



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº

0993

BUENOS AIRES, **05 FEB 2014**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018012-13-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EMEND IV / FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSION 150 mg, aprobada por Certificado Nº 56.431.

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 Nº: 5904/96 y Circular ANMAT Nº 004/13.

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

9 H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo

DISPOSICIÓN Nº 0993

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 224 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada EMEND IV / FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSION 150 mg, aprobada por Certificado Nº 56.431 y Disposición Nº 6289/11, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 165 a 180, 184 a 200 y 204 a 220, para los prospectos y de fojas 181 a 183, 201 a 203 y 221 a 223, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6289/11 los prospectos autorizados por las fojas 165 a 180 y la



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 0993

información para el paciente autorizada por las fojas 181 a 183, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

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 56.431 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

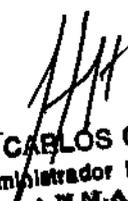
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente --con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018012-13-2

DISPOSICIÓN Nº

9
js

0993


DR. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A. 7.

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 0993 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.431 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: EMEND IV / FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSION 150 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6289/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002385-11-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 5115/13.-	Prospectos de fs. 165 a 180, 184 a 200 y 204 a 220, corresponde desglosar de fs. 165 a 180. Información para el paciente de fs. 181 a 183, 201 a 203 y 221 a 223, corresponde desglosar de fs. 181 a 183.-

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



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de Autorización N° 56.431 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **05 FEB 2014**

Expediente N° 1-0047-0000-018012-13-2

DISPOSICIÓN N°

js

0993

HH
Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



0993



PROYECTO DE NUEVO PROSPECTO
EMEND IV®
FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA 150 mg
Solución para Infusión

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada vial de 10 ml **EMEND IV** 150 mg contiene:

Fosaprepitant Dimeglumina (ácido libre) (equivalente a 245.3 mg de Fosaprepitant dimeglumina), 150.0 mg.

Excipientes: Edetato disódico, Polisorbato 80, Lactosa anhidra, Hidróxido de sodio (para ajustar PH), Acido clorhídrico (para ajustar PH), c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos, código ATC: A04A D12.

Fosaprepitant es el profármaco de aprepitant y cuando se administra por vía intravenosa se convierte rápidamente en aprepitant.

INDICACIONES

EMEND IV, 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**).

EMEND IV 150 mg se administra como parte de un tratamiento combinado (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Fosaprepitant, un profármaco de aprepitant, cuando se administra por vía intravenosa se convierte rápidamente en aprepitant. Las concentraciones plasmáticas de fosaprepitant están por debajo de los niveles cuantificables a los 30 minutos de completar la infusión.

MECANISMO DE ACCIÓN

Fosaprepitant, un profármaco de aprepitant, su efecto antiemético es atribuible al aprepitant.

Aprepitant tiene un único modo de acción; es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurokinina 1 (NK¹) humana. Los ensayos de screening mostraron que el aprepitant era al menos 3000 veces más selectivo por el receptor NK¹ en comparación a otra enzima, transportador, canal iónico y sitios receptores

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentou
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

incluyendo los receptores de dopamina y serotonina, que son blancos para los tratamientos existentes para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.

- Se demostró que los antagonistas por los receptores NK¹ inhiben preclínicamente a la émesis inducida por los agentes citotóxicos quimioterápicos, como el cisplatino, a través de acciones centrales. Los estudios en humanos y preclínicos de Tomografía por 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-HT₃ Ondansetrón y del corticosteroide dexametasona, en contra de la émesis inducida por cisplatino.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de una dosis única intravenosa de 150 mg de fosaprepitant administrada a voluntarios sanos como una infusión de 20 minutos, el AUC_{0-∞} medio de aprepitant fue de 35,0 µg·h/ml y la concentración máxima media de aprepitant fue 4,01 µg/ml.

Distribución

Aprepitant presenta una elevada unión a proteínas, con una media del 97 %. La media geométrica del volumen de distribución en el estado equilibrio (Vd_{ss}) de aprepitant estimada de una dosis única intravenosa de 150 mg de fosaprepitant es aproximadamente de 82 litros en el ser humano.

Metabolismo

Fosaprepitant se transforma rápidamente en aprepitant en preparaciones hepáticas de seres humanos incubadas in vitro. Además, fosaprepitant experimentó una conversión rápida y casi completa a aprepitant en preparaciones S9 de otros tejidos humanos incluyendo riñón, pulmón e íleon. Por tanto, parece que la conversión de fosaprepitant a aprepitant se puede producir en múltiples tejidos. En seres humanos, fosaprepitant administrado por vía intravenosa se convirtió rápidamente en aprepitant durante los 30 minutos después de terminar la infusión.

