



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-10639-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 11 de Octubre de 2017

**Referencia:** 1-0047-0000-001947-17-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001947-17-4 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EMEND IV / FOSAPREPITANT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSION, FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA 150 mg, aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MSD ARGENTINA S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada EMEND IV / FOSAPREPITANT, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION PARA INFUSION, FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA 150 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-19101820-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-19101839-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.431, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001947-17-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2017.10.11 12:30:59 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

**INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR**  
**EMEND IV<sup>®</sup>**  
**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 130,5 mg de aprepitant), 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**

Prevención de náuseas y vómitos agudos y tardíos en adultos asociados con quimioterapia altamente emetogénica basada en platino.

Prevención de náuseas y vómitos agudos y tardíos en adultos asociados con quimioterapia antineoplásica moderadamente emetogénica.

**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. La contribución de fosaprepitant al efecto antiemetogénico global no ha sido completamente caracterizada, pero no se puede descartar una contribución transitoria en la fase inicial. Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad al receptor de sustancia P neurokinina 1 (NK1). El efecto farmacológico de fosaprepitant se le atribuye al aprepitant.

**Quimioterapia Altamente Emetogénica (HEC)**

En un estudio activo-controlado, randomizado, paralelo, doble ciego, se comparó **EMEND IV** 150 mg (n=1147) con régimen de aprepitant de 3 días (n=1175) en pacientes adultos recibiendo un régimen HEC que incluyó cisplatino ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). El régimen de fosaprepitant consistió en 150 mg de fosaprepitant en el Día 1 en combinación con ondansetron 32 mg IV en el Día 1 y dexametasona 12 mg en el Día 1, 8 mg en el Día 2 y 8 mg dos veces al día en los

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

IF-2017-19101309-APN-DERM#ANMAT  
Alejandro Galonas  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidential**



Días 3 y 4. El régimen de aprepitant consistió en aprepitant 125 en el Día 1 y 80 mg/día en los Días 2 y 3 en combinación con ondansetron 32 mg IV en el Día 1 y dexametasona 12 mg en el Día 1 y 8 mg diarios en los Días 2 al 4. Se utilizó fosaprepitant placebo, aprepitant placebo y dexametasona placebo (en las tardes de los Días 3 y 4) para mantener el ciego. Aunque se utilizó una dosis de 32 mg IV de ondansetron en los estudios clínicos, esto ya no es la dosis recomendada. Ver la información del producto para la información de posología adecuada de antagonista 5-HT3.

La eficacia se basó en la evaluación de las siguientes medidas compuestas: Respuesta completa en ambas fases la global y la tardía y sin vómitos en la fase global. EMEND IV demostró ser no inferior al régimen de 3 días de aprepitant. En la Tabla 1 se resumen los criterios de evaluación primario y secundario.

**Tabla 1**

**Pacientes adultos (%) recibiendo HEC con respuesta por grupo de tratamiento y fase – Ciclo 1**

Criterio valoración *	Fosaprepitant (N=1106)**	Aprepitant (N=1134)**	Diferencia (IC 95%)***
	%	%	
<b>Respuesta completa<sup>#</sup></b>			
<b>Global<sup>&amp;</sup></b>	<b>71,9</b>	<b>72,3</b>	<b>-0,4 (-4,1; 3,3)</b>
Fase tardía <sup>&amp;&amp;</sup>	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Sin vómitos			
Global	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

\* En negrita los criterios de valoración primarios

\*\* Número de pacientes incluyendo el análisis primario de respuesta completa

\*\*\* La diferencia y el intervalo de confianza (IC) fueron calculados usando el método propuesto por Miettinen y Nurminen y ajustado por género

# Respuesta completa = sin vómitos y sin uso de terapia de rescate

& Global= 0 a 120 horas post inicio de quimioterapia con cisplatino

&& Fase tardía= 25 a 120 horas post inicio de quimioterapia con cisplatino

Quimioterapia moderadamente emetogénica

En un estudio placebo-controlado, randomizado, paralelo, doble ciego, se comparó EMEND IV 150 mg (n=502) en combinación con ondansetron y dexametasona con ondansetron y dexametasona solos (régimen control) (N=498) en pacientes adultos recibiendo quimioterapia moderadamente emetogénica. El régimen de fosaprepitant consistió en fosaprepitant 150 mg en Día 1 en combinación con 2 dosis de ondansetron oral 8mg y dexametasona oral 12 mg. Los Días 2 y 3, los pacientes en el grupo de fosaprepitant recibieron placebo para ondansetron cada 12 horas. El régimen control consistió en placebo de fosaprepitant 150 mg el Día 1 en combinación con 2 dosis de ondansetron oral 8 mg y dexametasona oral 20 mg. Los Días 2 y 3, los pacientes en el grupo control recibieron 8 mg de ondansetron oral cada 12 horas. Los placebos de fosaprepitant y la dexametasona (Día 1) fueron utilizados para mantener el ciego.

