



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-59099002-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-59099002-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EMEND / APREPITANT, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, APREPITANT 80 mg – 125 mg; aprobado por Certificado N° 51.158.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EMEND / APREPITANT, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, APREPITANT 80

mg – 125 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-20808931-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-20808766-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.158, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2020-59099002-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.03.17 11:14:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.17 11:14:48 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

EMEND®

APREPITANT

80 mg, 125 mg

Cápsulas – Vía Oral

VENTA BAJO RECETA

Lea este prospecto cuidadosamente antes que usted comience a tomar su medicamento porque contiene información importante para usted.

-Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo

-Si tiene alguna pregunta, consulte a su médico o farmacéutico.

- Su médico le ha indicado este medicamento sólo para usted. Nunca se lo dé a nadie más. Podría causarles daño, aunque sus signos o enfermedad sean los mismos.

-Si tiene algún evento adverso, consulte con su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección Posibles efectos adversos.

Qué es EMEND y para qué se utiliza

EMEND contiene el principio activo aprepitant y pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antagonistas del receptor de la neurocinina 1 (NK₁)". El cerebro tiene una zona específica que controla las náuseas y los vómitos. EMEND actúa bloqueando las señales a esta zona y, por tanto, reduciendo las náuseas y los vómitos.

EMEND cápsulas se usa en adultos, **en combinación con otros medicamentos** para evitar las náuseas y los vómitos que provoca un tipo de quimioterapia (tratamiento del cáncer) que desencadena de forma fuerte y moderada náuseas y vómitos (como cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina o epirubicina).

Qué necesita saber antes de empezar a tomar o dar EMEND

No tome EMEND:

- si usted es alérgico a aprepitant o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección Contenido del envase e información adicional).
- con medicamentos que contengan pimizida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas), terfenadina y astemizol (utilizados para la rinitis alérgica y otros trastornos alérgicos), cisaprida (utilizado para tratar problemas digestivos). Informe al médico si usted está tomando estos medicamentos ya que el tratamiento debe ser modificado antes de que usted empiece a tomar EMEND.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar EMEND.

Antes del tratamiento con EMEND, informe al médico si usted tiene una enfermedad del hígado, porque el hígado es importante para eliminar el medicamento del cuerpo. Por lo tanto, su médico puede tener que controlar el estado de su hígado.

Niños y adolescentes

No dé EMEND 80 mg y 125 mg cápsulas a niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y EMEND

EMEND puede afectar a otros medicamentos durante y después del tratamiento con EMEND. Hay algunos medicamentos que no deben tomarse con EMEND (tales como pimizida, terfenadina, astemizol y cisaprida) o que requieren un ajuste en la dosis (véase también 'No tome EMEND').

Los efectos de EMEND o de otros medicamentos pueden estar influenciados si usted toma EMEND junto con otros medicamentos, incluyendo los indicados a continuación. Consulte a su médico o farmacéutico si usted está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos anticonceptivos que pueden incluir píldoras anticonceptivas, parches cutáneos, implantes y ciertos dispositivos intrauterinos (DIUs) que liberan hormonas, puede que no funcionen adecuadamente cuando se toman junto con EMEND. Durante el tratamiento con EMEND y hasta 2 meses después de usar EMEND, deben utilizarse otros métodos o métodos adicionales de anticoncepción no hormonales,
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus (inmunosupresores),
- alfentanilo, fentanilo (usados para tratar el dolor),
- quinidina (usado para tratar los latidos irregulares),
- irinotecán, etopósido, vinorelbina, ifosfamida (medicamentos usados para tratar el cáncer),
- medicamentos que contengan alcaloides derivados del ergot, tales como ergotamina o diergotamina (usados para tratar migrañas),
- warfarina, acenocumarol (diluyentes de la sangre; se pueden necesitar análisis de sangre),
- rifampicina, claritromicina, telitromicina (antibióticos usados para tratar infecciones),
- fenitoína (un medicamento usado para tratar las convulsiones),
- carbamazepina (usado para tratar la depresión y la epilepsia),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (medicamentos usados para tranquilizar o para ayudar a dormir),
- hierba de San Juan (un preparado a base de plantas usado para tratar la depresión),
- inhibidores de la proteasa (usados para tratar infecciones por VIH),
- ketoconazol, excepto champú (usado para tratar el síndrome de Cushing - cuando el cuerpo produce un exceso de cortisol),
- itraconazol, voriconazol, posaconazol (antifúngicos),
- nefazodona (usado para tratar la depresión),
- corticosteroides (tales como dexametasona y metilprednisolona),
- medicamentos para la ansiedad (tales como alprazolam),
- tolbutamida (un medicamento usado para tratar la diabetes)

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

No debe utilizar este medicamento durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si usted está embarazada o en periodo de lactancia, podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Para información relacionada con el control de natalidad, ver 'Otros medicamentos y EMEND'.

Se desconoce si EMEND pasa a la leche materna; por tanto, no se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con este medicamento. Es importante informar al médico antes de tomar este medicamento si usted está dando el pecho a su bebé o tiene previsto hacerlo.

Conducción y uso de máquinas

Se debe tener en cuenta que algunas personas tienen mareo y sueño después de tomar EMEND. Si usted se siente mareado o somnoliento, evite conducir o usar máquinas o herramientas después de tomar este medicamento (ver 'Posibles efectos adversos').