Aprepitant se metaboliza extensamente. En adultos jóvenes sanos, aprepitant representa aproximadamente el 19 % de la radiactividad plasmática durante las 72 horas posteriores a la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de fosaprepitant-[C¹⁴], un profármaco de aprepitant, lo que indica una elevada presencia de metabolitos en el plasma. En el plasma humano se han identificado doce metabolitos de aprepitant. El metabolismo de aprepitant se produce en gran medida por oxidación en el anillo de morfina y sus cadenas laterales y los metabolitos resultantes sólo fueron débilmente activos. Estudios in vitro en los que se usaron microsomas hepáticos humanos indicaron que aprepitant se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 y posiblemente con una contribución menor a través del CYP1A2 y del CYP2C19.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INT.
Farm. Sebastián Dario Goldent
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



0'919'3



MSD



Todos los metabolitos observados en orina, heces y plasma después de la administración por vía intravenosa de 100 mg de fosaprepitant-[C¹⁴] se observaron también después de la administración oral de aprepitant-[C¹⁴]. Durante la conversión de 245,3 mg de fosaprepitant dimeglumina (equivalente a 150 mg de fosaprepitant) a aprepitant, se liberaron 23,9 mg de ácido fosfórico y 95,3 mg de meglumina.

Eliminación

Aprepitant no se elimina inalterado en la orina. Los metabolitos se eliminan en la orina y a través de excreción biliar en las heces. Después de una dosis única intravenosa de 100 mg de fosaprepitant-[C¹⁴] administrada a sujetos sanos, el 57 % de la radiactividad se recuperó en la orina y el 45 % en las heces.

La farmacocinética de aprepitant es no lineal en el intervalo de dosis terapéutica. La semivida terminal de aprepitant después de una dosis intravenosa de 150 mg de fosaprepitant fue aproximadamente de 11 horas. El aclaramiento plasmático medio geométrico de aprepitant después de una dosis intravenosa de 150 mg de fosaprepitant fue aproximadamente de 73 ml/min.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

EMEND IV es un profármaco liofilizado de aprepitant para administración intravenosa.

En combinación con **EMEND IV** 150 mg no se administra aprepitant por vía oral.

Posología

EMEND IV 150 mg se administra como una infusión **durante 20 - 30 minutos** sólo el día 1, iniciada aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia. **EMEND IV** se debe administrar junto con un corticosteroide y un antagonista 5-HT₃ como se especifica en las tablas siguientes. El prospecto del antagonista 5HT₃ co-administrado debe ser consultado antes de iniciar el tratamiento con EMEND IV 150 mg.

Dosis recomendada para la prevención de las náuseas y vómitos asociados con quimioterapia emetógena.

Pauta de administración con quimioterapia altamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND IV	150 mg vía intravenosa	nada	nada	nada
Dexametasona*	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral 2 veces al día	8 mg vía oral 2 veces al día
5-HT ₃ Antagonista	Consulte el prospecto del antagonista 5-HT ₃ seleccionado para la dosis apropiada	nada	nada	nada

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

d



9 9 9 3



*Dexametasona se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1 y por la mañana los días 2 a 4. Dexametasona se debe administrar también por la noche los días 3 y 4. La dosis de dexametasona tiene en cuenta las interacciones con principios activos.

Pauta de administración con quimioterapia moderadamente emetógena.

	Día 1
EMEND IV	150 mg vía intravenosa
Dexametasona*	12 mg vía oral
5-HT ₃ Antagonista	Consulte el prospecto del antagonista 5-HT ₃ seleccionado para la dosis apropiada

*Dexametasona se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1. La dosis de dexametasona tiene en cuenta las interacciones con principios activos.

Los datos de eficacia en combinación con otros corticoesteroides y antagonistas 5-HT₃ son limitados.

Para información adicional sobre la administración conjunta con corticoesteroides, ver **Interacciones Medicamentosas**.

Consulte el prospecto de los medicamentos antieméticos que se administran de forma conjunta.

Información General

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

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

No se requieren ajustes de dosis en pacientes afeosos.

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 estadio 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).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Sexo

No es necesario ajustar la dosis según el sexo.

Pacientes con insuficiencia renal

d

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Adoptado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en aquellos con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. **EMEND IV** se debe usar con precaución en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **EMEND IV** en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

EMEND IV 150 mg se debe administrar por vía intravenosa y no por vía intramuscular o subcutánea.

La administración intravenosa se realiza preferiblemente mediante una infusión intravenosa continua durante 20-30 minutos. No administrar **EMEND IV** como una inyección intravenosa rápida o una solución no diluida.

Instrucciones de reconstitución y dilución de EMEND IV

1. Inyectar 5 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) dentro del vial.

Asegurar que la solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) se añade al vial a lo largo de la pared del mismo para evitar que se forme espuma. Mover el vial cuidadosamente.

Evitar agitar y sacudir la solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) dentro del vial.

2. Preparar una bolsa de infusión que contenga **145 ml** de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) (por ejemplo, quitando 105 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) de una bolsa de infusión de 250 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %)).