Se evaluó la eficacia de fosaprepitant en base a los criterios de valoración primarios y secundarios listados en la Tabla 2 y se mostró superioridad al régimen control en lo que respecta a la respuesta completa en las fases global y tardía.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
IF-2017-1910-820-ABN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**Tabla 2**

**Pacientes adultos (%) recibiendo quimioterapia moderadamente emetogénica con respuesta por grupo de tratamiento y fase**

Criterio valoración *	Fosaprepitant (N=502)**	Aprepitant (N=498)**	p-value
	%	%	
<b>Respuesta completa#</b>			
Fase tardía&	78,9	68,5	<0,001
<b>Respuesta completa#</b>			
Global&&	77,1	66,9	<0,001
Fase aguda%	93,2	91	0,184

\* En negrita los criterios de valoración primarios

\*\* Número de pacientes incluyendo la población de intención de tratar

# Respuesta completa = sin vómitos y sin uso de terapia de rescate

& Fase tardía= 25 a 120 horas post inicio de quimioterapia

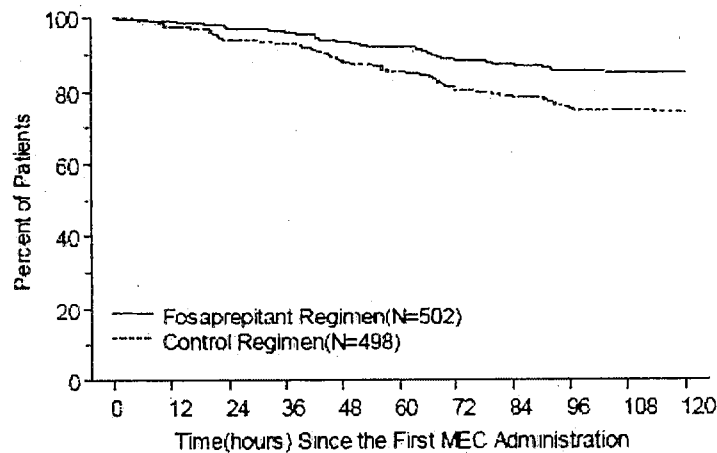
&& Global= 0 a 120 horas post inicio de quimioterapia

%aguda=0 a 24 horas post inicio de quimioterapia

En la Figura 1 se representa el gráfico de Kaplan-Meier para el tiempo estimado para la primera emesis

**Figura 1**

**Porcentaje de pacientes adultos recibiendo quimioterapia moderadamente emetogénica que permanecen libres de emesis**



Población pediátrica

*Jose Nerone*  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

*Alejandro Balonas*  
IF-2017-19101820-ABN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidential



La farmacocinética, seguridad y tolerancia, y eficacia exploratoria del fosaprepitant intravenoso administrado concomitantemente con ondansetron, con o sin dexametasona, fue evaluado en un estudio clínico fase I (N=34) en pacientes oncológicos pediátricos recibiendo quimioterapia moderadamente o altamente emetogénica. Sin embargo, la información de eficacia y seguridad de este pequeño estudio no soporta una conclusión sobre el régimen posológico óptimo. Se están llevando a cabo más estudios para evaluar el uso de fosaprepitant en pacientes pediátricos.

### FARMACOCINÉTICA

Fosaprepitant, una pro-droga de aprepitant, cuando se administra intravenosamente es rápidamente convertido en aprepitant. Las concentraciones plasmáticas de fosaprepitant están por debajo de los límites cuantificables a los 30 minutos de su infusión completa.

#### Aprepitant luego de la administración de fosaprepitant

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

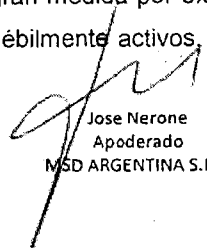
#### Distribución

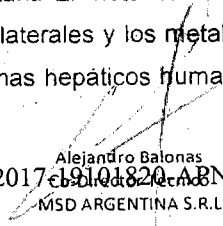
Aprepitant presenta una elevada unión a proteínas, con una media del 97 %. La media geométrica del volumen de distribución en el estado equilibrio (Vd<sub>ss</sub>) de aprepitant estimada de una dosis única intravenosa de 150 mg de fosaprepitant es aproximadamente de 82 litros en el ser humano.

