi administrada 8 horas após a primeira dose no 1º dia.

Veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** para mais informações sobre a administração de EMEND[®] com corticosteróides e outros antieméticos.

EMEND[®] pode ser tomado com ou sem alimentos.
Não é necessário ajustar a dose para idosos.

Não é necessário ajustar a dose de acordo com o sexo ou a raça.

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min) ou pacientes com doença renal em estágio terminal submetidos a hemodiálise.

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (escore de Child-Pugh de 5 a 9). Não existem dados clínicos para pacientes com insuficiência hepática grave (pontuação de Child-Pugh >9).

Idade, Sexo ou Raça

Sexo

Após a administração oral de uma dose única de 125 mg de EMEND[®], a C_{máx} do aprepitanto é 16% mais alta em mulheres do que em homens, enquanto a meia-vida do aprepitanto é 25% menor em mulheres do que em homens e o T_{máx} é aproximadamente o mesmo. Essas diferenças não são consideradas clinicamente significativas; portanto, não há necessidade de ajustar a dose de EMEND[®] de acordo com o sexo.

Idosos

Após a administração oral de uma dose única de 125 mg de EMEND[®] no 1º dia e 80 mg 1x/dia do 2º ao 5º dia, a AUC_{0-24h} do aprepitanto foi 21% e 36% mais alta no 1º e no 5º dia, respectivamente, em idosos (≥ 65 anos de idade) em comparação com adultos mais jovens. A C_{máx} foi 10% e 24% mais alta no 1º e no 5º dia, respectivamente, em idosos em comparação com adultos mais jovens. Essas diferenças não são consideradas clinicamente significativas; portanto, não há necessidade de ajustar a dose de EMEND[®] para pacientes idosos.

Pacientes Pediátricos

A farmacocinética de EMEND[®] ainda não foi avaliada em pacientes com menos de 18 anos de idade.

Raça

Após a administração oral de uma dose única de 125 mg de EMEND[®], a AUC_{0-24h} é cerca de 25% e 29% mais alta em hispânicos do que em caucasianos e negros, respectivamente, enquanto a C_{máx} é 22% e 31% mais alta em hispânicos em comparação com caucasianos e negros, respectivamente. Essas diferenças não são consideradas clinicamente significativas; portanto, não é necessário ajustar a dose de EMEND[®] de acordo com a raça.

Insuficiência Hepática

EMEND[®] foi bem tolerado em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Após a administração de uma dose única de 125 mg de EMEND[®] no 1º dia e 80 mg 1x/dia no 2º e no 3º dia a pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 a 6), a AUC_{0-24h} do aprepitanto foi 11% e 36% mais baixa no 1º e no 3º dia, respectivamente, em comparação com indivíduos saudáveis que receberam o mesmo esquema. Em pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC_{0-24h} do aprepitanto foi 10% e 18% mais alta no 1º e no 3º dia, respectivamente, do que em indivíduos saudáveis tratados com o mesmo esquema. Essas diferenças de AUC_{0-24h} não são consideradas clinicamente significativas; portanto, não é necessário ajustar a dose de EMEND[®] para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Não há dados clínicos nem farmacocinéticos para pacientes com insuficiência hepática grave (escore de Child-Pugh >9).

Insuficiência Renal

Foi administrada uma dose única de 240 mg de EMEND[®] a pacientes com insuficiência renal grave (ClCr <30 ml/min) e a pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) que necessitam de hemodiálise.

Em pacientes com insuficiência renal grave, a $AUC_{0-\infty}$ do aprepitanto total (livre e ligado à proteína) diminuiu 21% e a $C_{m\acute{a}x}$ diminuiu 32% em relação a indivíduos saudáveis. Em pacientes com DRET submetidos a hemodiálise, a $AUC_{0-\infty}$ do aprepitanto total diminuiu 42% e a $C_{m\acute{a}x}$ reduziu 32%. Por causa de pequenas reduções na taxa de ligação a proteínas do aprepitanto em pacientes com doença renal, a AUC do fármaco livre farmacologicamente ativo não sofreu alteração significativa em pacientes com insuficiência renal em comparação com indivíduos saudáveis. A hemodiálise realizada 4 ou 48 horas após a administração não apresentou efeito significativo sobre a farmacocinética do aprepitanto; menos de 0,2% da dose foi recuperada no dialisado.