3. Retirar el volumen completo del vial y transferirlo dentro de la bolsa de infusión que contiene 145 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para **obtener un volumen total de 150 ml**. Invertir delicadamente la bolsa 2-3 veces.

La solución final reconstituida es estable por 24 horas a temperatura ambiente o por debajo de 25°C.

El aspecto de la solución reconstituida es el mismo que el aspecto del diluyente empleado. Se debe realizar una inspección visual del medicamento reconstituido y diluido antes de administrarse, para ver si hay presencia de partículas o decoloración. No hay requisitos específicos de eliminación.

Precaución: EMEND IV no debe ser mezclado o reconstituido con soluciones las cuales su compatibilidad física y química no ha sido establecida. EMEND IV es incompatible con cualquier solución que contenga cationes divalentes (por ejemplo, Ca^{2+} , Mg^{2+}), incluyendo la solución Ringer lactato y la solución de Hartmann.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Adaptador

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



CONTRAINDICACIONES

EMEND IV está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a fosaprepitant, aprepitant, polisorbato 80 o alguno de los demás excipientes.

EMEND IV 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**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. **EMEND IV** se debe usar con precaución en estos pacientes.

Interacciones con el CYP3A4

EMEND IV se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante principios activos metabolizados principalmente a través del CYP3A4 y con un rango terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina (ver **Interacciones Medicamentosas**). Además, se debe actuar con especial precaución cuando se administre de forma conjunta con irinotecan debido a que esta combinación puede provocar un aumento de la toxicidad.

La administración conjunta de fosaprepitant con derivados de alcaloides ergóticos, que son sustratos del CYP3A4, puede producir un aumento de la concentración plasmática de estos principios activos.

Por lo tanto, se debe tener precaución debido al posible riesgo de toxicidad ergótica relacionada.

Se debe evitar la administración concomitante de fosaprepitant con principios activos que sean potentes inductores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), puesto que la combinación puede provocar un descenso en las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver **Interacciones Medicamentosas**). No se recomienda la administración concomitante de fosaprepitant con preparados a base de plantas que contienen hipérico (*Hypericum perforatum*; también conocido como Hierba de San Juan).

Se debe tener especial precaución cuando se administre fosaprepitant de forma concomitante con principios activos que sean inhibidores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa), puesto que la combinación se espera que provoque un aumento de las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver **Interacciones Medicamentosas**).

Administración conjunta con warfarina (un sustrato CYP2C9)

La administración conjunta de aprepitant oral con warfarina da lugar a una disminución del tiempo de protrombina, recogido como coeficiente internacional normalizado (INR, International Normalised Ratio). En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el INR debe vigilarse cuidadosamente durante 2 semanas después del uso de fosaprepitant para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (ver **Interacciones Medicamentosas**).

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Abogado

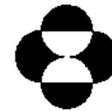
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

0191913





0993



MSD



Administración conjunta con anticonceptivos hormonales

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y hasta 28 días después de la administración de fosaprepitant. Durante el tratamiento con fosaprepitant y, en los 2 meses siguientes a la última dosis de fosaprepitant, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos o adicionales (ver **Interacciones Medicamentosas**).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos aislados de reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo rubor, eritema y disnea, durante la infusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad generalmente han respondido a la interrupción de la infusión y a la administración de tratamiento adecuado. No se recomienda reiniciar la infusión en pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones de la administración y en el lugar de la infusión

EMEND IV no se debe administrar como una inyección intravenosa rápida, sino que siempre se debe diluir y administrar como una infusión intravenosa lenta (ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**). **EMEND IV** no se debe administrar ni por vía intramuscular ni por vía subcutánea. Para las dosis más altas se han observado casos de trombosis leves en el lugar de la inyección (ver **SOBREDOSIFICACIÓN**). Si aparecen signos o síntomas de irritación local, se debe finalizar la inyección o infusión y a continuación reiniciarla en otra vena.

Interacciones Medicamentosas

Tras la administración por vía intravenosa, fosaprepitant se convierte rápidamente en aprepitant.

Después de la administración de fosaprepitant intravenoso es probable que se produzcan interacciones con otros medicamentos con los principios activos con los que interacciona aprepitant oral. La información incluida a continuación proviene de los estudios llevados a cabo con aprepitant oral y de estudios llevados a cabo con fosaprepitant intravenoso administrado de forma conjunta con dexametasona, midazolam o diltiazem.

Fosaprepitant 150 mg, administrado en una dosis única, es un inhibidor débil del CYP3A4. Fosaprepitant o aprepitant no parece que interaccionen con el transportador de la P-glicoproteína, como demuestra la falta de interacción de aprepitant oral con digoxina. Se anticipa que fosaprepitant provocaría inducción menor que la causada por la administración de aprepitant oral o no causaría inducción del CYP2C9, del CYP3A4 y de las reacciones de glucuronidación. No existen datos de los efectos sobre el CYP2C8 y CYP2C19.