#### 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-[C<sup>14</sup>], 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 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

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
IF-2017-09104820-AB-EN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidential**



aprepitant se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 y posiblemente con una contribución menor a través del CYP1A2 y del CYP2C19.

Todos los metabolitos observados en orina, heces y plasma después de la administración por vía intravenosa de 100 mg de fosaprepitant-[C<sup>14</sup>] se observaron también después de la administración oral de aprepitant-[C<sup>14</sup>]. 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-[C<sup>14</sup>] 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 vida media 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.

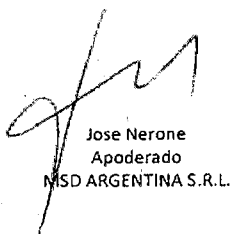
#### Farmacocinética en poblaciones especiales

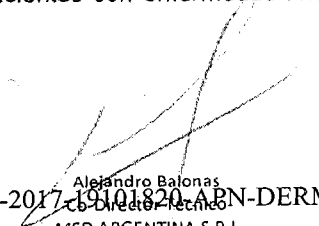
**Insuficiencia hepática:** Fosaprepitant se metaboliza en varios tejidos extra-hepáticos; por lo tanto, no se espera que la insuficiencia hepática altere la conversión de fosaprepitant en aprepitant. La insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) no afecta la farmacocinética de aprepitant en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. De la información disponible, no se pueden sacar conclusiones sobre la influencia de la insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) sobre la farmacocinética de aprepitant. No hay información clínica o farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

**Insuficiencia renal:** Se administró una dosis única de 240 mg de aprepitant oral a pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl < 30 ml/min) y a pacientes con enfermedad renal terminal requiriendo hemodiálisis.

En los pacientes con insuficiencia renal severa, el AUC del aprepitant total (no unido y unido a proteínas) disminuyó en un 21% y la C<sub>max</sub> disminuyó en un 32%, en relación con sujetos sanos. En pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis, el AUC del aprepitant total disminuyó en un 42% y la C<sub>max</sub> disminuyó en un 32%. Debido a las modestas disminuciones en la fijación a proteínas del aprepitant en pacientes con enfermedad renal, el AUC del aprepitant farmacológicamente activo no se afectó significativamente en pacientes con insuficiencia renal en comparación con sujetos sanos. La hemodiálisis realizada 4 o 48 horas después de la administración no tuvo efecto significativo en la farmacocinética del aprepitant; Menos del 0,2% de la dosis se recuperó en el dializado.

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con enfermedad renal terminal requiriendo diálisis.

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
IF-2017-19101820-APN-DERM#ANMAT  
Alejandro Balonas  
Cb. Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidential**



**Población pediátrica:** Tras la administración de una dosis única de 150 mg IV de fosaprepitant a pacientes pediátricos (12 a 17 años), la  $C_{max}$  y el AUC medias del aprepitant fueron de aproximadamente 5,9  $\mu\text{g/mL}$  y 43,6  $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ , respectivamente. Después de la administración de una dosis única de 3 mg/kg IV de fosaprepitant a pacientes pediátricos de 6 meses a <12 años, la  $C_{max}$  y AUC del aprepitant fueron aproximadamente 2,4  $\mu\text{g/mL}$  y 20,8  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ , respectivamente.

#### Relación entre concentración y efecto

Los estudios por imágenes a través de la tomografía por emisión de positrones (PET), utilizando un trazador de receptores NK1 altamente específicos, en hombres jóvenes sanos que recibieron una dosis intravenosa única de 150 mg de fosaprepitant (N = 8) demostraron una ocupación del receptor NK1 cerebral  $\geq 100\%$  a  $T_{max}$  y 24 Horas,  $\geq 97\%$  a las 48 horas, y entre 41% y 75% a las 120 horas, después de la administración. La ocupación de los receptores NK1 del cerebro, en este estudio, se correlaciona bien con las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

#### **Información preclínica de seguridad**

Los datos preclínicos obtenidos con la administración intravenosa de fosaprepitant y la administración oral de aprepitant no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos basándose en estudios convencionales de toxicidad de dosis única y repetida, genotoxicidad (incluyendo pruebas in vitro) y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