Não é necessário ajustar a dose de EMEND® para pacientes com insuficiência renal grave ou pacientes com DRET submetidos a hemodiálise.

ADVERTÊNCIAS

EMEND® deve ser usado com cautela em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos metabolizados principalmente pela CYP3A4; alguns agentes quimioterápicos são metabolizados pela CYP3A4 (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). A inibição da CYP3A4 pelo aprepitanto pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos concomitantes (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

A administração concomitante de EMEND® com varfarina pode resultar em uma diminuição clinicamente significativa do INR (Razão Normalizada Internacional) do tempo de protrombina. Em pacientes sob tratamento crônico com a varfarina, o tempo de protrombina (INR) deve ser atentamente monitorado no período de 2 semanas, particularmente no período de 7 a 10 dias após o início do esquema de 3 dias com EMEND® em cada ciclo de quimioterapia (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

A eficácia dos contraceptivos orais durante e por 28 dias após a administração de EMEND® pode ser reduzida. Um método contraceptivo alternativo ou adicional (de *back-up*) deve ser usado durante o tratamento com EMEND® e por 1 mês após a última dose de EMEND® (veja **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Gravidez

Categoria de risco: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. EMEND® deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o possível risco para a mãe e o feto.

Lactação

O aprepitanto é excretado no leite de ratas em fase de amamentação. Não se sabe se esse fármaco é excretado no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e em razão dos possíveis efeitos adversos de EMEND® em crianças lactentes, a decisão entre parar a amamentação ou descontinuar a administração do medicamento deve ser tomada levando-se em conta a importância do uso do medicamento para a mãe.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso Pediátrico

Ainda não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de EMEND® em pacientes pediátricos.

Uso em Idosos

Em estudos clínicos, a eficácia e a segurança de EMEND® em idosos (≥65 anos de idade) foram equivalentes às observadas em pacientes mais jovens (<65 anos de idade); portanto, não é necessário ajustar a dose para pacientes idosos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O aprepitanto é um substrato, um inibidor moderado e um indutor da CYP3A4, além de ser também indutor da CYP2C9.

Efeito do aprepitanto sobre a farmacocinética de outros medicamentos

Por ser um inibidor moderado da CYP3A4, o aprepitanto pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que são metabolizados por essa isoenzima caso eles sejam administrados concomitantemente.

EMEND® não deve ser administrado concomitantemente com pimozida, terfenadina, astemizol ou cisaprida. A inibição da CYP3A4 pelo aprepitanto pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos, o que pode causar reações graves ou potencialmente fatais (veja **CONTRA-INDICAÇÕES**).

Demonstrou-se que o aprepitanto induz o metabolismo da S(-) varfarina e da tolbutamida, as quais são metabolizadas pela CYP2C9. A administração concomitante de EMEND® com esses fármacos ou outros que são sabidamente metabolizados pela CYP2C9, tais como a fenitoína, pode resultar em diminuição das concentrações plasmáticas desses fármacos.

É improvável que ocorra interação de EMEND® com fármacos que são substratos para o transportador da glicoproteína P, conforme demonstrado pela ausência de interação de EMEND® com a digoxina em um estudo clínico de interações medicamentosas.

Antagonistas da 5-HT₃: em estudos clínicos de interações medicamentosas, o aprepitanto não apresentou efeitos clinicamente importantes sobre a farmacocinética da ondansetrona, da granisetrona, ou da hidrodolasetrona (o metabólito ativo da dolasetrona).