EMEND contiene sacarosa

EMEND cápsulas contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que usted padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

EMEND contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Cómo tomar EMEND

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero. Tome siempre EMEND junto con otros medicamentos para prevenir las náuseas y vómitos. Después del tratamiento con EMEND, el médico puede pedir que usted continúe tomando otros medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos, incluyendo corticosteroides (como dexametasona) y un 'antagonista 5-HT₃' (como ondansetrón). En caso de duda consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

La dosis oral recomendada de EMEND es

Día 1:

- una cápsula de 125 mg 1 hora antes de empezar la sesión de quimioterapia

y

Días 2 y 3:

- una cápsula de 80 mg cada día.
- si no le están administrando quimioterapia, tome EMEND por la mañana.
- si le están administrando quimioterapia, tome EMEND 1 hora antes de comenzar su sesión de quimioterapia.

EMEND se puede tomar con o sin alimentos.

Trague la cápsula entera con algún líquido.

Si toma más EMEND del que debe

No tome más cápsulas de las que el médico recomienda. Si usted ha tomado demasiadas cápsulas, contacte con su médico inmediatamente.

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.

Si olvidó tomar EMEND

Si usted ha olvidado una dosis, pida consejo a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar EMEND y acuda a su médico inmediatamente si usted nota alguno de los siguientes efectos adversos, que pueden ser graves, y para los que usted puede necesitar tratamiento médico urgente:

- Ronchas, sarpullido, picor, dificultad para respirar o tragar (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles): estos son signos de una reacción alérgica.

Otros efectos adversos que se han comunicado se detallan a continuación.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

- estreñimiento, indigestión,
- cefaleas,
- cansancio,
- pérdida de apetito,
- hipo,
- aumento de la cantidad de enzimas del hígado en la sangre.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

- mareo, somnolencia,
- acné, sarpullido,
- ansiedad,
- eructos, náuseas, vómitos, ardor de estómago, dolor de estómago, boca seca, flatulencias,
- aumento de la micción dolorosa o que escuece,
- debilidad, malestar general,
- sofocos,
- latidos rápidos o irregulares,
- fiebre con riesgo elevado de infección, disminución de los glóbulos rojos.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:

- dificultad para pensar, falta de energía, alteración del gusto,
- sensibilidad de la piel al sol, sudor excesivo, piel grasa, llagas en la piel, erupción con picor, síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica (reacción cutánea grave rara),
- euforia (sensación de felicidad extrema), desorientación,
- infección bacteriana, infección por hongos,
- estreñimiento intenso, úlcera de estómago, inflamación del intestino delgado y colon, llagas en la boca, hinchazón del vientre,
- frecuentes ganas de orinar, orinar más de lo normal, presencia de azúcar o sangre en la orina,
- molestias en el pecho, hinchazón, cambios en la manera de andar,
- tos, mucosidad en la parte de atrás de la garganta, irritación de la garganta, estornudos, dolor de garganta,
- secreción y picor oculares,
- zumbido de oídos,
- espasmos musculares, debilidad muscular,
- sed excesiva,
- latidos lentos, problemas de los vasos del corazón y de las venas,
- disminución de los glóbulos blancos, niveles bajos de sodio en la sangre, pérdida de peso

Conservación de EMEND

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No extraer la cápsula de su blíster hasta el momento de tomarla.

Contenido del envase e información adicional

Composición de EMEND

- El principio activo es aprepitant. Cada cápsula dura de 125 mg contiene 125 mg de aprepitant. Cada cápsula dura de 80 mg contiene 80 mg de aprepitant.
- Los demás componentes son: sacarosa, celulosa microcristalina microgranulada NF, hidroxipropilcelulosa SL, lauril sulfato de sodio NF y lauril sulfato de sodio micronizado NF.

Las cápsulas duras de EMEND 125 mg y 80 mg se suministran en el siguiente envase:

- Envase para un tratamiento de 3 días que contiene una cápsula de 125 mg y dos cápsulas de 80 mg

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Mantener en 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 Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.158.

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Corp.** 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486-0004 – Estados Unidos.
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica

Cuándo se revisó por última vez esta información

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.

MK0869-ARG-2019-021526- PC-PPI-C



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-59099002- MSD - Inf pacientes - Certificado N51.158

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.09 17:50:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.09 17:50:41 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

EMEND®

APREPITANT

80 mg, 125 mg

Cápsulas – Vía Oral

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) es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK₁) humana.

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y Antinauseosos, Código ATC: A04AD12.

MECANISMO DE ACCIÓN

Régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant en adultos

En 2 ensayos aleatorizados, doble ciego, en los que se incluyó un total de 1.094 pacientes adultos que recibían quimioterapia que incluía cisplatino ≥ 70 mg/m², aprepitant en combinación con un régimen de ondansetrón/dexametasona (ver Posología y forma de administración) se comparó con un régimen estándar (placebo más ondansetrón 32 mg administrados por vía intravenosa el día 1 más dexametasona 20 mg por vía oral el día 1 y 8 mg por vía oral dos veces al día los días 2 a 4). Aunque en ensayos clínicos se usó una dosis intravenosa de 32 mg de ondansetrón, ésta ya no es la dosis recomendada. Ver la información de producto del antagonista 5-HT₃ escogido para obtener información sobre la dosis adecuada.