Efecto de fosaprepitant sobre la farmacocinética de otros principios activos

Inhibición del CYP3A4

Al tratarse de un inhibidor débil del CYP3A4, fosaprepitant 150 mg dosis única puede causar un aumento transitorio de las concentraciones plasmáticas de los principios activos administrados de forma conjunta que se metabolizan a través del CYP3A4. La exposición total de los sustratos del CYP3A4 puede elevarse hasta aproximadamente 2 veces los días 1 y 2 después de la administración conjunta con una dosis única de fosaprepitant 150 mg. Fosaprepitant no se debe usar de forma conjunta con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. Fosaprepitant inhibe el CYP3A4, lo

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Autorizado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

d

0993



que puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos principios activos, pudiendo provocar reacciones adversas graves o potencialmente mortales (ver **CONTRAINDICACIONES**). Se deberá tener especial cuidado durante la administración concomitante de fosaprepitant y principios activos que son metabolizados principalmente a través del CYP3A4 y con un rango terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

Corticoesteroides

Dexametasona: La dosis de dexametasona oral en los días 1 y 2 se debe reducir aproximadamente en un 50 % cuando se administra conjuntamente con fosaprepitant 150 mg el día 1 para alcanzar exposiciones de dexametasona similares a las obtenidas cuando se administra sin fosaprepitant 150 mg. Fosaprepitant 150 mg, administrado como una dosis única intravenosa el día 1, aumentó el AUC_{0-24hs} de dexametasona, un sustrato del CYP3A4, un 100 % el día 1, un 86 % el día 2 y un 18 % el día 3, cuando se administró dexametasona de forma conjunta como una dosis única oral de 8 mg los días 1, 2 y 3.

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 isoenzima CYP3A4: etopósido, vinorelbine, docetaxel, ifosfamida, ciclofosfamida, irinotecan y paclitaxel. Las dosis de dichos agentes no se ajustaron para tener en cuenta las potenciales interacciones medicamentosas. Se recomienda precaución y un monitoreo cuidadoso de los pacientes que reciben estos agentes u otro agente quimioterápico metabolizado principalmente por CYP3A4. Eventos post-marketing de neurotoxicidad, una reacción adversa potencial de la ifosfamida, se han reportado después de la administración conjunta de aprepitant e ifosfamida (Ver **PRECAUCIONES**).

Docetaxel: En un estudio separado de farmacocinética, aprepitant administrado por vía oral, no influyó la farmacocinética del docetaxel.

Vinorelbine: En un estudio separado de farmacocinética, aprepitant administrado por vía oral, no influyó la farmacocinética del vinorelbine.

Antineoplásicos

No se han llevado a cabo estudios de interacción con fosaprepitant 150 mg y antineoplásicos; sin embargo, en base a los estudios con aprepitant oral y docetaxel y vinorelbina, **EMEND IV** 150 mg no se espera que tenga interacciones clínicamente relevantes con docetaxel y vinorelbina administrados intravenosamente. No se puede descartar una interacción con medicamentos antineoplásicos administrados por vía oral que se metabolizan principal o parcialmente a través del CYP3A4 (p. ej. etopósido, vinorelbina). Se debe tener precaución cuando los pacientes reciban estos medicamentos y puede ser conveniente una vigilancia adicional (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

d

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Adgero

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentv
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Inmunosupresores

Tras una dosis única de fosaprepitant 150 mg, se espera un incremento moderado transitorio durante dos días, posiblemente seguido de una leve disminución en la exposición de los inmunosupresores metabolizados por el CYP3A4 (por ej. ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus). Dada la corta duración del incremento en la exposición, no se recomienda una reducción de dosis del inmunosupresor, en base a la monitorización de la dosis terapéutica, el mismo día y el día después de la administración de **EMEND IV**.

Midazolam

Fosaprepitant 150 mg, administrado como una dosis única intravenosa el día 1, aumentó el AUC_{0-∞} de midazolam un 77 % el día 1 y no tuvo efecto el día 4, cuando midazolam se administró de forma conjunta como una dosis única oral de 2 mg los días 1 y 4. Fosaprepitant 150 mg, como una dosis única el día 1, es un inhibidor débil del CYP3A4, sin observarse evidencia de inhibición o inducción del CYP3A4 el día 4.

Los posibles efectos de aumentos en las concentraciones plasmáticas de midazolam u otras benzodiazepinas metabolizadas a través del CYP3A4 (alprazolam, triazolam) se deben tener en cuenta al administrar de forma conjunta estos medicamentos con **EMEND IV**.

