Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0015

BUENOS AIRES, 04 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015760-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK & CO, INC. Representada por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EMEND / APREPITANT, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 80mg - 125mg; aprobada por Certificado Nº 51.158.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0015

Que a fojas 143 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada EMEND / APREPITANT, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 80mg – 125mg, aprobada por Certificado Nº 51.158 y Disposición Nº 6114/03, propiedad de la firma MERCK & CO, INC., representada por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 94 a 95, 96 a 97 y 98 a 99, para los rótulos y de fojas 45 a 60, 61 a 76 y 77 a 92, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6114/03 los rótulos autorizados por las fojas 94 a 95 y los prospectos autorizados por las fojas 45 a 60 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0015

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.158 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015760-10-1

DISPOSICION Nº 0015

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0..0..1..5..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51.158 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK & CO, INC., representada por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: EMEND / APREPITANT, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 80mg – 125mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6114/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015443-02-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 5101/09.-	Rótulos de fs. 94 a 95, 96 a 97 y 98 a 99, corresponde desglosar de fs. 94 a 95. Prospectos de fs. 45 a 60, 61 a 76 y 77 a 92, corresponde desglosar de fs. 45 a 60.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK & CO, INC., representada por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización Nº 51.158 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....04 ENE 2011.....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-015760-10-1

DISPOSICIÓN Nº **0015**

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0015

Restricted Confidential Limited access

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

PROYECTO DE RÓTULOS

EMEND®

APREPITANT, MSD

80 mg y 125 mg

Cápsulas

Estuche combinado con 2 blisters conteniendo 1 cápsula de 125 mg y 2 cápsulas de 80 mg

INDUSTRIA NORTEAMERICANA **VENTA BAJO RECETA**

FÓRMULA:

Cada cápsula de 80 mg y 125 mg contiene:

	mg/cápsula	mg/cápsula
Aprepitant	80.0	125.0
Hidroxipropilcelulosa SL	16.0	25.0
Lauril Sulfato de Sodio NF	0.3097	0.4839
Lauril Sulfato de Sodio micronizado NF	0.4310	0.6738
Sacarosa	80.0	125.0
Celulosa microcristalina microgranulada NF	39.16	61.21

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

MANTENER EL ENVASE BIEN CERRADO, EN LUGAR SECO, (HUMEDAD RELATIVA MENOR AL 60%) Y A TEMPERATURAS POR DEBAJO DE LOS 25°C

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

0015

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Restricted Confidential Limited access

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 51.158

Director Técnico: Miguel Á. Fiorito

Importado y Comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

Elaborado por:

MERCK & Co. Inc.

770 Sumneytown Pike

West Point, PA 19486-0004 – Estados Unidos

Lote N°:

Vencimiento:

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

Restricted Confidential Limited access

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

EMEND®

APREPITANT, MSD

80 mg y 125 mg

Cápsulas

INDUSTRIA NORTEAMERICANA **VENTA BAJO RECETA**

FÓRMULA:

Cada cápsula de 80 mg y 125 mg contiene:

	mg/cápsula	mg/cápsula
Aprepitant	80.0	125.0
Hidroxipropilcelulosa SL	16.0	25.0
Lauril Sulfato de Sodio NF	0.3097	0.4839
Lauril Sulfato de Sodio micronizado NF	0.4310	0.6738
Sacarosa	80.0	125.0
Celulosa microcristalina microgranulada NF	39.16	61.21

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

EMEND® (aprepitant, MSD) es un antagonista del receptor neurokinina 1 (NK_1) de la sustancia P. Según Código ATC se clasifica como: Antieméticos y Antinauseosos – Otros – A04AD.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Aprepitant tiene un único modo de acción; es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurokinina 1 (NK_1) humana. Los ensayos de screening mostraron que el aprepitant era al menos 3000 veces más selectivo por el receptor NK_1 en comparación a otra enzima, transportador, canal iónico y sitios receptores incluyendo los receptores de dopamina y serotonina, que son

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET HIVES
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

blancos para los tratamientos existentes para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

Se demostró que los antagonistas por los receptores NK_1 inhiben preclínicamente a la émesis inducida por los agentes citotóxicos quimioterápicos, como el cisplatino, a través de acciones centrales. Los estudios humanos y preclínicos de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) con aprepitant han mostrado que éste penetra en el cerebro y que ocupa los receptores NK1 del cerebro. Estudios preclínicos mostraron que el aprepitant tiene una larga duración de actividad central, inhibe tanto las fases agudas como tardías de la émesis inducida por cisplatino, y aumenta la actividad antiemética del antagonista del receptor 5-HT_3 Ondansetrón y el corticosteroide dexametasona, en contra de la émesis inducida por cisplatino.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de aprepitant es de aproximadamente 60 a 65% y la concentración plasmática máxima media (C_{max}) de aprepitant se alcanzó aproximadamente a las 4 horas (T_{max}). La administración oral de la cápsula con un desayuno estándar no tuvo un efecto clínicamente significativo en la biodisponibilidad de aprepitant.

La farmacocinética de aprepitant es no lineal en el intervalo de la dosis clínica. En adultos jóvenes sanos, el aumento en el $AUC_{0-\infty}$ fue un 26% mayor que proporcional a la dosis entre las dosis únicas de 80 mg y 125 mg administradas en estado posprandial.

Tras la administración oral de una dosis única de 125 mg de **EMEND** el día 1 y 80 mg una vez al día los días 2 y 3, el AUC_{0-24hr} fue de aproximadamente 19.5 mcg.hr/mL y 20.1 mcg.hr/mL en el día 1 y 3, respectivamente. La C_{max} de 1.5 mcg/mL y 1.4 mcg/mL se alcanzó en aproximadamente 4 horas (T_{max}) en el Día 1 y Día 3, respectivamente.

Distribución

EMEND se une a las proteínas plasmáticas en un porcentaje mayor al 95%. La media geométrica del volumen aparente de distribución en el estado equilibrio es aproximadamente de 66 litros en el ser humano.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

El Aprepitant atraviesa la placenta en ratas y cruza la barrera hematoencefálica en ratas y hurones. Estudios PET en humanos indican que el aprepitant cruza la barrera hematoencefálica (ver **MECANISMO DE ACCIÓN**).

Metabolismo

Aprepitant se metaboliza extensamente. En adultos jóvenes sanos, aprepitant representa aproximadamente el 24% de la radiactividad plasmática durante 72 horas después de una dosis única por vía oral de 300 mg de [C^{14}]-aprepitant, lo que indica una importante presencia de metabolitos en el plasma. Siete metabolitos de aprepitant, que son activos débilmente solamente, han sido identificados en el plasma humano. El metabolismo de aprepitant se produce en gran medida por oxidación en el anillo de morfolina y sus cadenas laterales. Estudios *in vitro* en los que se usaron microsomas hepáticos humanos indicaron que aprepitant se metaboliza principalmente a través de CYP3A4 y con una contribución menor a través de CYP1A2 y CYP2C19. No se produce metabolismo a través de CYP2D6, CYP2C9 ni CYP2E1.

Eliminación

Aprepitant se elimina principalmente a través del metabolismo; el aprepitant no se excreta renalmente. Después de la administración de una dosis única por vía oral de 300 mg de [C^{14}]-aprepitant, el 5% de la radiactividad se recuperó en la orina y el 86% en las heces.

El clearance plasmático aparente de aprepitant se encontró aproximadamente entre 60 a 84 mL/min. La vida media terminal aparente se encontró entre aproximadamente 9 a 13 horas.

INDICACIONES:

EMEND, en combinación con otros agentes antieméticos, está indicado para la prevención de náuseas y vómitos agudos y tardíos asociados a cursos iniciales y repetidos de:

- quimioterapia oncológica altamente emetogénica (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).
- quimioterapia oncológica moderadamente emetogénica (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

PREVENCIÓN DE NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

EMEND (aprepitant) está disponible en cápsulas para administración oral.