El potencial carcinogénico en roedores sólo se investigó con el aprepitant administrado por vía oral. Sin embargo, cabe señalar que el valor de los estudios de toxicidad realizados con roedores, conejos y monos, incluidos los estudios de toxicidad de la reproducción, son limitados, ya que las exposiciones sistémicas al fosaprepitant y al aprepitant sólo eran similares o incluso inferiores a la exposición terapéutica en seres humanos. En los estudios de farmacología de seguridad y de toxicidad en dosis repetidas realizados con perros, los valores de  $C_{max}$  fosaprepitant y AUC del aprepitant fueron hasta 3 veces y 40 veces superiores respectivamente, a los valores clínicos.

En un estudio de toxicidad en perros juveniles tratados con fosaprepitant desde el día 14 al día 42 posnatal, se observó una disminución del peso testicular y del tamaño de las células de Leydig en los machos a 6 mg/kg/día y un aumento del peso uterino, hipertrofia del útero y cérvix, y el edema de los tejidos vaginales se observaron en las hembras a partir de los 4 mg/kg/día. En un estudio de toxicidad juvenil en ratas tratadas con aprepitant desde el día postnatal 10 hasta el día 63, se observó la apertura vaginal temprana en hembras a partir de los 250 mg/kg b.i.d. y una separación prepucial tardía en machos a partir de los 10 mg/kg b.i.d. No hubo efectos relacionados con el tratamiento en el apareamiento, fertilidad o supervivencia embrionaria/fetal, ni cambios patológicos en los órganos reproductores. No hubo márgenes para la exposición clínicamente relevante de aprepitant. Para el tratamiento a corto plazo, se considera que estos hallazgos no son clínicamente relevantes.

En animales de laboratorio, fosaprepitant en formulaciones no comerciales causó toxicidad vascular y hemólisis en concentraciones inferiores a 1 mg/ml y superiores, dependiendo de la formulación. En células sanguíneas humanas lavadas también se encontró evidencia de hemólisis con formulaciones no comerciales a concentraciones de fosaprepitant de 2,3 mg/ml y superiores, aunque en pruebas en sangre humana entera fueron negativas. No se

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
IF-2017-09101820-ABN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**C Confidential**



encontró hemólisis con la formulación comercial hasta una concentración fosaprepitant de 1 mg/ml en sangre entera humana y eritrocitos humanos lavados.

En conejos, el fosaprepitant causó una inflamación aguda local transitoria inicial después de la administración paravenosa, subcutánea e intramuscular. Al final del período de seguimiento (día 8 después de la dosis), se observó una ligera inflamación subaguda local después de la administración paravenosa e intramuscular y una degeneración / necrosis muscular adicional focal hasta moderada con regeneración muscular después de la administración intramuscular.

### **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

La dosis recomendada es 150 mg administrados 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-HT<sub>3</sub>, como se especifica en las tablas siguientes.

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

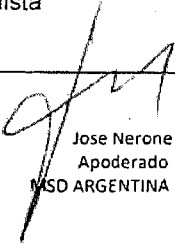
#### *Pauta de administración con quimioterapia altamente emetógena*

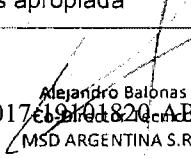
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
<b>EMEND IV</b>	150 mg vía intravenosa	nada	nada	nada
Dexametasona*	12 mg vía oral	8 mg vía oral	<b>8 mg vía oral 2 veces al día</b>	<b>8 mg vía oral 2 veces al día</b>
5-HT <sub>3</sub> Antagonista	Consulte el prospecto del antagonista 5-HT <sub>3</sub> seleccionado para la dosis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

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
IF-2017-19101820-ABN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidential**



\***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-HT<sub>3</sub> 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.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (Ver farmacocinética).

##### *Sexo*

No es necesario ajustar la dosis según el sexo (Ver farmacocinética).

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

##### *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 (Ver farmacocinética y Advertencias y precauciones especiales de uso).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **EMEND IV** en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. La información disponible se describe en las secciones farmacocinética y farmacodinamia, pero no se pueden hacer recomendaciones de posología.

#### 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.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
IF-2017-19101820-ABN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidential**



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. Este producto no debe ser mezclado con otros productos que los mencionados en esta sección.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo, polisorbato 80 o alguno de los demás excipientes.

Co-administración con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida (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 (Ver "Farmacocinética").