Corticosteróides:

Dexametasona: os esquemas de 125 mg de EMEND® concomitantemente com 20 mg VO de dexametasona no 1º dia e 80 mg/dia de EMEND® concomitantemente com 8 mg VO de dexametasona do 2º ao 5º dia aumentaram 2,2 vezes a AUC da dexametasona, um substrato da CYP3A4, no 1º e no 5º dia. As doses orais usuais de dexametasona devem ser reduzidas cerca de 50% quando administradas concomitantemente com EMEND® para que possa haver exposição de dexametasona semelhante à obtida na administração sem EMEND®. A dose diária de dexametasona usada em estudos clínicos com EMEND® reflete uma redução aproximada de 50% de seu valor (veja **POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO**).

Metilprednisolona: a administração de 125 mg de EMEND® no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e no 3º dia aumentou a AUC da metilprednisolona, um substrato da CYP3A4, 1,3 e 2,5 vezes no 1º e no 3º dia, respectivamente, quando a metilprednisolona foi administrada concomitantemente por via IV na dose de 125 mg no 1º dia e por via oral na dose de 40 mg no 2º e no 3º dia. A dose usual de metilprednisolona IV e VO deve ser reduzida cerca de 25% e 50%, respectivamente, quando administrada concomitantemente com EMEND® para

que possa haver exposição de metilprednisolona semelhante à obtida na administração sem EMEND®.

Quimioterápicos: em estudos clínicos, EMEND® foi administrado com os seguintes agentes quimioterápicos metabolizados principal ou parcialmente pela CYP3A4: etoposídeo, vinorelbina, docetaxel e paclitaxel. As doses desses agentes não foram ajustadas para compensar as possíveis interações medicamentosas, entretanto recomenda-se cautela e pode ser adequado realizar monitoração adicional em pacientes tratados com esses agentes (veja **PRECAUÇÕES**).

Docetaxel: em um estudo clínico, EMEND® não influenciou a farmacocinética do docetaxel.

Varfarina: administrou-se uma dose única de 125 mg de EMEND® no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e no 3º dia a indivíduos saudáveis estabilizados em tratamento crônico com a varfarina. Embora não tivesse sido observado efeito de EMEND® sobre a AUC plasmática de R(+) ou S(-) varfarina (um substrato da CYP2C9) no 3º dia, ocorreu diminuição de 34% da concentração mínima de S(-) varfarina, acompanhada de diminuição de 14% do tempo de protrombina (expresso como INR), 5 dias após o término da administração de EMEND®. Em pacientes sob tratamento crônico com a varfarina, o tempo de protrombina (INR) deve ser atentamente monitorado no período de 2 semanas, particularmente em 7 a 10 dias, após o início do esquema de 3 dias com EMEND® em cada ciclo de quimioterapia.

Tolbutamida: administração de 125 mg de EMEND® no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e no 3º dia diminuiu a AUC da tolbutamida (um substrato da CYP2C9) em 23% no 4º dia, 28% no 8º dia e 15% no 15º dia quando uma dose única de 500 mg de tolbutamida foi administrada oralmente antes da administração de um esquema de três dias de EMEND® e no 4º, 8º e 15º dias.

Contraceptivos orais: a administração de cápsulas de 100 mg de aprepitanto uma vez ao dia por 14 dias com um contraceptivo oral contendo 35 mcg de etinilestradiol e 1 mg de noretindrona diminuiu a AUC do etinilestradiol em 43% e da noretindrona em 8%.

Em outro estudo, foi administrada uma dose única de um contraceptivo oral contendo etinil estradiol e noretindrona do 1º ao 21º dias junto com EMEND® administrado na dose de 125 mg no 8º dia e de 80 mg/dia no 9º e no 10º dias com ondansetrona 32 mg IV no 8º dia e dexametasona oral administrada na dose de 12 mg no 8º dia e 8 mg/dia no 9º, 10º, e 11º dias. No estudo, a AUC do etinil estradiol diminuiu em 19% no 10º dia e houve redução da ordem de 64% nas concentrações de vale do etinil estradiol durante o 9º ao 21º dias. Embora não haja efeitos do EMEND® sobre a AUC da noretindrona no 10º dia, houve uma redução da ordem de 60% nas concentrações de vale da noretindrona entre o 9º e o 21º dias.

A eficácia dos contraceptivos hormonais durante e por 28 dias após a administração de EMEND® pode ser reduzida. Durante o tratamento e por 1 mês após a última dose de EMEND® devem ser utilizados métodos contraceptivos alternativos ou adicionais (*back-up*).

Midazolam: EMEND® aumentou a AUC do midazolam, um substrato sensível da CYP3A4, 2,3 e 3,3 vezes no 1º e no 5º dia, respectivamente, quando se administrou concomitantemente uma dose única oral de 2 mg de midazolam no 1º e no 5º dia com o esquema de 125 mg de EMEND® no 1º dia e 80 mg/dia do 2º ao 5º dia. Os possíveis efeitos do aumento da concentração plasmática do midazolam ou de outros benzodiazepínicos metabolizados pela CYP3A4 (alprazolam, triazolam) devem ser considerados quando esses agentes forem administrados concomitantemente com EMEND®.

Em outro estudo com administração intravenosa de midazolam, foi administrado 125 mg de EMEND® no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e no 3º dia em combinação com 2 mg de midazolam IV antes da administração do esquema de três dias de EMEND® e no 4º, 8º e 15º dias. EMEND® aumentou a AUC do midazolam em 25% no 4º dia e diminuiu a AUC do midazolam em 19% no 8º dia referente à dose de EMEND® do 1º ao 3º dia. Esses efeitos não são

considerados clinicamente importantes. A AUC do midazolam no 15º dia foi semelhante à observada no período basal.

Efeito de outros agentes sobre a farmacocinética do aprepitanto

O aprepitanto é um substrato da CYP3A4; portanto, a administração concomitante de EMEND® com fármacos que inibem a atividade dessa enzima pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas do aprepitanto. Conseqüentemente, deve-se ter cuidado ao administrar EMEND® concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4 (p. ex., cetoconazol). A administração concomitante de EMEND® com inibidores moderados da CYP3A4 (p. ex., diltiazem), no entanto, não resulta em alterações clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas do aprepitanto.

O aprepitanto é um substrato da CYP3A4; portanto, a administração concomitante de EMEND® com fármacos que são indutores potentes da atividade dessa enzima (p. ex., rifampicina) pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas do aprepitanto, o que pode causar redução da eficácia de EMEND®.

Cetoconazol: após a administração de dose única de 125 mg de EMEND® no 5º dia de um esquema de 10 dias de 400 mg/dia de cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, a AUC do aprepitanto aumentou cerca de 5 vezes e sua meia-vida terminal média aumentou aproximadamente 3 vezes. Deve-se ter cuidado ao administrar concomitantemente EMEND® com inibidores potentes da CYP3A4.

Rifampicina: após a administração de uma dose única de 375 mg de EMEND® no 9º dia de um esquema de 14 dias de 600 mg/dia de rifampicina, um potente indutor da CYP3A4, a AUC do aprepitanto diminuiu cerca de 11 vezes e sua meia-vida terminal média diminuiu aproximadamente 3 vezes. A administração concomitante de EMEND® com fármacos que induzem a atividade da CYP3A4 pode resultar na redução da concentração plasmática e da eficácia de EMEND®.

Outras interações

Diltiazem: em pacientes com hipertensão leve a moderada, a administração de dose única diária de aprepitanto na forma farmacêutica comprimido comparável a 230 mg da apresentação cápsula com 120 mg de diltiazem 3 vezes ao dia durante 5 dias resultou em aumento de 2 vezes da AUC do aprepitanto e aumento simultâneo de 1,7 vez da AUC do diltiazem. Esses efeitos farmacocinéticos não resultaram em alterações clinicamente significativas de ECG, frequência cardíaca ou pressão arterial, além das alterações induzidas apenas pelo diltiazem.

Paroxetina: a administração concomitante de dose única diária de comprimidos de aprepitanto na apresentação comprimido comparável a 85 mg ou 170 mg da apresentação cápsula com 20 mg de paroxetina 1x/dia resultou em cerca de 25% e 20% de diminuição da AUC e da $C_{máx}$, respectivamente, tanto do aprepitanto como da paroxetina.

REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança geral do aprepitanto foi avaliado em cerca de 3.800 indivíduos.

Quimioterapia Altamente Emetogênica

Em 2 estudos clínicos bem controlados em pacientes tratados com quimioterapia antineoplásica altamente emetogênica, 544 pacientes foram tratados com aprepitanto no 1º ciclo da quimioterapia, dos quais 413 continuaram a participar durante a extensão com Ciclos Múltiplos por até 6 ciclos de quimioterapia. EMEND® foi administrado com ondansetron e dexametasona (esquema com aprepitanto) e, em geral, foi bem tolerado. A maioria das experiências adversas relatadas nesses estudos clínicos foi descrita como de intensidade leve a moderada.

No 1º ciclo foram relatadas experiências adversas clínicas relacionadas ao medicamento por aproximadamente 17% dos pacientes tratados com o esquema com aprepitanto em comparação com cerca de 13% dos que receberam a terapia-padrão. O aprepitanto foi descontinuado em consequência de experiências adversas clínicas relacionadas ao medicamento por 0,6% dos pacientes tratados com o esquema com aprepitanto em comparação com 0,4% dos que receberam a terapia-padrão.

As experiências adversas relacionadas ao medicamento mais comumente observadas em pacientes tratados com o esquema com o aprepitanto e em maior incidência do que as da terapia-padrão foram: soluços (4,6%), astenia/fadiga (2,9%), ALT elevada (2,8%), constipação (2,2%), cefaléia (2,2%) e anorexia (2,0%).

Quimioterapia Moderadamente Emetogênica

Em um estudo clínico bem controlado em pacientes tratados com quimioterapia antineoplásica moderadamente emetogênica, 438 pacientes foram tratados com aprepitanto no 1º ciclo da quimioterapia, dos quais 385 continuaram a participar durante a extensão com Ciclos Múltiplos por até 4 ciclos de quimioterapia. EMEND® foi administrado com ondansetron e dexametasona (esquema com aprepitanto) e, em geral, foi bem tolerado. A maioria das experiências adversas relatadas nesse estudo clínico foi descrita como de intensidade leve a moderada.

No 1º ciclo foram relatadas experiências adversas clínicas relacionadas ao medicamento por aproximadamente 21% dos pacientes tratados com o esquema com aprepitanto em comparação com cerca de 20% dos que receberam a terapia-padrão. O aprepitanto foi descontinuado em consequência de experiências adversas clínicas relacionadas ao medicamento por 1,1% dos pacientes tratados com o esquema com aprepitanto em comparação com 0,5% dos que receberam a terapia-padrão.

A experiência adversa relacionada ao tratamento mais comumente relatada em uma incidência maior em pacientes tratados com o esquema com aprepitanto e em incidência maior do que a da terapia-padrão foi fadiga (2,5%)

Quimioterapia Altamente e Moderadamente Emetogênica

As seguintes experiências adversas relacionadas ao medicamento foram observadas em pacientes tratados com o esquema com aprepitanto a uma incidência maior do que a verificada nos indivíduos que receberam a terapia-padrão:

[Comum (>1/100, <1/10) Incomum (>1/1.000, <1/100)]

Infecção e infestações

Incomum: candidíase, infecção estafilocócica.

Distúrbios do sistema linfático e sangüíneos

Incomum: anemia, neutropenia febril.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Comum: anorexia.

Incomum: ganho de peso, polidipsia.

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: desorientação, euforia, ansiedade.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: cefaléia, tontura.

Incomum: alteração dos sonhos, distúrbio cognitivo.

Distúrbios oculares

Incomum: conjuntivite.

Distúrbios do ouvido e labirinto

Incomum: zumbido.

Distúrbios cardíacos

Incomum: bradicardia.

Distúrbios vasculares

Incomum: frubor quente

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Comum: soluços

Incomum: faringite, espirro, tosse, gotejamento pós-nasal, irritação da garganta.

Distúrbios gastrintestinais

Comum: constipação, diarreia, dispepsia, eructação.

Incomum: náusea, refluxo ácido, disgeusia, desconforto epigástrico, obstipação, doença do refluxo gastroesofágico, úlcera duodenal perfurada, vômitos, dor abdominal, boca seca, enterocolite, flatulência, estomatite.

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo

Incomum: erupções cutâneas, acne, fotossensibilidade, hiperidrose, pele oleosa, prurido, lesão cutânea.

Distúrbios musculoesqueléticos

Incomum: câibra, mialgia.

Distúrbios renais e urinários

Incomum: poliúria, disúria, polaciúria.

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Comum: astenia/fadiga.

Incomum: dor abdominal, edema, rubor, desconforto torácico, letargia, sede.

Exames

Comum: ALT elevada, AST elevada.

Incomum: fosfatase alcalina elevada, hiperglicemia, hematúria microscópica, hiponatremia, diminuição de peso.

Os perfis de experiências adversas nas extensões com Ciclos Múltiplos por até 6 ciclos de quimioterapia foram, em geral, semelhantes aos observados no 1º ciclo.

Em outros estudos clínicos, foram relatados casos isolados de experiências adversas graves. Foi relatada síndrome de Stevens-Johnson em um paciente que recebia aprepitanto com quimioterapia antineoplásica em um outro estudo de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ). Foram relatados angioedema e urticária em um paciente tratado com aprepitanto em um estudo não-NVIQ.

SUPERDOSE

Não há informações disponíveis sobre o tratamento da superdosagem com EMEND®. Doses únicas de até 600 mg de aprepitanto foram, em geral, bem toleradas em indivíduos saudáveis. O aprepitanto normalmente foi bem tolerado quando administrado em dose única diária de 375 mg por até 42 dias a pacientes em estudos não-NVIQ. Em 33 pacientes com câncer, a administração de uma dose única de 375 mg de aprepitanto no 1º dia e 250 mg 1x/dia do 2º ao 5º dia foi, em geral, bem tolerada.

Foram relatadas sonolência e cefaléia em um paciente que tomou 1.440 mg de aprepitanto.

No caso de superdosagem, EMEND® deve ser descontinuado e deve ser instituído um tratamento de suporte geral com monitoração do paciente. Em razão da atividade antiemética do aprepitanto, os vômitos induzidos por medicamento podem não ser eficazes.

O aprepitanto não é removido por hemodiálise.

ARMAZENAGEM

Mantenha o medicamento acondicionado na embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

“ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA QUANDO CORRETAMENTE INDICADO, PODEM OCORRER REAÇÕES ADVERSAS IMPREVISÍVEIS, AINDA NÃO DESCRITAS OU DESCONHECIDAS. EM CASO DE SUSPEITA DE REAÇÃO ADVERSA, O MÉDICO RESPONSÁVEL DEVE SER NOTIFICADO.”

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

“VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA”

Número de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Registro MS - 1.0029.0113

Farmacêutico Responsável: Alexandre T. Caria - CRF-SP nº 14.027

Produzido por:

Merck & Co., Inc.

770 Sumneytown Pike

West Point, PA 19486-0004

Embalado por:

Merck Sharp & Dohme de México S.A. de C.V.

Av. División del Norte 3377 - Colonia Xotepingo, México, D.F.

Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP

CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

® Marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ 08889, EUA.

WPC 112004

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br