EMEND se administra durante 3 días, como parte de un régimen que incluya un corticosteroide y un antagonista de la 5-HT_3 (5-hidroxitriptamina$_3$). La dosis recomendada de **EMEND** es de 125 mg por vía oral 1 hora antes de la quimioterapia (Día 1), y 80 mg una vez al día por la mañana los Días 2 y 3.

En estudios clínicos se utilizó el siguiente régimen para la prevención de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia oncológica altamente emetogénica:

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND*	125 mg	80 mg	80 mg	no
Dexametasona**	12 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral
Ondansetrón[T]	32 mg IV	no	no	no

* **EMEND** fue administrado por vía oral 1 hora antes de la quimioterapia el Día 1 y por la mañana los días 2 y 3.
** Dexametasona fue administrada 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1 y por la mañana los días 2 a 4. La dosis de dexametasona se eligió teniendo en cuenta las interacciones medicamentosas.
[T] Ondansetrón fue administrado 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1.

En un estudio clínico se utilizó el siguiente régimen para la prevención de náuseas y vómitos asociados a quimioterapia oncológica moderadamente emetogénica:

	Día 1	Día 2	Día 3
EMEND*	125 mg	80 mg	80 mg
Dexametasona**	12 mg por vía oral	no	no
Ondansetrón†	2 x 8 mg por vía oral	no	no

* **EMEND** fue administrado por vía oral 1 hora antes de la quimioterapia el Día 1 y por la mañana los Días 2 y 3.
** Dexametasona fue administrada 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1. La dosis de dexametasona se eligió teniendo en cuenta las interacciones medicamentosas.
† Ondansetrón en cápsulas de 8 mg fue administrado de 30 a 60 minutos antes del tratamiento quimioterapéutico y una cápsula de 8 mg fue administrada 8 horas después de la primera dosis del Día 1.

Información General

Para obtener información adicional sobre la administración de **EMEND** con corticosteroides ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Para administrar otros agentes antieméticos en forma concomitante ver la información de prescripción completa.

EMEND puede ingerirse con o sin alimentos.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes añosos.

No se requieren ajustes de dosis según raza o sexo.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 mL/min), ni en pacientes con enfermedad renal en estadío terminal sometidos a hemodiálisis.

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (puntuación Child Pugh 5 a 9). No existe información clínica sobre pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación Child Pugh >9).

CONTRAINDICACIONES:

EMEND está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

EMEND no debe administrarse en forma concomitante con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima 3A4 (CYP3A4) del citocromo P450 por el uso de aprepitant puede causar concentraciones plasmáticas elevadas de dichas drogas, y potencialmente producir reacciones serias o riesgosas para la vida del paciente (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

PRECAUCIONES:

EMEND, un inhibidor dosis-dependiente de CYP3A4, debe utilizarse con precaución en pacientes que reciban medicación concomitante administrada por vía oral metabolizada principalmente a través de la isoenzima CYP3A4; algunos agentes quimioterapéuticos son metabolizados por la CYP3A4 (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**). La inhibición moderada de la CYP3A4 por aprepitant en administración de 125 mg / 80 mg puede causar concentraciones plasmáticas elevadas de dichas medicaciones concomitantes administradas por vía oral (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**). El efecto de **EMEND** sobre la farmacocinética de los sustratos de la CYP3A4 administrados por vía

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

oral, es mayor que el efecto de **EMEND** sobre la farmacocinética de los sustratos de la CYP3A4 administrados por vía intravenosa (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

La administración concomitante de **EMEND** con warfarina puede producir una disminución clínicamente significativa en el tiempo de protrombina, expresado como relación internacional normalizada (RIN). En pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, el tiempo de protrombina (RIN) se debe controlar en el período de dos semanas, particularmente entre los días 7 y 10, luego de completarse el régimen de 3 días de **EMEND** con cada ciclo de quimioterapia.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede verse disminuida durante y hasta 28 días luego de la administración de **EMEND**. Deben utilizarse métodos anticonceptivos alternativos o de refuerzo durante el tratamiento con **EMEND** y hasta por un mes posterior a la última dosis de **EMEND** (ver **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Aprepitant es un sustrato, un inhibidor (dosis dependiente) débil a moderado, y un inductor de la isoenzima CYP3A4. Aprepitant es también un inductor de la isoenzima CYP2C9.