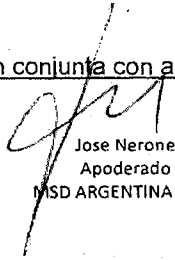
#### **Interacciones con el CYP3A4**


**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.

#### **Administración conjunta con warfarina (un sustrato CYP2C9)**

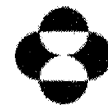
En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el INR (Internatinal Normalised Ratio debe vigilarse cuidadosamente durante 2 semanas después del uso de fosaprepitant (ver **Interacciones Medicamentosas**).

#### **Administración conjunta con anticonceptivos hormonales**

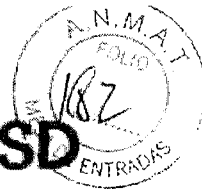
  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Coordinador Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidential



MSD



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 **POSOLÓGIA 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**). Se ha observado signos de trombosis leve a altas dosis. 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 no parece que interaccione con el transportador de la glicoproteína-P, 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

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
Cb. Director Técnico  
IF-2017-19101320-APN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidential



se debe usar de forma conjunta con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. Fosaprepitant inhibe el CYP3A4 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<sub>0-24h</sub> 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.

#### *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, no se espera que **EMEND IV** 150 mg 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**). En la experiencia post comercialización se han reportado eventos de neurotoxicidad, una potencial reacción adversa de ifosfamida, luego de la co-administración de fosaprepitant e ifosfamida.

#### *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<sub>0-∞</sub> 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

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
Co-Director Técnico  
IF-2017-19101820-ABN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial



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 cardíaca 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*

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**).

#### *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-HT<sub>3</sub>*

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
19101820 APN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidential



No se han llevado a cabo estudios de interacción con fosaprepitant 150 mg y antagonistas 5-HT<sub>3</sub>; 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-HT<sub>3</sub>.

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 vida media 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, fenitoina, 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 vida media terminal de aprepitant oral un 68 %.

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. 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.

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

**Anticoncepción en hombres y mujeres**

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 (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

**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

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Beltrán  
19101820  
IF-2017-19101820-APN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidential**



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. Se desconoce si aprepitant se excreta en leche humana. Por lo tanto, No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con **EMEND IV**.

### 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 espermatozoides y movilidad.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos, se han administrado varias formulaciones de fosaprepitant a un total de 2687 adultos, incluyendo 371 sujetos sanos y 2084 pacientes con náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Dado que fosaprepitant se convierte en aprepitant, se espera que aquellas reacciones adversas asociadas con aprepitant ocurran con fosaprepitant. El perfil de seguridad de aprepitant fue evaluado en aproximadamente 6500 individuos.

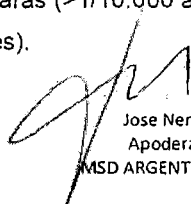
### Aprepitant oral


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 %), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6% versus 2,0%), estreñimiento (2,4 % versus 2,0 %), cefaleas (2,0 % versus 1,8 %) y disminución del apetito (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 %).

### Listado tabulado de reacciones adversas - aprepitant

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).

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
19101820-ABN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**C Confidential**



Clasificación de órganos del Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis, infección por estafilococos	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	Disminución del apetito	Frecuentes
	Polidipsia	Raras
Trastornos psiquiátricos	ansiedad	Poco frecuentes
	Desorientación, estado anímico eufórico	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas	Frecuentes
	Mareo, somnolencia	Poco frecuentes
	Trastorno cognitivo, letargo, disgeusia	Raras
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Raras
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Raras
Trastornos cardíacos	palpitaciones	Poco frecuentes
	Bradycardia, trastorno cardiovascular	Raras
Trastornos vasculares	Sofocos	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 de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, sequedad de boca, flatulencia	Poco frecuentes
	Úlcera duodenal perforante, estomatitis, distensión abdominal, heces duras, colitis neutropénica	Raras
Trastornos de la piel y del	Exantema, acné	Poco frecuentes

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
IF-2017-09101820-AR-ABN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

tejido subcutáneo	Reacción de fotosensibilidad, hiperhidrosis, seborrea, lesión en la piel, erupción prurítica, Síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica toxica	Raras
	Urticaria, Prurito	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 la administración	Cansancio	Frecuentes
	Astenia, malestar	Poco frecuentes
	Edema, malestar torácico, alteración de la marcha	Raras
Exploraciones complementarias	ALT elevada	Frecuentes
	AST elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada,	Poco frecuentes
	glóbulos rojos en orina positivos, sodio disminuido en sangre, peso disminuido, recuento disminuido de neutrófilos, presencia de glucosa en orina, excreción urinaria 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.