Diltiazem

No se han llevado a cabo estudios de interacción con fosaprepitant 150 mg y diltiazem; sin embargo, se debe tener en cuenta el siguiente estudio con 100 mg de fosaprepitant cuando se usa **EMEND IV** 150 mg con diltiazem. En pacientes con hipertensión de leve a moderada, la infusión de 100 mg de fosaprepitant durante 15 minutos con diltiazem 120 mg 3 veces al día, incrementó 1,4 veces el AUC de diltiazem y produjo un descenso pequeño pero clínicamente significativo de la presión sanguínea, pero no produjo un cambio clínicamente significativo en la frecuencia cardiaca o en el intervalo PR.

Inducción

La dosis única de fosaprepitant 150 mg no induce el CYP3A4 los días 1 y 4 en el estudio de interacción con midazolam. Se anticipa que **EMEND IV** causaría inducción menor que la causada por la administración de un régimen de tratamiento de 3 días con aprepitant oral o no causaría inducción del CYP2C9, del CYP3A4 y de las reacciones de glucuronidación, ya que se ha observado una inducción transitoria con efecto máximo en los 6-8 días después de la primera dosis de aprepitant. El régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant oral produjo una reducción de aproximadamente el 30-35 % del AUC de sustratos del CYP2C9 y hasta un 64 % de disminución de las concentraciones pico de etinil estradiol. No existen datos de los efectos sobre el CYP2C8 y CYP2C19. Se aconseja precaución cuando se administren con **EMEND IV** warfarina, acenocumarol, tolbutamida, fenitoína u otros principios activos que se sabe son metabolizados por el CY2C9.

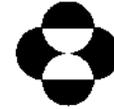
Warfarina

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
ApoDERADO

Merck Sharp & Dohme ARG. INC
Dr. Sebastián Darío Goldentu
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



0919 3



MSD



En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el tiempo de protrombina (INR) se debe vigilar cuidadosamente durante el tratamiento con **EMEND IV** y durante 2 semanas después del uso de **EMEND IV** para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

Tolbutamida

Cuando se administró aprepitant oral 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 y en los días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos hormonales

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant y durante 28 días después de la administración. Durante el tratamiento con fosaprepitant y en los 2 meses siguientes después del uso de fosaprepitant, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos o adicionales.

Antagonistas 5-HT₃

No se han llevado a cabo estudios de interacción con fosaprepitant 150 mg y antagonistas 5-HT₃; sin embargo, en estudios de interacción clínica, el régimen de tratamiento de aprepitant oral no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetrón o hidrodolasetrón (el metabolito activo de dolasetrón). Por lo tanto, no hay evidencia de interacción con el uso de **EMEND IV** 150 mg y antagonistas 5-HT₃.

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de aprepitant como resultado de la administración de fosaprepitant 150 mg.

La administración concomitante de fosaprepitant con principios activos que inhiben la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa) se debe abordar con precaución, ya que la combinación se espera que provoque una elevación de varias veces las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**). Ketoconazol incrementó la semivida terminal de aprepitant oral alrededor de 3 veces.

Se debe evitar la administración concomitante de fosaprepitant con principios activos que inducen de forma importante la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), ya que la combinación puede provocar descensos en las concentraciones plasmáticas de aprepitant que pueden conducir a una disminución de la eficacia. No se recomienda la administración concomitante de fosaprepitant con preparados a base de plantas que contienen hipérico (*Hypericum perforatum*, también conocido como Hierba de San Juan). Rifampicina disminuyó la semivida terminal de aprepitant oral un 68 %.

Diltiazem

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú:
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



No se han llevado a cabo estudios de interacción con fosaprepitant 150 mg y diltiazem; sin embargo, se debe tener en cuenta el siguiente estudio con 100 mg de fosaprepitant cuando se usa **EMEND IV** 150 mg con diltiazem. La infusión de 100 mg de fosaprepitant durante 15 minutos junto con 120 mg de diltiazem 3 veces al día, incrementó 1,5 veces el AUC de aprepitant. Este efecto no se consideró clínicamente relevante.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a fosaprepitant y aprepitant durante el embarazo.

La toxicidad sobre la reproducción de fosaprepitant y aprepitant no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios en animales no se pudieron alcanzar niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en humanos. Estos estudios no indicaron efectos nocivos directos ni indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Se desconocen los posibles efectos sobre la reproducción de alteraciones en la regulación de la neurocinina. **EMEND IV** no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

Aprepitant se excreta en la leche de ratas lactantes después de la administración intravenosa de fosaprepitant así como después de la administración oral de aprepitant. Dado que muchos fármacos son excretados en la leche humana, y debido a los posibles efectos adversos de **EMEND IV** sobre los niños lactantes, deberá decidirse entre suspender la lactancia o suspender la droga, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Fertilidad

El potencial efecto de fosaprepitant y aprepitant sobre la fertilidad no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios en animales no se pudieron alcanzar niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en humanos. Estos estudios de fertilidad no indicaron efectos nocivos directos o indirectos con respecto al estado de apareamiento, fertilidad, desarrollo embrionario/fetal, o recuento de espermia y movilidad.

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de **EMEND IV** en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en aquéllos con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldent
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



0 9 9 / 3



No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave.

REACCIONES ADVERSAS

Dado que fosaprepitant se convierte en aprepitant, se espera que con fosaprepitant se produzcan las reacciones adversas asociadas a aprepitant. Los perfiles de seguridad de fosaprepitant y aprepitant se evaluaron en aproximadamente 1.100 sujetos y 6.500 sujetos, respectivamente. En estudios clínicos, varias formulaciones de fosaprepitant se han administrado a un total de 2.183 sujetos, incluyendo 371 individuos sanos y 1.579 pacientes con náuseas y vómitos asociados a quimioterapia.

Aprepitant oral

Las reacciones adversas se notificaron en aproximadamente un 17 % de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente un 13 % de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar en pacientes que recibían quimioterapia altamente emetógena (HEC). La administración de aprepitant se suspendió debido a reacciones adversas en un 0,6 % de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con un 0,4 % de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. En un análisis combinado de 2 ensayos clínicos de pacientes que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena (MEC), se notificaron reacciones adversas clínicas en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 15 % de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. La administración de aprepitant se suspendió debido a reacciones adversas en un 0,7 % de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con un 0,2 % de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar.

En pacientes que estaban recibiendo HEC las reacciones adversas más frecuentes que se notificaron con una mayor incidencia en pacientes tratados con el régimen de aprepitant que con el tratamiento estándar fueron: hipo (4,6 % versus 2,9 %), astenia/cansancio (2,9 % versus 1,6 %), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (2,8 % versus 1,5 %), estreñimiento (2,2 % versus 2,0 %), cefaleas (2,2 % versus 1,8 %) y anorexia (2,0 % versus 0,5 %). La reacción adversa más frecuente notificada con una mayor incidencia en pacientes tratados con el régimen de aprepitant que con el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo MEC fue fatiga (1,4 % versus 0,9 %).

Las reacciones adversas incluidas a continuación se observaron en estudios bien en HEC o en MEC o después de la comercialización en pacientes tratados con el régimen de aprepitant.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100); raras (>1/10.000 a <1/ 1.000) y muy raras (<1/10.000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

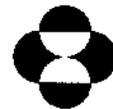
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Clasificación de órganos del Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis, infección por estafilococos	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, anemia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Frecuentes
	Aumento de peso, polidipsia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Desorientación, euforia, ansiedad	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas, mareos	Frecuentes
	Sueños anormales, trastorno cognitivo, letargo, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Bradicardia, palpitaciones, trastorno cardiovascular	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Rubor/sofocos	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo	Frecuentes
	Faringitis, estornudos, tos, goteo postnasal, irritación de garganta	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, eructos	Frecuentes
	Úlcera duodenal perforante, náuseas*, vómitos*, reflujo ácido, disgeusia, molestias epigástricas,	Poco frecuentes

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
 Apoderado

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



	estreñimiento crónico, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, sequedad de boca, enterocolitis, flatulencia, estomatitis, distensión abdominal, heces duras, colitis neutropénica	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, acné, fotosensibilidad, hiperhidrosis, piel grasa, prurito, lesión en la piel, exantema pruriginoso Urticaria	Poco frecuentes No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares, mialgia, debilidad muscular	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Poliuria, disuria, polaquiuria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia, cansancio Edema, molestias torácicas, malestar, sed, escalofríos, trastorno motor	Frecuentes Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de ALT, aumento de AST Aumento de fosfatasa alcalina, hiperglucemia, hematuria microscópica, hiponatremia, disminución de peso, recuento de neutrófilos reducido	Frecuentes Poco frecuentes

* Náuseas y vómitos fueron parámetros de eficacia en los 5 primeros días de tratamiento post-quimioterapia y sólo después se notificaron como reacciones adversas.

Los perfiles de reacciones adversas en la extensión de Ciclos Múltiples de estudios en HEC y MEC que se prolongó durante 6 ciclos adicionales de quimioterapia fueron por lo general similares a los observados en el Ciclo 1.

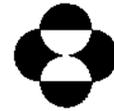
En un estudio clínico adicional con controlador activo en 1.169 pacientes que estaban recibiendo aprepitant y quimioterapia altamente emetógena, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al observado en los otros estudios HEC con aprepitant.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se observaron en pacientes tratados con aprepitant (40 mg) para las náuseas y los vómitos postquirúrgicos, con una incidencia mayor que con ondansetrón: dolor abdominal alto, ruidos hidroaéreos abdominales anómalos, disartria, disnea, hipoestesia, insomnio, miosis, náuseas, trastornos sensitivos, molestias abdominales, agudeza visual disminuida, jadeos.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darfo Goldent
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

d



Además, en los ensayos clínicos de náuseas y vómitos postquirúrgicos, en pacientes que tomaban dosis más altas de aprepitant, se notificaron dos reacciones adversas graves: un caso de estreñimiento y un caso de subfeon.

Se notificó un caso de síndrome de Stevens-Johnson como acontecimiento adverso grave en un paciente que estaba recibiendo aprepitant junto con quimioterapia antineoplásica.

Se notificó como reacción adversa grave un caso de angioedema y urticaria en un paciente que estaba recibiendo aprepitant, en un estudio no-náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia/no-náuseas y vómitos postquirúrgicos.

Fosaprepitant

En un estudio clínico con controlador activo en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena, se evaluó la seguridad en 1.143 pacientes que recibían el régimen de tratamiento de 1 día de **EMEND IV** 150 mg en comparación con 1.169 pacientes que recibían el régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant. El perfil de seguridad fue generalmente similar al que se observa en la tabla de aprepitant de arriba.

Las reacciones adversas siguientes son clínicamente relevantes, se notificaron en pacientes que estaban recibiendo fosaprepitant y no se notificaron con aprepitant como se describe arriba. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100); raras (>1/10.000 a <1/1.000) y muy raras (<1/10.000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos vasculares	Rubor, tromboflebitis (predominantemente, tromboflebitis en el lugar de la infusión)	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Eritema en el lugar de la infusión, dolor en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, endurecimiento en el lugar de la infusión	Poco frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyen rubor, eritema, disnea	No conocida
Exploraciones complementarias	Aumento de la presión sanguínea	Poco frecuentes

Experiencia post-comercialización

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia no conocida):

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
 Farm. Sebastián Darío Goldent
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

8



0993



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito, exantema, urticaria.

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

Se han observado reacciones de hipersensibilidad inmediata durante la infusión de fosaprepitant, que pueden incluir: rubor, eritema, disnea (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosis.

Se comunicaron somnolencia y cefalea en un paciente que ingirió 1.440 mg de aprepitant.

Dosis únicas de hasta 200 mg de fosaprepitant fueron generalmente bien toleradas en sujetos sanos.

Tres de cada 33 sujetos que recibieron 200 mg de fosaprepitant experimentaron trombosis leve en el lugar de la inyección.

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de fosaprepitant y proporcionar tratamiento de soporte general y vigilancia. Debido a la actividad antiemética de aprepitant, es posible que la emesis inducida farmacológicamente no resulte eficaz.

Aprepitant no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUITÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

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

PRESENTACIONES

1 vial de 10 ml conteniendo 150 mg de fosaprepitant.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en refrigerador entre 2°C y 8°C.

Después de la reconstitución y dilución, se ha demostrado la estabilidad en uso química y física durante 24 horas a 25°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser mayores de 24 horas a temperatura de 2°C a 8°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,

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. IN
Farm. Sebastián Darío Golden
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Original



MSD



CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.431.

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

Última revisión ANMAT:.....

Importado y Comercializado por: **Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.** Av. Del Libertador 1410, Vicente López, Buenos Aires, Argentina.

Elaborado por: **DSM Pharmaceuticals, Inc.** 5900 Martin Luther King Jr. Highway Greenville, NC, 27834. Estados Unidos.

WPC-MK0517-IV-062013

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Anderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fabr. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Información Para El Paciente Acerca de EMEND IV®

Por favor, lea este prospecto cuidadosamente antes que usted comience a tomar su medicamento, aún cuando usted haya recién renovado su prescripción. Cierta información del prospecto anterior puede haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha indicado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más.

¿Qué es EMEND IV?

EMEND IV (fosaprepitant dimeglumina) es para ser administrado por vía intravenosa por su doctor y contiene 150 mg de fosaprepitant como el principio activo.

Además, EMEND IV contiene los siguientes ingredientes inactivos: Edetato disódico, Polisorbato 80, Lactosa anhidra, Hidróxido de sodio (para ajustar pH), Ácido clorhídrico (para ajustar pH).

EMEND IV es un miembro de una a clase de medicamentos denominados antagonistas del receptor neuroquinina 1 (NK₁) que se usa JUNTO CON OTROS MEDICAMENTOS para prevenir y controlar las náuseas (sentir arcadas en la parte posterior de su garganta y en el estómago) y vómitos (devolver) causados por su tratamiento de quimioterapia contra el cáncer.

¿Por qué mi médico me recetó EMEND IV?

Su médico le recetó EMEND IV para la prevención de las náuseas y vómitos asociados con su tratamiento de quimioterapia contra el cáncer.

¿Qué debo saber antes de tomar EMEND IV?

¿Quién no debe tomar EMEND IV?

No tome EMEND si usted es alérgico a alguno de sus ingredientes.