Efectos de aprepitant sobre la farmacocinética de otros agentes

Como inhibidor leve (40 mg) a moderado (125 mg / 80 mg) de la isoenzima CYP3A4, aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos concomitantes de administración oral metabolizados a través de dicha isoenzima. Aprepitant (40 mg y 125 mg / 80 mg) puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos de uso concomitante intravenoso metabolizados por la CYP3A4, pero en menor grado.

EMEND no debe administrarse en forma concomitante con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima CYP3A4 por aprepitant en forma dosis dependiente puede causar concentraciones plasmáticas elevadas de dichas drogas, y potencialmente producir reacciones serias y riesgosas para la vida del paciente (ver **CONTRAINDICACIONES**).

Se ha observado que aprepitant induce el metabolismo de la warfarina S(-) y tolbutamida, las cuales son metabolizadas a través de la isoenzima CYP2C9. La administración concomitante de **EMEND** con

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIOS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

estas drogas u otras drogas que se sabe son metabolizadas por la isoenzima CYP2C9, como fenitoína, puede causar concentraciones plasmáticas más bajas de dichas drogas.

Es poco probable que **EMEND** interactúe con drogas que operen como sustratos del transportador de la glicoproteína P, según lo demuestra la falta de interacción de **EMEND** con digoxina en un estudio clínico sobre interacciones medicamentosas.

Antagonistas de la 5-HT$_3$: en estudios sobre interacciones medicamentosas, aprepitant no tuvo efectos clínicos importantes sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetrón o hidrodolasetrón (metabolito activo del dolasetrón).

Corticosteroides

Dexametasona: La administración concomitante de **EMEND** en un régimen de 125 mg, con dexametasona 20 mg por vía oral el Día 1, y la administración concomitante de **EMEND** 80 mg/día con dexametasona 8 mg por vía oral los Días 2 a 5, aumentó 2,2 veces el área bajo la curva (ABC) de dexametasona (sustrato de la isoenzima CYP3A4) los Días 1 y 5. Cuando se administre dexametasona en forma concomitante con **EMEND** (régimen de 125 mg / 80 mg), las dosis orales habituales de dexametasona deben reducirse 50% aproximadamente, a fin de lograr exposiciones similares a las obtenidas cuando se la administra sin **EMEND**. La dosis diaria de dexametasona administrada con **EMEND** en estudios clínicos de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia refleja una reducción de 50% aproximadamente en la dosis de dexametasona (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Metilprednisolona: La administración de **EMEND** en un régimen de 125 mg el Día 1, y de 80 mg/día los Días 2 y 3, aumentó 1,3 veces el ABC de metilprednisolona (un sustrato de la isoenzima CYP3A4) el Día 1, y 2,5 veces el Día 3, cuando metilprednisolona fue administrada en forma concomitante por vía intravenosa a una dosis de 125 mg el Día 1, y por vía oral a una dosis de 40 mg los Días 2 y 3. La dosis habitual de metilprednisolona IV debe reducirse 25% aproximadamente, y la dosis habitual de metilprednisolona oral debe reducirse aproximadamente 50% cuando se administre en forma concomitante con **EMEND** (régimen de 125 mg /80 mg), a fin de lograr exposiciones a metilprednisolona similares a las obtenidas cuando se la administra sin **EMEND**.

Agentes quimioterápicos: En estudios clínicos, **EMEND** (en régimen de 125 mg / 80 mg) fue administrado con los siguientes agentes quimioterápicos, metabolizados principalmente o en parte por la

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

isoenzima CYP3A4: etopósido, vinorelbine, docetaxel y paclitaxel. Las dosis de dichos agentes no se ajustaron para tener en cuenta las potenciales interacciones medicamentosas.

Docetaxel: En un estudio separado de farmacocinética, **EMEND** (en régimen de 125 mg / 80 mg) no influenció la farmacocinética del docetaxel.

Vinorelbine: En un estudio separado de farmacocinética, **EMEND** (en régimen de 125 mg / 80 mg) no influenció la farmacocinética del vinorelbine.

Warfarina: Se administró una dosis única de 125 mg de **EMEND** el Día 1, y 80 mg/día los días 2 y 3 a sujetos sanos que se encontraban estabilizados con tratamiento crónico con warfarina. Si bien **EMEND** no tuvo efecto en el ABC plasmático de warfarina R(+) ó S(-), determinado el Día 3, hubo una disminución de 34% en la concentración mínima de warfarina S(-) (un sustrato de CYP2C9), acompañada por una reducción de 14% en el tiempo de protrombina (expresado como relación internacional normalizada o RIN) 5 días luego de completar la dosis con **EMEND**. En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el tiempo de protrombina (RIN) se debe controlar en el período de 2 semanas, particularmente entre los días 7 y 10, luego de iniciar el régimen de 3 días de **EMEND** con cada ciclo de quimioterapia.

Tolbutamida: Cuando se administró **EMEND** 125 mg en el día 1 y 80 mg/día en los días 2 y 3, disminuyó el ABC de la tolbutamida (sustrato de la CYP2C9) en un 23 % en el día 4, 28 % en el día 8, y 15 % en el día 15, cuando una dosis única de tolbutamida 500 mg fue administrada por vía oral antes de la administración del régimen de 3 días de **EMEND** y en los días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos orales: La administración concomitante de una cápsula de 100 mg de aprepitant una vez al día durante 14 días con un anticonceptivo oral de 35 μg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona, produjo una disminución de 43% en el ABC de etinilestradiol, y redujo un 8% el ABC de noretindrona.

En otro estudio, se administró una dosis única diaria de un anticonceptivo oral conteniendo etinilestradiol y noretindrona entre los días 1 al 21 y se administró **EMEND** en un régimen de 125 mg en el día 8 y 80 mg/día en los días 9 y 10 con ondansetrón 32 mg IV en el día 8 y dexametasona por vía oral administrada como 12 mg en el día 8 y 8 mg/día en los días 9, 10 y 11. En el estudio, el ABC del etiniles-

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Farm. ELIZABET MAYER
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

A.N.M.A.T. FOLIO 93

tradiol disminuyó un 19 % en el día 10 y hubo una disminución de hasta el 64 % en las concentraciones mínimas de etinilestradiol durante los días 9 al 21. Aunque no se observó acción del **EMEND** sobre el ABC de la noretindrona en el día 10, hubo una disminución de hasta el 60% en las concentraciones mínimas de noretindrona entre los días 9 al 21.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales durante y hasta los 28 días posteriores a la administración de **EMEND** puede verse reducida. Deben utilizarse métodos anticonceptivos alternativos o de refuerzo durante el tratamiento con **EMEND** y durante el mes posterior a la última dosis de **EMEND**.

Midazolam: **EMEND** aumentó 2,3 veces el ABC de midazolam (un sustrato sensible de la isoenzima CYP3A4) el Día 1, y 3,3 veces el Día 5, cuando se administró una dosis única de midazolam 2 mg en forma concomitante el Día 1 y el Día 5 de un régimen de **EMEND** 125 mg el Día 1, y 80 mg/día los Días 2 a 5. Cuando midazolam u otras benzodiazepinas metabolizadas por la CYP3A4 (alprazolam, triazolam) se administren en forma concomitante con **EMEND** (en régimen de 125 mg / 80 mg) deberán considerarse los efectos potenciales de las concentraciones plasmáticas elevadas de dichos agentes.

En otro estudio con administración intravenosa de midazolam, **EMEND** se administró como 125 mg en el día 1 y 80 mg/día en los días 2 y 3 , y se administró midazolam 2 mg por vía IV previo a la administración del régimen de tres días de **EMEND** y en los días 4, 8 y 15. **EMEND** incrementó el ABC de midazolam en un 25 % en el día 4 y disminuyó el ABC de midazolam en un 19% en el día 8 relativo a la dosis de **EMEND** entre los días 1 al 3. Estos efectos no se consideraron de relevancia clínica. El ABC del midazolam en el día 15 fue similar a la observada al inicio.

Hubo un estudio adicional más, que se completó con la administración intravenosa de midazolam y **EMEND.** Se administró midazolam 2 mg por vía IV una hora después de la administración oral de una dosis única de **EMEND** 125 mg. El ABC plasmático del midazolam se incrementó 1,5 veces. Este efecto no se consideró de importancia clínica.

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de aprepitant

Aprepitant es un sustrato para la isoenzima CYP3A4; por lo tanto, la administración concomitante de **EMEND** con drogas que inhiban la actividad de la CYP3A4 puede producir incrementos en las concen-

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

traciones plasmáticas de aprepitant. En consecuencia, la administración concomitante de **EMEND** con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol) debe abordarse con precaución. Sin embargo, la administración concomitante de **EMEND** con inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem) no produce cambios clínicamente significativos en las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

Aprepitant es un sustrato para la isoenzima CYP3A4; por lo tanto, la administración concomitante de **EMEND** con fármacos que sean inductores potentes de la actividad de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina) puede producir concentraciones plasmáticas reducidas de aprepitant, lo cual puede disminuir la eficacia de **EMEND**.

Ketoconazol: cuando se administró una dosis única de 125 mg de **EMEND** el Día 5 de un régimen de 10 días de ketoconazol 400 mg/día (un inhibidor potente de la isoenzima CYP3A4), el ABC de aprepitant aumentó 5 veces aproximadamente y la vida media terminal promedio de aprepitant aumentó aproximadamente 3 veces. La administración concomitante de **EMEND** con inhibidores potentes de la CYP3A4 debe abordarse con precaución.

Rifampicina: cuando se administró una dosis única de 375 mg de **EMEND** el Día 9 de un régimen de 14 días de rifampicina 600 mg/día (un potente inductor de la isoenzima CYP3A4), el ABC de aprepitant disminuyó aproximadamente 11 veces, y la vida media terminal promedio disminuyó aproximadamente 3 veces. La administración concomitante de **EMEND** con drogas que inducen la actividad de la CYP3A4 puede producir concentraciones plasmáticas reducidas de **EMEND** y disminuir su eficacia.

Otras interacciones

Diltiazem: en pacientes con hipertensión leve a moderada, la administración de aprepitant una vez al día, en una formulación en comprimidos comparable a los 230 mg de la formulación en cápsulas, con diltiazem 120 mg, 3 veces al día, durante 5 días, produjo un aumento de 2 veces en el ABC de aprepitant y un aumento simultáneo de 1,7 veces en el ABC de diltiazem. Estos efectos farmacocinéticos no produjeron cambios clínicamente significativos en el ECG, frecuencia cardíaca o presión arterial, más allá de los cambios producidos por diltiazem por sí solo.

Paroxetina: la administración concomitante de 1 dosis una vez al día de aprepitant, en una formulación en comprimidos comparable a los 85 mg ó 170 mg de la formulación en cápsulas, con paroxetina

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

20 mg una vez al día, produjo una disminución de 25% aproximadamente en el ABC, y de 20% aproximadamente en la C_{max}, tanto de aprepitant como de paroxetina.

EMBARAZO

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **EMEND** debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

LACTANCIA

En ratas en período de lactancia, aprepitant es excretado en la leche materna. Se desconoce si este fármaco es excretado en la leche humana. Dado que muchos fármacos son excretados en la leche humana, y debido a los posibles efectos adversos de **EMEND** sobre los niños lactantes, deberá decidirse entre suspender la lactancia o suspender la droga, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

USO PEDIÁTRICO

No se han establecido la seguridad y efectividad de **EMEND** en pacientes pediátricos.

USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En estudios clínicos, la seguridad y eficacia de **EMEND** en pacientes añosos (≥ 65 años) resultaron comparables a las observadas en pacientes más jóvenes (< 65 años). No se requieren ajustes de dosificación en pacientes de edad avanzada.

REACCIONES ADVERSAS:

La seguridad general de aprepitant fue evaluada en aproximadamente 5.300 individuos.

PREVENCIÓN DE NÁUSEAS Y VÓMITOS INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia altamente emetogénica

En 2 ensayos clínicos bien controlados, con pacientes que recibían quimioterapia oncológica altamente emetogénica, 544 pacientes fueron tratados con aprepitant durante el Ciclo 1 de quimioterapia, y 413

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

de dichos pacientes fueron tratados con aprepitant durante la extensión de Ciclos Múltiples hasta durante 6 ciclos de quimioterapia. **EMEND** se administró en combinación con ondansetrón y dexametasona (régimen de aprepitant), y resultó generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas informadas en estos estudios clínicos fueron descriptas como de intensidad leve a moderada.

Durante el Ciclo 1, se informaron reacciones adversas relacionadas con la droga en 17% aproximadamente de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant, comparado con 13% aproximadamente de pacientes tratados con terapia estándar. El tratamiento fue suspendido por reacciones adversas relacionadas con la droga en 0,6% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant, comparado con 0,4% de los pacientes tratados con la terapia estándar.

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la droga, informadas en pacientes tratados con el régimen de aprepitant y más importantes que en la terapia estándar fueron: hipo (4,6%), astenia/ fatiga (2,9%), aumento en el nivel de ALT (2,8%), constipación (2,2%), cefalea (2,2%) y anorexia (2,0%).

Quimioterapia moderadamente emetogénica

En dos estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron quimioterapia oncológica moderadamente emetogénica, 868 pacientes fueron tratados con aprepitant durante el ciclo 1 de quimioterapia, y 686 de estos pacientes continuaron en las extensiones por hasta 4 ciclos de quimioterapia. En ambos estudios, **EMEND** se administró en combinación con ondansetrón y dexametasona (régimen de aprepitant) y fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios clínicos fueron descriptas en cuanto a su intensidad como leves o moderadas.

En los datos del análisis combinado del ciclo 1 para estos dos estudios, las reacciones adversas vinculadas a la droga fueron reportadas en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant, comparado con aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con terapia estándar. En el 0.7 % de los pacientes tratados con régimen de aprepitant, se discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas vinculadas a la droga, en comparación con 0,2 % de pacientes tratados con terapia estándar.

La reacción adversa mas común, vinculada a la droga, y reportada con una incidencia mayor en los pacientes tratados con régimen de aprepitant que con la terapia estándar fue fatiga (1.4 %).

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

A.N.M.A.T. FOLIO 57 MESA DE ENTRADAS

Quimioterapia alta y moderadamente emetogénica

Las experiencias adversas relacionadas con la droga observadas ya sea en los estudios HEC o MEC en pacientes tratados con el régimen de aprepitant, y con una incidencia mayor que en la terapia estándar fueron las siguientes:

[Frecuente (>1/100; <1/10) Infrecuente (>1/1000, <1/100)]

Infecciones e infestaciones:

Infrecuentes: candidiasis, infección estafilocóccica.

Trastornos hematológicos y del sistema linfático:

Infrecuentes: anemia, neutropenia febril.

Trastornos de la alimentación y metabólicos:

Frecuente: anorexia.

Infrecuentes: aumento de peso, polidipsia.

Trastornos psiquiátricos:

Infrecuentes: desorientación, euforia, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: cefalea, mareos.

Infrecuentes: trastornos del sueño, trastornos cognitivos, letargia, somnolencia.

Trastornos oculares:

Infrecuente: conjuntivitis.

Trastornos del oído y laberínticos:

Infrecuente: tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Infrecuente: bradicardia, palpitaciones.

Trastornos vasculares:

Infrecuentes: sensación de calor.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Frecuente: hipo.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

A.N.M.A.T. FOLIO 58 ANEXO DE INTERNADOS

Infrecuentes: faringitis, picazón, tos, goteo nasal, irritación de garganta.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: constipación, diarrea, dispepsia, regurgitación.

Infrecuentes: náuseas, reflujo ácido, disgeusia, molestia epigástrica, constipación, enfermedad de reflujo gastroesofágico, úlcera duodenal perforante, vómitos, dolor abdominal, sequedad de boca, enterocolitis, flatulencia, estomatitis.

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo:

Infrecuentes: rash cutáneo, acné, fotosensibilidad, hiperhidrosis, seborrea, prurito, lesiones en piel.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Infrecuentes: calambres, mialgia.

Trastornos renales y urinarios:

Infrecuentes: poliuria, disuria, polaquiuria.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración de la droga:

Frecuentes: astenia/ fatiga.

Infrecuente edema, rubor, molestias torácicas, malestar, sed.

Investigaciones:

Frecuentes: incremento en el nivel de ALT, incremento en el nivel de AST.

Infrecuentes: incremento de la fosfatasa alcalina, hiperglucemia, hematuria microscópica, hiponatremia, disminución de peso.

Los perfiles de experiencias adversas en las extensiones de Ciclos Múltiples de los estudios HEC y MEC por hasta durante 6 ciclos de quimioterapia fueron generalmente similares a los observados en el Ciclo 1.

En otro estudio clínico de nauseas y vómitos inducidos por quimioterapia (CINV), se informó como reacción adversa seria, un caso de síndrome de Stevens-Johnson en un paciente que recibía aprepitant con quimioterapia oncológica.

Experiencia Post- comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se identificaron en el período post-comercialización con la utilización de aprepitant.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Debido a que estas reacciones se reportaron en forma voluntaria, por un número de población de tamaño incierto, en general no es posible realizar una estimación precisa de la frecuencia, ni establecer una relación causal con la exposición a la droga.

Trastornos dermatológicos y del tejido subcutáneo: prurito, rash, urticaria.

Trastornos del sistema inmune: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No se dispone de información específica acerca del tratamiento por sobredosis de **EMEND**. La administración de dosis únicas de hasta 600 mg de aprepitant resultó generalmente bien tolerada en sujetos sanos. Aprepitant fue generalmente bien tolerado cuando se administró en una dosis de 375 mg una vez al día hasta durante 42 días a pacientes en estudios que no eran de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. En 33 pacientes oncológicos, la administración de una dosis única de 375 mg de aprepitant el Día 1, y de 250 mg una vez al día los Días 2 a 5, resultó generalmente bien tolerada.

En un paciente que ingirió 1.440 mg de aprepitant se informaron somnolencia y cefalea.

En caso de sobredosis, **EMEND** debe ser suspendido, y se debe proporcionar tratamiento y monitoreo de apoyo generales. Debido a la actividad antiemética de aprepitant, la emesis inducida por fármacos puede no resultar efectiva.

Aprepitant no se puede eliminar por hemodiálisis.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

EMEND se presenta en 1 estuche combinado con 2 blisters conteniendo 1 cápsula de **125 mg** y 2 cápsulas de **80 mg**

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentu
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

FOLIO 60

Restricted
Confidential
Limited access

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

MANTENER EL ENVASE BIEN CERRADO, EN LUGAR SECO, (HUMEDAD RELATIVA MENOR AL 60%) Y A TEMPERATURAS POR DEBAJO DE LOS 25°C

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 51.158
Director Técnico: Miguel Á. Fiorito

Importado y Comercializado por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. del Libertador 1410 – Vicente López –Buenos Aires

Elaborado por:

MERCK & Co. Inc.

770 Sumneytown Pike

West Point, PA 19486-0004 – Estados Unidos

WPC-EMD-C-052009

Última Revisión ANMAT: .....

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Farm ELIZABET RIVAS
Apoderada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
CODIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436