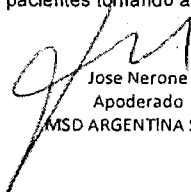
Descripción de reacciones adversas seleccionadas

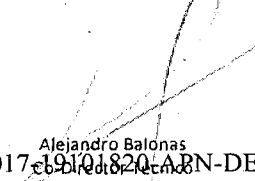
Los perfiles de reacciones adversas en la extensión de Ciclos Múltiples de estudios en HEC y MEC que se prolongó durante 6 ciclos adicionales de quimioterapia fueron por lo general similares a los observados en el Ciclo 1.

En un estudio clínico adicional con control 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.

Se observaron reacciones adversas adicionales en pacientes tratados con aprepitant por náuseas y vómitos postquirúrgicos, con una incidencia mayor que con ondansetrón: dolor abdominal alto, ruidos hidroaéreos abdominales anómalos, constipación\*, disartria, disnea, hipoestesia, insomnio, miosis, náuseas, trastornos sensitivos, molestias abdominales, sub.íleo\*, agudeza visual disminuida, jadeos.

\*Reportados en pacientes tomando altas dosis de aprepitant

  
 Jose Nerone  
 Apoderado  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

  
 Alejandro Balonas  
 IF-2017-19101820-AR-BN-DERM#ANMAT  
 MSD ARGENTINA S.R.L.

MGA

**C Confidential**



Fosaprepitant

En un estudio clínico con control 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. Adicionalmente, en un estudio clínico placebo-controlado en pacientes adultos recibiendo quimioterapia altamente emetógena, se evaluó la seguridad de una dosis única de EMEND IV 150 mg comparado con 497 pacientes recibiendo el régimen control.

El perfil de seguridad fue generalmente similar al que se observa en la tabla anterior de aprepitant.

Listado tabulado de reacciones adversas - fosaprepitant

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 sitio de 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 sitio de infusión, dolor en el sitio de infusión, prurito en el sitio de infusión.	Poco frecuentes
	Induramiento en el sitio de infusión	Raras
Exploraciones complementarias	Reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyen rubor, eritema, disnea, reacción anafiláctica/shock anafiláctico	No conocida
	Aumento de la presión sanguínea	Poco frecuentes

**EFFECTO SOBRE LA CAPACIDAD DE MANEJAR Y UTILIZAR MAQUINARIA**

EMEND IV puede tener una influencia menor en la capacidad de manejar y utilizar maquinaria. Pueden ocurrir mareos y fatiga luego de la administración de EMEND IV (Ver REACCIONES ADVERSAS)

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
IF-2017-19101820-ABN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidential**



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 Y NO SE PUEDE REPETIR SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.431

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

Estados Unidos.

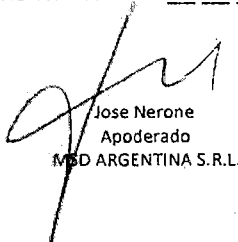
INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

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](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:   /  /  

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

WPC-MK0517-IV-102016

  
Alejandro Balonas  
Código de Registro  
IF-2017-19101820-APN-DERM#ANMAT  
MSD ARGENTINA S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-19101820-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 4 de Septiembre de 2017

**Referencia:** 1947-17-4 PROSPECTO EMEND IV 56431

---

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

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-19101839-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 4 de Septiembre de 2017

**Referencia:** 1947-17-4 INF PACIENTE EMEND IV 56431

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**  
**EMEND IV®**  
**FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA 150 mg**  
**Solución para Infusión**  
**VENTA BAJO RECETA**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, contiene información importante para usted.

- Por favor lea cuidadosamente este prospecto antes de que empiece a tomar su medicamento, incluso si usted está renovando su prescripción. Parte de la información anterior puede haber cambiado.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

**¿Qué es EMEND IV y para que se utiliza?**

EMEND IV contiene la sustancia activa fosaprepitant que en el cuerpo se convierte en aprepitant. 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).

Pertenece a un grupo de medicamentos denominados antagonistas del receptor neuroquinina 1 (NK<sub>1</sub>). El cerebro tiene un área específica que controla las náuseas y vómitos. EMEND IV trabaja bloqueando las señales en esa área, reduciendo y controlando las náuseas y vómitos. EMEND IV se usa en adultos 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 (tratamiento contra el cáncer) conteniendo cisplatino (un fuerte desencadenante de náuseas y vómitos) y con quimioterapia que desencadena moderadamente las náuseas y vómitos (tales como ciclofosfamida, doxorubicina o epirubicina).