La eficacia se basó en la evaluación de las siguientes medidas compuestas: respuesta completa (definida como ausencia de episodios eméticos sin uso de tratamiento de rescate) principalmente durante el Ciclo 1. Los resultados se evaluaron para cada ensayo individual y para los 2 ensayos combinados.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los resultados más importantes del ensayo obtenidos del análisis combinado.

Tabla 1

Porcentaje de pacientes adultos que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena que respondieron por grupo de tratamiento y fase - Ciclo 1

MEDIDAS COMPUESTAS	Régimen con aprepitant	Tratamiento estándar	Diferencias*	
	(N= 521) † %	(N= 524) † %	%	(IC del 95%)
Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)				
Global (0-120 horas)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 horas	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 horas	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)

MEDIDAS INDIVIDUALES

Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate)				
Global (0-120 horas)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 horas	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 horas	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
Sin náuseas significativas (EAV máxima < 25 mm en una escala de 0-100 mm)				
Global (0-120 horas)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 horas	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

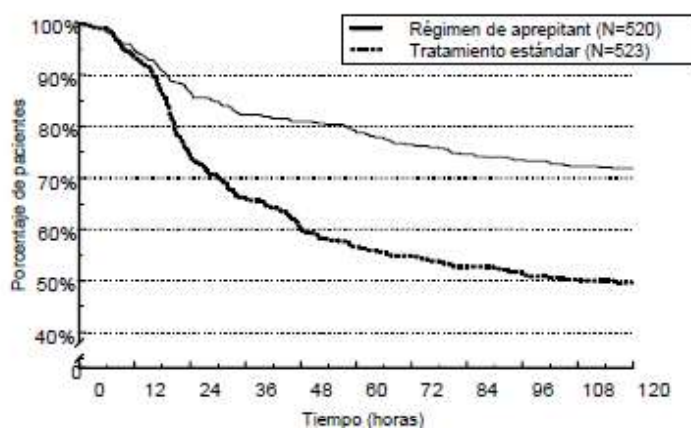
*Los intervalos de confianza se calcularon sin ajuste por sexo ni quimioterapia concomitante, los cuales fueron incluidos en el análisis primario de cociente de posibilidades y modelos logísticos.

† Sólo un paciente en el régimen de aprepitant tuvo datos en la fase aguda y se excluyó de los análisis de fase retardada y general; sólo un paciente en el régimen estándar tuvo datos en la fase retardada y se excluyó del análisis de fase aguda y general.

El tiempo estimado hasta la primera emesis en el análisis combinado se representa en el gráfico Kaplan-Meier de la Figura 1.

Figura 1

Porcentaje de pacientes adultos que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena que siguieron sin padecer emesis con el tiempo – Ciclo 1



También se observaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia en cada uno de los 2 ensayos individuales.

En los mismos 2 ensayos clínicos, 851 pacientes adultos continuaron en la extensión de Ciclos Múltiples durante 5 ciclos adicionales de quimioterapia. La eficacia del régimen de aprepitant se mantuvo aparentemente durante todos los ciclos.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego con un total de 866 pacientes adultos (864 mujeres, 2 varones) que estaban recibiendo quimioterapia, que incluía ciclofosfamida 750-1.500 mg/m²; o ciclofosfamida 500-1.500 mg/m² y doxorubicina (≤ 60 mg/m²) o epirubicina (≤ 100 mg/m²), se comparó aprepitant en combinación con un régimen de ondansetrón/dexametasona (ver Posología y forma de administración) con el tratamiento estándar (placebo más ondansetrón 8 mg por vía oral (dos veces en el día 1 y cada 12 horas en los días 2 y 3) más dexametasona 20 mg por vía oral en el día 1).

La eficacia se basó en la evaluación de las medidas compuestas: respuesta completa (definida como ausencia de episodios eméticos sin uso de tratamiento de rescate) principalmente durante el Ciclo 1.

En la Tabla 2 se muestra un resumen de los resultados más importantes del ensayo.

Tabla 2
 Porcentaje de pacientes adultos que respondieron por grupo de tratamiento y fase - Ciclo 1
 Quimioterapia moderadamente emetógena

MEDIDAS COMPUESTAS	Régimen con aprepitant	Tratamiento estándar	Diferencias*	
	(N= 433) † %	(N= 424) %	%	(IC del 95%)
Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)				
Global (0-120 horas)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 horas	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 horas	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
MEDIDAS INDIVIDUALES				
Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate)				
Global (0-120 horas)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 horas	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 horas	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
Sin náuseas significativas (EAV máxima < 25 mm en una escala de 0-100 mm)				
Global (0-120 horas)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 horas	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 horas	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

* Los intervalos de confianza se calcularon sin ajuste por categoría de edad (< 55 años, ≥ 55 años) ni por grupo del investigador, los cuales fueron incluidos en el análisis primario de cociente de posibilidades y modelos logísticos.

† Sólo un paciente en el régimen de aprepitant tuvo datos en la fase aguda y se excluyó de los análisis de fase retardada y general.

En el mismo ensayo clínico, 744 pacientes adultos continuaron en la extensión de Ciclos Múltiples durante 3 ciclos adicionales de quimioterapia. La eficacia del régimen de aprepitant se mantuvo aparentemente durante todos los ciclos.

En un segundo ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupo paralelo, el régimen de aprepitant se comparó con el tratamiento estándar en 848 pacientes adultos (652 mujeres, 196 varones) que recibían un régimen de quimioterapia que incluía cualquier dosis vía intravenosa de oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecán, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamida vía intravenosa (< 1.500 mg/m²); o citarabina vía intravenosa (> 1 g/m²). Los pacientes que recibían el régimen de aprepitant, estaban recibiendo quimioterapia para diversos tipos de tumores incluyendo 52 % con cáncer de mama, 21 % con algún cáncer de tipo gastrointestinal incluido cáncer colorrectal, 13 % con cáncer de pulmón y 6 % con algún cáncer de tipo ginecológico. El régimen de aprepitant en combinación con un régimen de ondansetrón/dexametasona (ver Posología y forma de administración) se comparó con el tratamiento estándar (placebo en combinación con ondansetrón 8 mg vía oral (dos veces al día el día 1, y cada 12 horas los días 2 y 3) más dexametasona 20 mg vía oral el día 1).

La eficacia se basó en la evaluación de las siguientes variables primaria y secundaria más importantes: Sin vómitos en el periodo completo (0 a 120 horas después de la quimioterapia), evaluación de la seguridad y tolerancia del régimen de aprepitant para las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) y respuesta completa (definida como sin vómitos y sin uso de tratamiento de rescate) en el periodo completo (0 a 120 horas después de la quimioterapia). Además, se evaluó la ausencia de náuseas significativas en el periodo completo (0 a 120 horas después de la quimioterapia) como variable exploratoria, y en las fases aguda y retardada como análisis post-hoc.

En la Tabla 3 se muestra un resumen de los resultados más importantes del ensayo.

Tabla 3
Porcentaje de pacientes adultos que respondieron por grupo de tratamiento y fase en el ensayo 2 –
Ciclo 1

	Quimioterapia moderadamente emetógena		Diferencias*	
	Régimen con aprepitant (N= 425) %	Tratamiento estándar (N= 406) %	%	(IC del 95%)
Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)				
Global (0-120 horas)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 horas	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 horas	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate)				
Global (0-120 horas)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 horas	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 horas	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
Sin náuseas significativas (EAV máxima < 25 mm en una escala de 0-100 mm)				
Global (0-120 horas)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 horas	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 horas	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

*Los intervalos de confianza se calcularon sin ajuste por sexo ni región, los cuales fueron incluidos en el análisis primario utilizando modelos logísticos.

El beneficio del tratamiento en combinación de aprepitant en la población del ensayo total fue dirigido principalmente por los resultados observados en pacientes con bajo control con el régimen estándar como en mujeres, aunque los resultados fueron numéricamente mejores independientemente de la edad, tipo de tumor o sexo. La respuesta completa al régimen de aprepitant y al tratamiento estándar, respectivamente, se alcanzó en 209/324 (65 %) y 161/320 (50 %) en mujeres y 83/101 (82 %) y 68/87 (78 %) de varones.

Propiedades farmacocinéticas

Aprepitant muestra una farmacocinética no lineal. Tanto el aclaramiento como la biodisponibilidad absoluta disminuyen al aumentar la dosis.

Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de aprepitant es de 67% para la cápsula de 80 mg y de 59% para la cápsula de 125 mg. 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 de aproximadamente 800 Kcal ocasionó un aumento de hasta el 40% en el AUC de aprepitant. Este aumento no se consideró clínicamente de interés.

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_{0-24h} (media \pm DE) fue $19,6 \pm 2,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y $21,2 \pm 6,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ los días 1 y 3, respectivamente. La C_{max} fue $1,6 \pm 0,36$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ y $1,4 \pm 0,22$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ los días 1 y 3, respectivamente.

Distribución

Aprepitant se une fuertemente a proteínas, con una media del 97%. La media geométrica del volumen aparente de distribución en el estado equilibrio ($V_{d_{ee}}$) es aproximadamente de 66 litros en el ser humano.

Biotransformación

Aprepitant se metaboliza extensamente. En adultos jóvenes sanos, aprepitant representa aproximadamente el 19% de la radiactividad plasmática durante 72 horas después de una dosis única intravenosa de 100 mg de [C^{14}]-fosaprepitant, un profármaco de aprepitant, lo que indica una importante 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 morfolina 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 de CYP3A4 y posiblemente con una contribución menor a través de CYP1A2 y CYP2C19.

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 [C^{14}]- fosaprepitant, un profármaco de aprepitant a sujetos sanos, el 57% de la radiactividad se recuperó en la orina y el 45% en las heces.

El aclaramiento plasmático de aprepitant es dependiente de la dosis, disminuyendo al aumentar la dosis y oscilando aproximadamente entre 60 a 72 ml/min en el intervalo de la dosis terapéutica. La semivida terminal osciló entre aproximadamente 9 a 13 horas.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: Tras la administración oral de una dosis única de 125 mg de aprepitant el día 1 y 80 mg una vez al día los días 2 a 5, el AUC_{0-24h} de aprepitant fue un 21% superior el día 1 y un 36% superior el día 5 en pacientes de edad avanzada (≥65 años) respecto de los adultos más jóvenes. La C_{max} fue un 10% superior el día 1 y un 24% superior el día 5 en pacientes de edad avanzada respecto de los adultos más jóvenes. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. EMEND no requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

Sexo: Tras la administración oral de una dosis única de 125 mg de aprepitant, la C_{max} de aprepitant es un 16% superior en las mujeres en comparación con los varones. La semivida de aprepitant es un 25% inferior en las mujeres en comparación con los varones y su t_{max} se produce en aproximadamente el mismo tiempo. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. EMEND no requiere ajuste de dosis en función del sexo.

Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no afecta a la farmacocinética de aprepitant en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. De los datos disponibles no pueden extraerse conclusiones relativas a la influencia de la insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) sobre la farmacocinética de aprepitant. No existen datos clínicos ni farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal: Se administró una dosis única de 240 mg de aprepitant a pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl<30 ml/min) y a pacientes con nefropatía terminal que requería hemodiálisis.

En los pacientes con insuficiencia renal grave, el AUC_{0-∞} del aprepitant total (no unido y unido a proteínas) disminuyó en un 21% y la C_{max} disminuyó en un 32%, respecto de los sujetos sanos. En los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis, el AUC_{0-∞} del aprepitant total disminuyó en un 42% y la C_{max} disminuyó en un 32%. Debido a los modestos descensos en la unión a proteínas de aprepitant en los pacientes con enfermedad renal, el AUC de aprepitant no unido farmacológicamente activo no se vio significativamente afectado en los pacientes con insuficiencia renal en comparación con los sujetos sanos. La hemodiálisis realizada 4 ó 48 horas después de la administración no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de aprepitant; en el dializado se recuperó menos de 0,2% de la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis no es necesario ajustar la dosis de EMEND.

Relación entre concentración y efecto

Usando un trazador altamente específico del receptor NK₁, los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en varones jóvenes sanos han demostrado que aprepitant penetra en el cerebro y ocupa los receptores NK₁ de forma dependiente de la dosis y de la concentración plasmática. Se predice que las concentraciones plasmáticas de

aprepitant alcanzadas con el régimen de 3 días de EMEND proporcionarán una ocupación superior al 95% de los receptores NK₁ cerebrales.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, a dosis únicas y repetidas. Sin embargo, se deberá tener en cuenta que la exposición sistémica en roedores fue similar o incluso inferior a la exposición terapéutica en seres humanos a la dosis de 125 mg/80 mg. En especial, aunque no se observaron efectos adversos en los estudios sobre la reproducción a los niveles de exposición en seres humanos, las exposiciones en animales no son suficientes para hacer una valoración de riesgo adecuada en el hombre.

INDICACIONES

Prevención de las náuseas y los vómitos que se asocian con la quimioterapia antineoplásica moderada y altamente emetógena en adultos.

EMEND 125 mg/80 mg se administra como parte de un tratamiento de combinación (ver Posología y forma de administración).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

EMEND se administra durante 3 días como parte de un régimen que incluye un corticoesteroide y un antagonista 5-HT₃. La dosis recomendada es de 125 mg por vía oral una vez al día una hora antes de empezar la quimioterapia el día 1 y 80 mg por vía oral, una vez al día por la mañana, los días 2 y 3.

Se recomiendan los siguientes regímenes de administración en adultos para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia antineoplásica emetógena:

Régimen de quimioterapia altamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND	125 mg vía oral	80 mg vía oral	80 mg vía oral	nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral
Antagonista 5-HT ₃	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT ₃ . Ver la información de producto del antagonista 5-HT ₃ escogido para obtener información sobre la dosis adecuada.	nada	nada	nada

Dexametasona se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1 y por la mañana los días 2 a 4. La dosis de dexametasona es responsable de las interacciones del principio activo.

Régimen de quimioterapia moderadamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3
EMEND	125 mg vía oral	80 mg vía oral	80 mg vía oral
Dexametasona	12 mg vía oral	nada	nada
Antagonista 5-HT ₃	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT ₃ . Ver la información de producto del antagonista 5-HT ₃ escogido para obtener información sobre la dosis adecuada	nada	nada

Dexametasona se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1. La dosis de dexametasona es responsable de las interacciones del principio activo.

General

Los datos de eficacia en combinación con otros corticoesteroides y antagonistas 5HT₃ son limitados. Para información adicional sobre la co-administración con corticoesteroides (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Consultar el prospecto de los medicamentos antagonistas 5-HT₃ coadministrados.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver Propiedades farmacocinéticas).

Sexo

No es necesario ajustar la dosis según el sexo (ver Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal ni en los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis (ver Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. Aprepitant se debe usar con precaución en estos pacientes (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; y Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

El uso de EMEND en pacientes pediátricos no ha sido aprobado.

Forma de administración

Las cápsulas duras se deben tragar enteras.

EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Co-administración con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 se debe usar con precaución en estos pacientes (ver Propiedades farmacocinéticas).

Interacciones con el CYP3A4

EMEND se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante principios activos, administrados por vía oral, metabolizados principalmente a través de CYP3A4 y con un rango terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, alcaloides derivados del ergot, fentanilo y quinidina (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Adicionalmente, la administración concomitante con irinotecán se debe abordar con especial prudencia ya que esta combinación puede provocar un aumento de la toxicidad.

Administración conjunta con warfarina (un sustrato de CYP2C9)

En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el coeficiente internacional normalizado (INR) se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento con EMEND y durante 14 días después de cada ciclo de 3 días de EMEND (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Administración conjunta con anticonceptivos hormonales

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de EMEND y durante 28 días después de la administración. Durante el tratamiento con EMEND y en los 2 meses siguientes a la última dosis de EMEND, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Excipientes

EMEND cápsulas contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Aprepitant (125 mg/80 mg) es un sustrato, un inhibidor moderado, y un inductor de CYP3A4.

Aprepitant es también un inductor de CYP2C9. Durante el tratamiento con EMEND, CYP3A4 se inhibe. Después de terminar el tratamiento, EMEND produce una inducción transitoria suave de CYP2C9, de CYP3A4 y glucuronidación. Aprepitant no parece que interactúe con el transportador de la P-glicoproteína, como sugiere la falta de interacción de aprepitant con digoxina.

Efectos de aprepitant sobre la farmacocinética de otros principios activos

Inhibición de CYP3A4

Como inhibidor moderado de CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los principios activos que se metabolizan a través de CYP3A4 cuando se administran conjuntamente. La exposición total de los sustratos de CYP3A4 que se administran por vía oral puede aumentar hasta aproximadamente tres veces durante el tratamiento de 3 días con EMEND; se estima que el efecto de aprepitant sobre las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 que se administran por vía intravenosa sea menor. EMEND no se debe usar simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida (ver Contraindicaciones). La inhibición de CYP3A4 por aprepitant podría dar lugar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de estos principios activos, lo que podría provocar reacciones graves o potencialmente mortales. Se aconseja precaución durante la administración concomitante de EMEND y principios activos, administrados por vía oral, metabolizados principalmente a través de 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 empleo).

Corticoesteroides

Dexametasona: La dosis habitual de dexametasona oral se debe reducir aproximadamente en un 50% cuando se administra conjuntamente con un tratamiento de 125 mg/80 mg de EMEND. La dosis de dexametasona utilizada en los ensayos clínicos de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) se eligió en función de las interacciones del principio activo (ver Posología y forma de administración). EMEND, administrado en un régimen de 125 mg conjuntamente con 20 mg de dexametasona oral el día 1, y EMEND, administrado en un régimen de 80 mg/día conjuntamente con 8 mg de dexametasona oral los días 2 a 5, aumentó el AUC de dexametasona, un sustrato de CYP3A4, 2,2 veces los días 1 y 5.

Metilprednisolona: La dosis habitual de metilprednisolona intravenosa se debe reducir aproximadamente un 25%, y la dosis habitual de metilprednisolona oral se debe reducir aproximadamente un 50% al administrarse conjuntamente con un tratamiento de 125 mg/80 mg de EMEND. EMEND, administrado en un régimen de 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3, aumentó el AUC de metilprednisolona, un sustrato de CYP3A4, 1,3 veces el día 1 y 2,5 veces el

día 3, al administrarse conjuntamente metilprednisolona por vía intravenosa, 125 mg el día 1, y por vía oral, 40 mg los días 2 y 3.

Durante el tratamiento continuo con metilprednisolona, el AUC de metilprednisolona puede disminuir en puntos de tiempo posteriores en el transcurso de las 2 semanas siguientes al inicio de la administración de EMEND, debido al efecto inductor de aprepitant sobre CYP3A4. Puede ser que este efecto sea más pronunciado para metilprednisolona administrada oralmente.

Antineoplásicos

En ensayos farmacocinéticos, EMEND, administrado en un régimen de 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3, no influyó en la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa el día 1 ni en la de vinorelbina administrada por vía intravenosa el día 1 o el día 8. Debido a que el efecto de EMEND sobre la farmacocinética de sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral es mayor que el efecto de EMEND sobre la farmacocinética de sustratos de CYP3A4 administrados por vía intravenosa, no puede excluirse una interacción con medicamentos antineoplásicos administrados por vía oral que se metabolizan principal o parcialmente a través de CYP3A4 (p. ej. etopósido, vinorelbina). En pacientes que reciben medicamentos que se metabolizan principal o parcialmente a través de CYP3A4, se aconseja precaución y puede ser conveniente una vigilancia adicional (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se han notificado acontecimientos adversos de neurotoxicidad postcomercialización, una reacción adversa potencial de ifosfamida, tras la administración simultánea de aprepitant e ifosfamida.

Inmunosupresores

Durante el régimen de tratamiento de 3 días de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, se espera un incremento moderado transitorio seguido de una leve disminución en la exposición de los inmunosupresores metabolizados por CYP3A4 (por ej. ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus). Dada la corta duración del régimen de tratamiento de 3 días y los cambios limitados en la exposición dependientes del tiempo, no se recomienda una reducción de dosis de los inmunosupresores durante los 3 días de la administración conjunta con EMEND.

Midazolam

Los posibles efectos de aumentos en las concentraciones plasmáticas de midazolam u otras benzodiazepinas metabolizadas a través de CYP3A4 (alprazolam, triazolam) se deben tener en cuenta al administrar estos medicamentos conjuntamente con EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND aumentó el AUC de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A4, 2,3 veces el día 1 y 3,3 veces el día 5, al administrarse conjuntamente una dosis oral única de 2 mg de midazolam los días 1 y 5 de un régimen de EMEND 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 a 5.

En otro ensayo con administración intravenosa de midazolam, EMEND se administró como 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3, y 2 mg de midazolam se administró por vía intravenosa antes de la administración del régimen

de 3 días de EMEND y en los días 4, 8 y 15. EMEND aumentó el AUC de midazolam un 25% el día 4 y disminuyó el AUC de midazolam un 19% el día 8 y un 4% el día 15. Estos efectos no se consideraron clínicamente importantes.

En un tercer ensayo con administración intravenosa y oral de midazolam, se administraron 125 mg de EMEND en el día 1 y 80 mg/día en los días 2 y 3, junto con 32 mg de ondansetrón el día 1, 12 mg de dexametasona el día 1 y 8 mg los días 2-4. Esta combinación (esto es, EMEND, ondansetrón y dexametasona) disminuyó el AUC de midazolam oral un 16 % el día 6, un 9 % el día 8, un 7 % el día 15 y un 17 % el día 22. Estos efectos no se consideraron clínicamente importantes.

Se finalizó un ensayo adicional con administración intravenosa de midazolam y EMEND. Una hora después de la administración oral de una dosis única de EMEND 125 mg, se administraron por vía intravenosa 2 mg de midazolam. El AUC plasmático de midazolam aumentó en 1,5 veces. Este efecto no se consideró clínicamente importante.

Inducción

Como inductor suave de CYP2C9, de CYP3A4 y de la glucuronidación, aprepitant puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos eliminados por estas vías durante las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento. Este efecto puede hacerse evidente únicamente después de finalizar el tratamiento de 3 días con EMEND. Para los sustratos de CYP2C9 y CYP3A4, la inducción es transitoria con un efecto máximo alcanzado a los 3-5 días después de finalizar el tratamiento de 3 días con EMEND. El efecto se mantiene durante unos pocos días, después desciende lentamente y es clínicamente insignificante a las 2 semanas después de finalizar el tratamiento con EMEND. La inducción suave de la glucuronidación también se observa con 80 mg de aprepitant oral administrado durante 7 días. Se carece de datos relativos a los efectos sobre CYP2C8 y CYP2C19. Se aconseja precaución al administrar durante este periodo de tiempo warfarina, acenocumarol, tolbutamida, fenitoína u otros principios activos que se sabe que son metabolizados por CYP2C9.

Warfarina

En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el tiempo de protrombina (INR) se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento con EMEND y durante 2 semanas después de cada ciclo de 3 días de EMEND en el caso de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Al administrarse una dosis única de 125 mg de EMEND el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3 a sujetos sanos estabilizados en un tratamiento crónico con warfarina, no se observó ningún efecto de EMEND sobre el AUC plasmático de R(+) o S(-) warfarina determinado el día 3; sin embargo, se observó un descenso del 34% en la concentración mínima de S(-) warfarina (un sustrato de CYP2C9) acompañado de un descenso del 14% en el INR 5 días después de finalizar el tratamiento con EMEND.

Tolbutamida

EMEND, administrado como 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3, disminuyó el AUC de tolbutamida (un sustrato de CYP2C9) en un 23% el día 4, un 28% el día 8 y un 15% el día 15, al administrarse una dosis única de tolbutamida 500 mg por vía oral antes de la administración de un régimen de 3 días de EMEND y en los días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos hormonales

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de EMEND y durante 28 días después de la administración. Durante el tratamiento con EMEND y en los 2 meses siguientes a la última dosis de EMEND, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo.

En un ensayo clínico, dosis únicas de un anticonceptivo oral que contenía etinil estradiol y noretindrona se administraron en los días 1 hasta el 21 con EMEND, administrado con una pauta posológica de 125 mg en el día 8 y 80 mg/día en los días 9 y 10 con ondansetrón 32 mg vía intravenosa en el día 8 y dexametasona oral administrada como 12 mg en el día 8 y 8 mg/día los días 9, 10 y 11. Durante los días 9 hasta el 21 en este ensayo, hubo un descenso hasta del 64% en las concentraciones mínimas de etinil estradiol y hasta del 60% en las concentraciones mínimas de noretindrona.

Antagonistas 5-HT₃

En ensayos clínicos de interacción, aprepitant no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetron ni hidrodolasetron (el metabolito activo de dolasetron).

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de aprepitant

La administración concomitante de EMEND con principios activos que inhiben la actividad de 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La administración concomitante de EMEND con principios activos que inducen fuertemente la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) se debe evitar ya que la combinación provoca reducciones en las concentraciones plasmáticas de aprepitant lo que podría provocar una disminución de la eficacia de EMEND. No se recomienda la administración concomitante de EMEND con plantas medicinales que contienen hipérico (*Hypericum perforatum*).

Ketoconazol

Al administrarse una dosis única de 125 mg de aprepitant el día 5 de un régimen de 10 días de 400 mg/día de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, el AUC de aprepitant aumentó aproximadamente 5 veces y la semivida terminal media de aprepitant aumentó aproximadamente 3 veces.

Rifampicina

Al administrarse una dosis única de 375 mg de aprepitant el día 9 de un régimen de 14 días de 600 mg/día de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, el AUC de aprepitant disminuyó un 91% y la semivida terminal media disminuyó un 68%.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en varones y mujeres

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de EMEND y durante 28 días después de su administración. Durante el tratamiento con EMEND y en los 2 meses siguientes a la última dosis de EMEND, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo, e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Embarazo

No hay datos clínicos disponibles sobre la exposición a aprepitant durante el embarazo. La capacidad de aprepitant para provocar toxicidad sobre la reproducción no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios animales no se pudieron alcanzar niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en seres humanos a la dosis de 125 mg/80 mg. Estos estudios no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver Datos preclínicos de seguridad). Se desconocen los posibles efectos sobre la reproducción de alteraciones en la regulación de la neurocinina. EMEND no se debe utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Aprepitant se excreta en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si aprepitant se excreta en la leche materna; por consiguiente, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con EMEND.

Fertilidad

El potencial efecto de 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 sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del estado de apareamiento, fertilidad, desarrollo embrionario/fetal, o recuento de espermatozoides y movilidad (ver Datos preclínicos de seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de EMEND sobre la capacidad para conducir, ir en bicicleta y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos y fatiga después de la administración de EMEND (ver Reacciones adversas).

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6.500 individuos en más de 50 ensayos.

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 en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena (HEC) fueron: hipo (4,6 % versus 2,9 %), alanina aminotransferasa (ALT) elevada (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), estreñimiento (2,4 % versus 2,0 %), cefalea (2,0 % versus 1,8 %) y apetito disminuido (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 quimioterapia moderadamente emetógena (MEC) fue fatiga (1,4 % versus 0,9 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se observaron en un análisis combinado de los ensayos en HEC y en MEC con una incidencia mayor con aprepitant que con el tratamiento estándar o en el uso después de la comercialización.

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

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	candidiasis, infección estafilocócica	raras
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	apetito disminuido	frecuentes
	polidipsia	raras
Trastornos psiquiátricos	ansiedad	poco frecuentes
	desorientación, estado de ánimo eufórico	raras
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	frecuentes
	mareo, somnolencia	poco frecuentes
	trastorno cognitivo, letargia, disgeusia	raras
Trastornos oculares	conjuntivitis	raras
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos	raras
Trastornos cardíacos	palpitaciones	poco frecuentes
	bradicardia, trastorno cardiovascular	raras
Trastornos vasculares	sofoco/rubefacción	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	hipo	frecuentes
	dolor orofaríngeo, estornudos, tos, goteo postnasal, irritación de garganta	raras
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, dispepsia	frecuentes
	eructos, náuseas †, vómitos †, enfermedad por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, boca seca, flatulencia	poco frecuentes
	perforación de úlcera de duodeno, estomatitis, distensión abdominal, heces duras, colitis neutropénica	raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, acné	poco frecuentes
	reacción de fotosensibilidad, hiperhidrosis, seborrea, lesión de la piel, erupción prurítica, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica	raras
	prurito, urticaria	no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	debilidad muscular, espasmos musculares	raras

Trastornos renales y urinarios	disuria	poco frecuentes
	polaquiuria	raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	frecuentes
	astenia, malestar	poco frecuentes
	edema, molestia en el pecho, alteración de la marcha	raras
Exploraciones complementarias	ALT elevada	frecuentes
	AST elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada	poco frecuentes
	hematíes en orina positivos, sodio en sangre disminuido, peso disminuido, recuento de neutrófilos disminuido, presencia de glucosa en orina, excreción de orina aumentada	raras

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los perfiles de reacciones adversas en adultos en la extensión de Ciclos Múltiples de ensayos 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 ensayo clínico adicional con comparador activo en 1.169 pacientes adultos que estaban recibiendo aprepitant y HEC, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al observado en los otros ensayos HEC con aprepitant.

Ensayos no en NVIQ

Se observaron otras reacciones adversas en pacientes adultos tratados con una dosis única de 40 mg de aprepitant para las náuseas y los vómitos posquirúrgicos (NVPQ), con una incidencia mayor que con ondansetrón: dolor en la zona superior del abdomen, ruidos intestinales anormales, estreñimiento*, disartria, disnea, hipoestesia, insomnio, miosis, náuseas, alteración sensitiva, molestias en el estómago, subíleo*, agudeza visual disminuida, sibilancia.

*Notificado en pacientes que tomaron una dosis más alta de aprepitant.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de EMEND y proporcionar tratamiento de apoyo general y vigilancia. Debido a la actividad antiemética de aprepitant, es posible que la emesis inducida por un medicamento no resulte eficaz.

Aprepitant no puede eliminarse mediante 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 – 0800-444-8694

Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

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

EMEND se presenta en 1 estuche con 1 blíster conteniendo 2 cápsulas de 80 mg.

EMEND se presenta en 1 estuche combinado con 1 blíster conteniendo 1 cápsula de **125 mg** y 2 cápsulas de **80 mg**
Frascos conteniendo 30 y 100 cápsulas de 80 mg y frasco conteniendo 30 y 250 cápsulas de 125 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Mantener en 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 Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 51.158

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Corp.** 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486-0004 – Estados Unidos
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro
(B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica

Última revisión ANMAT:

MK0869-ARG-2019-021526- PC-PPI-C



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-59099002- MSD - Prospectos - Certificado N51.158

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.03.09 17:51:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.03.09 17:51:06 -03:00