¿Qué le debo decir a mi médico antes de tomar EMEND IV?

Infórmele a su médico sobre cualquiera de lo siguiente que corresponda para usted:

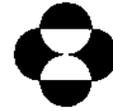
- cualquier problema médico pasado o presente.
- cualquier alergia.
- todos los medicamentos que usted se encuentre recibiendo o tenga previsto recibir, incluso aquellos que pueda obtener sin una receta o productos a base de hierbas.

Uso en niños

EMEND IV no ha sido adecuadamente estudiado en niños. Por lo tanto, EMEND IV no debe ser administrado a niños.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Aboderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Eam. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Uso en las personas de edad avanzada

EMEND IV funciona igual de bien y es igualmente bien tolerado por los pacientes adultos de edad avanzada y jóvenes. En los pacientes de edad avanzada no es necesario realizar ajustes de la dosis.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Infórmele a su médico si usted está:

- Embarazada o planea quedar embarazada.
- Amamantando o planea amamantar.

¿Puedo tomar EMEND IV con otros medicamentos?

No tome EMEND IV con pimozida, terfenadina, astemizol, o cisapride. Tomar EMEND IV con estos medicamentos podría producir **problemas serios o potencialmente fatales**.

Su médico puede comprobar que sus medicamentos están actuando de forma correcta si usted está tomando otros medicamentos, tales como:

- fármacos contra la ansiedad (tal como alprazolam)
- medicamentos para el control de la natalidad, es decir anticonceptivos (los cuales pueden no funcionar tan bien)
- warfarina (un anticoagulante o diluyente de la sangre)
- ketoconazol (un antimicótico)
- rifampicina (un antibiótico)
- paroxetina (un medicamento usado para tratar un determinado tipo de depresión)
- diltiazem (un medicamento usado para tratar la presión arterial alta)
- tolbutamida (un medicamento usado para tratar la diabetes)
- fenitoína (un medicamento usado para tratar las convulsiones)

¿Puedo manejar u operar maquinarias mientras tomo EMEND IV?

Ha habido efectos secundarios informados con EMEND IV que pueden afectar su capacidad para manejar u operar máquinas. Las respuestas individuales a EMEND IV pueden variar. (Véase **¿Qué efectos indeseables puede tener EMEND IV?**).

¿Cómo debo tomar EMEND IV?

Se le administrara EMEND IV por vía intravenosa aproximadamente 30 minutos antes de empezar con su tratamiento de quimioterapia en el día 1.

¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?

Si usted toma o recibe más de la dosis indicada, póngase en contacto con su médico de inmediato.

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, 0800-444-8694.
- HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777.

¿Qué efectos indeseables puede tener EMEND IV?

Cualquier medicamento puede tener efectos no intencionados o indeseables, denominados efectos secundarios.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

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



Como todos los medicamentos bajo receta, EMEND puede causar efectos secundarios. En los estudios, los efectos secundarios han sido habitualmente leves o moderados. Los efectos secundarios reportados de EMEND cápsulas también han sido reportados para EMEND IV.

Los efectos secundarios más frecuentes en pacientes con cáncer que reciben el régimen de 125 mg / 80 mg de EMEND incluyeron hipo, fatiga, constipación, dolor de cabeza, indigestión, aumento de las enzimas hepáticas, y pérdida del apetito.

En la práctica general, con EMEND IV, se han informado los siguientes efectos secundarios:

- Reacciones alérgicas, que pueden ser serias, y pueden incluir urticaria, erupción cutánea y picazón y causar dificultad para respirar o tragar. Si usted tiene una reacción alérgica, deje de tomar EMEND y llame a su médico de inmediato.
- En raras ocasiones se pueden producir reacciones cutáneas severas.

En raras ocasiones, también se pueden producir otros efectos secundarios, y como con cualquier medicamento bajo receta, algunos efectos secundarios pueden ser serios. Para obtener más información, pregúntele a su médico o farmacéutico. Los dos tienen una lista más completa de los efectos secundarios. Infórmele a su médico o farmacéutico de inmediato acerca de estos o de cualquier otro síntoma no habitual.

¿Qué más debo hacer para ayudar a controlar mis náuseas y vómitos?

Si bien una buena nutrición es importante para todos, especialmente importante para las personas en quimioterapia. Las comidas frecuentes, de poca cantidad o comer una colación antes de su tratamiento de quimioterapia también puede ayudar a que lo tolere mejor. Para mayor información, hable con su profesional de atención sanitaria.

¿Cómo puedo saber más sobre EMEND IV?

Usted puede obtener mayor información de su médico o farmacéutico, quienes tienen información más detallada.

¿Cuándo fue este folleto del envase revisado por última vez?

Última revisión ANMAT:.....

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

WPPI-MK0517-IV-062013

Merck Sharp & Dohme (Argentina) S.A.
José Nerone
 Apoderado.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Segneria Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

da