**¿Qué debo saber antes de recibir EMEND IV?**

**No use EMEND IV**

No reciba EMEND IV si usted es alérgico a fosaprepitant, aprepitant, polisorbato 80 o cualquiera de los otros ingredientes (Ver **¿Qué es EMEND IV y para que se utiliza?**)

No reciba EMEND IV con medicamentos que contengan pimozida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas), terfenadina y astemizol (utilizados para tratar la fiebre de heno y otras condiciones alérgicas), cisaprida (utilizada para tratar problemas digestivos). Infórmele a su médico si usted está tomando alguno de estos medicamentos dado que su tratamiento debe ser modificado antes de comenzar a recibir EMEND IV.

**Advertencias y precauciones**

Antes de comenzar el tratamiento con este medicamento, infórmele a su médico si tiene enfermedad hepática dado que su hígado es importante para descomponer este medicamento en su cuerpo. Es posible que su médico tenga que controlar el estado de su hígado.

**Uso en niños y adolescentes**

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

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
IF-2017-10101839-AR-  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C** Confidencial



### Embarazo y lactancia

No debe utilizar este medicamento durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si está embarazada o en lactancia, piensa que está embarazada o planea tener un bebé, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.

Para información sobre control de la natalidad, ver "Otros medicamentos y EMEND IV"

Se desconoce si EMEND IV se excreta en leche humana; Por lo tanto, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con EMEND IV. Es importante que le informe a su médico si usted está amamantando o si planea amamantar antes de recibir este medicamento

### Otros medicamentos y EMEND IV

EMEND IV puede afectar otros medicamentos durante o luego del tratamiento con EMEND IV. Hay algunos medicamentos que no deben tomarse cuando reciba EMEND IV (tales como pimozida, terfenadina, astemizol, o cisapride), o que requieren un ajuste de dosis (ver "No use EMEND IV")

El efecto de EMEND IV u otros medicamentos puede ser influenciado si usted toma EMEND IV junto con otros medicamentos incluyendo los listados a continuación. Por favor, infórmele a su médico si usted está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos para el control de la natalidad, que pueden incluir comprimidos, parches, implantes y ciertos dispositivos intrauterinos que liberan hormonas pueden no funcionar adecuadamente cuando se toman conjuntamente con EMEND IV. Se deben utilizar otras formas adicionales no-hormonales de control de natalidad durante el tratamiento con EMEND IV y por hasta 2 meses luego de usar EMEND IV
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus (inmunosupresores)
- alfentanilo, fentanilo (usados para tratar el dolor)
- quinidina (usado para tratar los latidos irregulares)
- irinotecan, etopósido, vinorelbina, ifosfamida (usados para tratar el cáncer)
- medicamentos conteniendo derivados de ergot tales como ergotamina y diergotamina (usados para tratar migrañas)
- warfarina, acenocumarol (diluyente de la sangre, puede requerir 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 epilepsia)
- midazolam, triazolam, fenobarbital (usados para tranquilizar y ayudar a dormir)
- hierba de San Juan (preparación de hierbas usado para tratar depresión y dolor)
- Inhibidores de la proteasa (usados para tratar infecciones de VIH)
- Ketoconazol (usado para tratar el síndrome de Cushing, cuando el cuerpo produce un exceso de cortisol y anti-hongos)
- Itraconazol, voriconazol, posaconazol (anti-hongos)
- Nefazodona (usado para tratar la depresión)
- diltiazem (un medicamento usado para tratar la presión arterial alta y la enfermedad coronaria)
- corticoides (tales como la dexametasona)
- ansiolíticos/calmanes (tales como el alprazolam), y
- tolbutamida (un medicamento usado para tratar la diabetes)

Infórmele a su médico sobre cualquier otro medicamento o preparación de hierbas que esté tomando, haya tomado recientemente o vaya a tomar.

### Manejo y uso de maquinaria

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
IF-2017-10101839-AR-  
MSD ARGENTINA S.R.L.



**C Confidential**



**MSD**



Se debe tener en cuenta que algunas personas se marean y adormecen luego de utilizar EMEND IV. Si usted se mareo o adormece, debe evitar manejar o usar maquinaria luego de recibir EMEND IV (Ver "Posibles efectos adversos")

#### **EMEND IV contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, es esencialmente libre de sodio

#### **¿Cómo debo tomar EMEND IV?**

La dosis recomendada de EMEND IV es de 150 mg de fosaprepitant en el Día 1 (día de la quimioterapia)

El polvo se reconstituye y diluye antes de su uso. La solución para infusión se le administrará por vía intravenosa (por goteo) aproximadamente 30 minutos antes de empezar con su tratamiento de quimioterapia. Su médico le pedirá que tome otros medicamentos incluyendo un corticoide (tal como la dexametasona) y un antagonista 5-HT3 (tal como el ondansetron) para prevenir las náuseas y los vómitos. Consulte con su médico si no está seguro.

#### **¿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.

#### **Posibles efectos adversos**

Como todos los medicamentos, EMEND puede causar efectos secundarios, aunque no todos quienes lo reciban los presenten.

Vea inmediatamente a su médico si nota alguno de los siguientes efectos adversos, los que pueden ser serios, y para los cuales puede necesitar tratamiento médico urgente:

Urticaria, erupción cutánea, picazón, dificultad para respirar o tragar (frecuencia desconocida, no se puede estimar a partir de los datos disponibles); Estos son signos de una reacción alérgica.

Otros efectos adversos que han sido reportados se listan a continuación:

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

- estreñimiento, indigestión,
- dolor de cabeza,
- cansancio,
- pérdida de apetito,
- hipo,
- aumento de la cantidad de enzimas hepáticas en la sangre.

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

- mareos, somnolencia,
- acné, erupción cutánea,
- ansiedad,
- eructos, náuseas, vómitos, acidez estomacal, dolor de estómago, boca seca,
- aumento de la frecuencia urinaria, micción dolorosa o ardiente,
- debilidad, malestar general,
- enrojecimiento de la cara / piel, sofocos,
- latidos cardíacos rápidos o irregulares, aumento de la presión arterial,
- fiebre con aumento del riesgo de infección, disminución de los glóbulos blancos, disminución de los glóbulos rojos,
- dolor en el sitio de infusión, enrojecimiento en el sitio de infusión, picazón en el sitio de infusión, inflamación de la vena en el sitio de infusión.

Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

Alejandro Balonas  
IF-2017-09101839-AR-  
MSD ARGENTINA S.R.L.

**C Confidential**



**Los 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, sudoración excesiva, piel grasa, llagas en la piel, inflamación de la piel, erupción cutánea con picazón, síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica (reacción cutánea grave rara),
- euforia (sensación de extrema felicidad), desorientación,
- infección bacteriana, infección fúngica,
- estreñimiento severo, úlcera estomacal, inflamación del intestino delgado y colon, llagas en la boca, hinchazón,
- micción frecuente, más cantidad de orina de lo normal, presencia de azúcar o sangre en la orina,
- malestar en el pecho, hinchazón, cambio en la manera de caminar,
- tos, moco en la parte posterior de la garganta, irritación de la garganta, estornudos, dolor de garganta,
- secreción ocular y picazón,
- zumbido en el oído,
- espasmos musculares, debilidad muscular,
- sed excesiva,
- ritmo cardíaco lento, enfermedad del corazón y de los vasos sanguíneos,
- disminución de los glóbulos blancos, bajos niveles de sodio en la sangre, pérdida de peso,
- endurecimiento del sitio de infusión.

**Como almacenar EMEND IV**

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

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

**¿Cómo puedo saber más sobre EMEND IV?**

Usted puede obtener mayor información de su médico, 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.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO SE PUEDE REPETIR SIN NUEVA RECETA.**

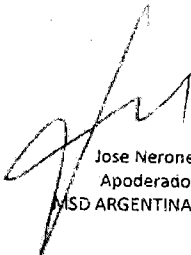
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.431

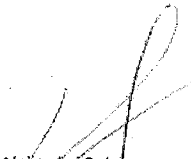
Fabricado por: **DSM Pharmaceuticals, Inc.** 5900 Martin Luther King Jr. Highway Greenville, NC, 27834. Estados Unidos. INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

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.: 0090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

WPPI-MK0517-IV-102016

  
Jose Nerone  
Apoderado  
MSD ARGENTINA S.R.L.

  
Alejandro Balonas  
Director Técnico  
MSD ARGENTINA S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-19101839-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 4 de Septiembre de 2017

**Referencia:** 1947-17-4 INF PACIENTE EMEND IV 56431

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Valeria Pallavicini  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica