



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-32767303-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-32767303-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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada EMEND IV / FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA 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 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 sus modificatorios.

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 DIMEGLUMINA, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO

PARA SOLUCION PARA INFUSION / FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-64824856-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-64824727-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 EX-2020-32767303-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.10.16 22:10:58 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.10.16 22:11:01 -03:00

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**  
**EMEND IV®**  
**FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA 150 mg**  
**Polvo para solución para infusión**  
**VENTA BAJO RECETA**

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico
- Si experimenta efectos adversos, consulte con su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (Ver "Posibles efectos adversos").

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

EMEND IV contiene 150 mg de la sustancia activa fosaprepitant dimeglumina que en el cuerpo se convierte en aprepitant. Además, EMEND IV contiene los siguientes ingredientes inactivos: Edetato disódico 18,8 mg, Polisorbato 80 75mg, Lactosa anhidra 375 mg, Hidróxido de sodio /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 **en combinación con otros medicamentos**, para prevenir las náuseas y vómitos que provoca un tipo de quimioterapia (tratamiento contra el cáncer) que desencadena de forma fuerte o moderada náuseas y vómitos.

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

**No use EMEND IV**

- si es alérgico a fosaprepitant, aprepitant, polisorbato 80 o cualquiera de los demás componentes (Ver "**¿Qué es EMEND IV y para que se utiliza?**")
- con medicamentos que contengan pimozida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas), terfenadina y astemizol (utilizados para rinitis alérgica y otros trastornos alérgicos), cisaprida (utilizada para tratar problemas digestivos). Informe a su médico si está tomando estos medicamentos ya que el tratamiento se debe modificar antes de comenzar a usar EMEND IV.

**Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar EMEND IV.

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 debe ser administrado a niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

### **Embarazo y lactancia**

Este medicamento no debe utilizarse 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 la lactancia durante el tratamiento con EMEND IV. Es importante informar a su médico antes de recibir este medicamento si está en período de lactancia o tiene previsto hacerlo.

### **Otros medicamentos y EMEND IV**

EMEND IV puede afectar otros medicamentos tanto durante como después del tratamiento con EMEND IV. Hay algunos medicamentos que no se deben tomar junto con EMEND IV (tales como pimizida, terfenadina, astemizol, o cisaprida), o que requieren un ajuste de dosis (ver "No use EMEND IV").

Los efectos de EMEND IV u otros medicamentos pueden estar influenciados 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. Durante el tratamiento con EMEND IV y hasta 2 meses después de usar EMEND IV, se deben utilizar 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 del corazón)

- irinotecan, etopósido, vinorelbina, ifosfamida (usados para tratar el cáncer)
- medicamentos conteniendo alcaloides derivados de la ergotamina, tales como ergotamina y diergotamina (usados para tratar migrañas)
- warfarina, acenocumarol (diluyentes 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 usada para tratar depresión y dolor)
- Inhibidores de la proteasa (usados para tratar infecciones de VIH)
- Ketoconazol, excepto champú (usado para tratar el síndrome de Cushing, cuando el cuerpo produce un exceso de cortisol)
- Itraconazol, voriconazol, posaconazol (anti-hongos)
- Nefazodona (usado para tratar la depresión)
- diltiazem (un medicamento usado para tratar la presión arterial alta)
- corticoides (tales como la dexametasona)
- ansiolíticos/calmanes (tales como el alprazolam)
- 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**

Se debe tener en cuenta que algunas personas experimentan mareos y adormecimiento 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 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es esencialmente "exento de sodio"

### **Cómo usar 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 administrara por un profesional sanitario, como un médico o un enfermero, por vía intravenosa (por goteo) aproximadamente 30 minutos antes de empezar con su tratamiento de quimioterapia. Su médico le puede pedir que tome otros medicamentos para prevenir

las náuseas y los vómitos, incluyendo un corticosteroide (tal como la dexametasona) y un antagonista 5-HT<sub>3</sub> (tal como el ondansetrón) para prevenir las náuseas y los vómitos. Consulte con su médico o farmacéutico 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 adversos, aunque no todos quienes lo reciban los presenten.

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

- Ronchas, sarpullido, picazón, dificultad para respirar o tragar o una disminución grave de la presión sanguínea (frecuencia desconocida, no se puede estimar a partir de los datos disponibles); Estos son signos de una reacción alérgica grave.
- Reacciones en el lugar de infusión ó cerca del mismo. Las reacciones graves en el lugar de perfusión han tenido lugar con un cierto tipo de quimioterapia que puede quemar o formar ampollas en su piel (vesicante) con efectos adversos que incluyen dolor, hinchazón y enrojecimiento. En algunas personas que reciben este tipo de quimioterapia se ha producido muerte del tejido cutáneo (necrosis).

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, sarpullido,
- ansiedad,

- eructos, náuseas, vómitos, acidez estomacal, dolor de estómago, boca seca, flatulencia
- aumento de la frecuencia urinaria, micción dolorosa o ardiente,
- debilidad, malestar general,
- sofocos,
- latidos cardíacos rápidos o irregulares, aumento de la presión arterial,
- fiebre con aumento del riesgo de infección, 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.

**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, picor, 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 del vientre
- 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 y picazón ocular,
- 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: **Patheon Manufacturing Services LLC**. 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. Wiede, Farmacéutica.

**MU-MK0517-ARG-2019-021525-PC-PPI-IV**





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-32767303 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 09:59:55 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 09:59:56 -03:00

**INFORMACION PARA EL PRESCRIPTOR**  
**EMEND IV®**  
**FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA 150 mg**  
**Polvo para solución para infusión**  
**VENTA BAJO RECETA**

**FÓRMULA**

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

Fosaprepitant Dimeglumina 150,0 mg. Excipientes: Edetato disódico 18,8 mg, Polisorbato 80 75 mg, Lactosa anhidra 375 mg, Hidróxido de sodio/Ácido clorhídrico c.s.p ajustar pH.

Después de la reconstitución y dilución cada ml de solución contiene 1 mg de fosaprepitant (1 mg/ml)

**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 las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia antineoplásica moderada y altamente emetógena en adultos.

**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 y cuando se administra por vía intravenosa se convierte rápidamente en aprepitant (ver Propiedades farmacocinéticas). 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 (NK<sub>1</sub>) humana. El efecto farmacológico de fosaprepitant se le atribuye al aprepitant.

Quimioterapia altamente emetogénica (HEC)

En un estudio activo-controlado, aleatorizado, 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 ondansetrón 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 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 ondansetrón 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 (por la noche de los Días 3 y 4) para mantener el ciego (ver Posología y formas de administración). Aunque se utilizó una dosis de 32 mg IV de ondansetrón en los estudios clínicos, esto ya no es la dosis recomendada. Ver la información del producto antagonista 5-HT<sub>3</sub> escogido para obtener información sobre la dosis adecuada.

La eficacia se basó en la evaluación de las siguientes variables 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 *	Régimen con fosaprepitant (N=1106)** %	Régimen con aprepitant (N=1134)** %	Diferencia (IC 95%)***
<b>Respuesta completa#</b>			
<b>Global&amp;</b>	<b>71,9</b>	<b>72,3</b>	<b>-0,4 (-4,1; 3,3)</b>
Fase tardía&&	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

\*\* N: 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 (MEC)**

En un estudio placebo-controlado, aleatorizado, paralelo, doble ciego, se comparó EMEND IV 150 mg (n=502) en combinación con ondansetrón y dexametasona con ondansetrón 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 ondansetrón oral 8 mg y dexametasona oral 12 mg. Los Días 2 y 3, los pacientes en el grupo de fosaprepitant recibieron placebo para ondansetrón cada 12 horas. El régimen control consistió en placebo de fosaprepitant 150 mg el Día 1 en combinación con 2 dosis de ondansetrón oral 8 mg y dexametasona oral 20 mg. Los Días 2 y 3, los pacientes en el grupo control recibieron 8 mg de ondansetrón 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.

**Tabla 2**

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

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

\* En negrita los criterios de valoración primarios

\*\* N: 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

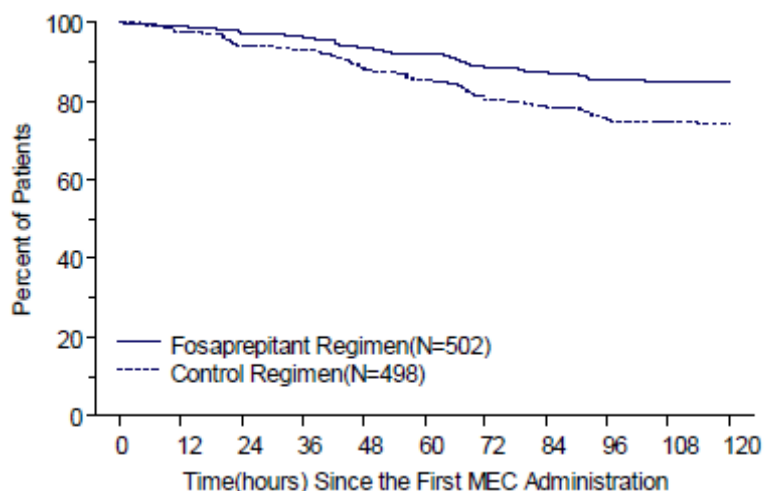
&& Global= 0 a 120 horas post inicio de quimioterapia

%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 que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetogénica que siguieron sin padecer emesis con el tiempo**



**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

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  $AUC_{0-\infty}$  medio de aprepitant fue de 35,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y la concentración máxima media de aprepitant fue 4,01  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Distribución

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

Biotransformación 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- $[C^{14}]$ , una pro-droga 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 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- $[C^{14}]$  se observaron también después de la administración oral de aprepitant- $[C^{14}]$ . 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- $[C^{14}]$  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

*Pacientes con 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).

*Pacientes con 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  $AUC_{0-\infty}$  del aprepitant total (no unido y unido a proteínas) disminuyó en un 21% y la  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyó en un 32%, en relación con sujetos sanos. En pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis, el  $AUC_{0-\infty}$  del aprepitant total disminuyó en un 42% y la  $C_{max}$  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 no unido 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.

### Relación entre concentración y efecto

Los estudios por imágenes a través de la tomografía por emisión de positrones (PET), usando un trazador altamente específico de receptores  $NK_1$ , en hombres jóvenes sanos que recibieron una dosis intravenosa única de 150 mg de fosaprepitant ( $N = 8$ ) demostraron una ocupación de los receptores cerebrales  $NK_1 \geq 100\%$  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  $NK_1$  del cerebro, en este estudio, se correlaciona bien con las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

### **Datos preclínicos 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 adultos. 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 jóvenes 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 relevantes 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 fueron negativas. No se encontró hemólisis con la formulación comercial hasta una concentración fosaprepitant de 1 mg/ml en sangre 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 leve inflamación subaguda local después de la administración paravenosa e intramuscular y degeneración muscular focal/necrosis moderadas con regeneración muscular después de la administración intramuscular.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### 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 (Ver Precauciones especiales de eliminación y otras Manipulaciones). **EMEND IV** se debe administrar junto con un corticosteroide y un antagonista 5-HT<sub>3</sub> como se especifica en las tablas siguientes.

Las siguientes pautas de tratamiento se recomiendan para la prevención de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia emetógena.

### **Tabla 3: Pauta posológica para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia altamente emetógena en adultos**

	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>
Antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT <sub>3</sub> . Ver la información de producto del antagonista 5-HT <sub>3</sub> escogido para obtener información sobre la dosis adecuada	nada	nada	nada

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

**Tabla 2: Pauta posológica recomendada para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia moderadamente emetógena en adultos**

	Día 1
<b>EMEND IV</b>	150 mg vía intravenosa
Dexametasona	12 mg vía oral
Antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT <sub>3</sub> . Ver la información de producto del antagonista 5-HT <sub>3</sub> escogido para obtener información sobre la dosis adecuada

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

### *General*

Los datos de eficacia en combinación con otros corticosteroides y antagonistas 5-HT<sub>3</sub> son limitados.

Para información adicional sobre la administración conjunta con corticosteroides, ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**.

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 aprobado el uso de EMEND IV en pacientes pediátricos..

#### 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 ( Ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones). No administrar **EMEND IV** como una inyección intravenosa rápida o una solución no diluida.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

#### Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

EMEND IV se debe reconstituir y después diluir antes de la administración.

#### Preparación de EMEND IV 150 mg para administración intravenosa:

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

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

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

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

3. Retirar el volumen completo del vial y transferirlo dentro de la bolsa de infusión que contiene 145 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para **obtener un volumen total de 150 ml y una concentración final de 1 mg/ml**. Invertir delicadamente la bolsa 2-3 veces.

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.

Desechar cualquier resto de solución y de material residual.

El medicamento no se debe reconstituir o mezclar con soluciones para las que no se ha establecido la compatibilidad física y química (Ver incompatibilidades).

**Incompatibilidades:** EMEND IV es incompatible con cualquier solución que contenga cationes divalentes (por ejemplo,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), 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 incluidos en la fórmula.

Co-administración con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida (ver **INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**).

### **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, derivados de los alcaloides del ergot, fentanilo y quinidina (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**). 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 coeficiente internacional normalizado (INR, International Normalised Ratio) debe vigilarse cuidadosamente durante 2 semanas después del uso de fosaprepitant (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

#### Administración conjunta con anticonceptivos hormonales

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y hasta 28 días después de la administración de fosaprepitant. Durante el tratamiento con fosaprepitant y, en los 2 meses siguientes a la última dosis de

fosaprepitant, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos o adicionales (ver **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos aislados de reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo anafilaxia/shock anafiláctico, rubor, eritema y disnea, durante la infusión de fosaprepitant o poco después de la misma. 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 en la zona de administración y en la zona de infusión

Se han notificado reacciones en la zona de infusión con el uso de EMEND IV (ver Reacciones adversas). La mayoría de las reacciones graves en la zona de infusión, incluidas tromboflebitis y vasculitis, fueron notificadas con la administración concomitante de quimioterapia vesicante (p. ej., basada en antraciclinas), en particular cuando se asociaba con extravasación. También se notificó necrosis en algunos pacientes con quimioterapia vesicante concomitante. A dosis más altas sin quimioterapia vesicante concomitante, se han observado casos leves de trombosis en la zona de inyección.

**EMEND IV** no se debe administrar como una inyección intravenosa rápida, sino que siempre se debe diluir y administrar como una infusión intravenosa lenta (ver Posología y forma de administración). **EMEND IV** no se debe administrar ni por vía intramuscular ni por vía subcutánea (Ver datos preclínicos de seguridad). Si aparecen signos o síntomas de irritación local, se debe finalizar la inyección o infusión y a continuación reiniciarla en otra vena.

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis: esto es, esencialmente "exento de sodio"

#### Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Fosaprepitant 150 mg, administrado en una dosis única, es un inhibidor débil del CYP3A4. Fosaprepitant no parece que interactúe 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.

Es probable que ocurran interacciones con otros medicamentos después de la administración de fosaprepitant intravenoso con sustancias activas que interactúan con aprepitant oral. La información incluida a continuación proviene de los ensayos llevados a cabo con aprepitant oral y de los ensayos llevados a cabo con fosaprepitant intravenoso a dosis única administrados de forma conjunta con dexametasona, midazolam o diltiazem.

## Efecto de fosaprepitant sobre la farmacocinética de otros principios activos

### Inhibición del CYP3A4

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

### *Corticosteroides*

Dexametasona: La dosis de dexametasona oral se debe reducir aproximadamente en un 50 % cuando se administra de forma conjunta con fosaprepitant (Ver Posología y forma de administración). Fosaprepitant 150 mg, administrado como una dosis única intravenosa el día 1, aumentó el  $AUC_{0-24hs}$  de dexametasona, un sustrato del CYP3A4, un 100 % el día 1, un 86 % el día 2 y un 18 % el día 3, cuando se administró dexametasona de forma conjunta como una dosis única oral de 8 mg los días 1, 2 y 3.

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

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

#### *Diltiazem*

No se han llevado a cabo estudios de interacción con fosaprepitant 150 mg y diltiazem; sin embargo, se debe tener en cuenta el siguiente estudio con 100 mg de fosaprepitant cuando se usa **EMEND IV** 150 mg con diltiazem. En pacientes con hipertensión de leve a moderada, la infusión de 100 mg de fosaprepitant durante 15 minutos con diltiazem 120 mg 3 veces al día, incrementó 1,4 veces el AUC de diltiazem y produjo un descenso pequeño pero clínicamente significativo de la presión sanguínea, pero no produjo un cambio clínicamente significativo en la frecuencia 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 etinilestradiol. 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 CYP2C9.

#### *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 no hormonales adicionales.

#### *Antagonistas 5-HT<sub>3</sub>*

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, granisetron o hidrodolasetron (el metabolito activo de dolasetron). 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 (p. ej., 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 (p. ej., rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), ya que la combinación puede provocar descensos en las concentraciones plasmáticas de aprepitant que pueden conducir a una disminución de la eficacia. No se recomienda la administración concomitante de fosaprepitant con preparados a base de plantas que contienen hipérico (*Hypericum perforatum*, también conocido como Hierba de San Juan). Rifampicina disminuyó la 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 a la última dosis de aprepitant, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales adicionales (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

#### Embarazo

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

La toxicidad sobre la reproducción de fosaprepitant y aprepitant no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios en animales no se pudieron alcanzar niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en humanos. Estos estudios no indicaron efectos nocivos directos ni indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo

embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Se desconocen los posibles efectos sobre la reproducción de alteraciones en la regulación de la neurocinina. **EMEND IV** no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

#### Lactancia

Aprepitant se excreta en la leche de ratas lactantes después de la administración intravenosa de fosaprepitant así como después de la administración oral de aprepitant. 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 (ver Datos preclínicos de seguridad).

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos, se han administrado varias formulaciones de fosaprepitant a un total de 2687 adultos, incluidos 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 pacientes.

### Aprepitant oral

En adultos 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 %).

### Tabla de reacciones adversas - aprepitant

Las reacciones adversas incluidas a continuación se observaron en un análisis combinado de los ensayos en HEC y MEC, con una incidencia mayor con aprepitant oral que con el tratamiento estándar en adultos, o en el uso post-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).

**Tabla 4: Tabla de reacciones adversas - aprepitant**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
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 que incluyen reacción anafiláctica	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	apetito disminuido	Frecuentes
	Polidipsia	Raras
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Poco frecuentes
	Desorientación, estado anímico 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
	Bradycardia, trastorno cardiovascular	Raras
Trastornos vasculares	bochornos/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,	Raras



	seborrea, lesión en la piel, erupción prurítica, Síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica toxica	
	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	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 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.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se observaron 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, subíleo\*, agudeza visual disminuida, jadeos.

\*Notificado en pacientes tomando una dosis más alta de aprepitant

### 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.

### Tabla de reacciones adversas - fosaprepitant

Las siguientes son reacciones adversas notificadas en pacientes adultos que estaban recibiendo fosaprepitant en ensayos clínicos, o después de la comercialización, que no se notificaron con aprepitant como se describe arriba. Se han notificado reacciones en la zona de infusión con el uso de EMEND IV (Ver Advertencias y precauciones especiales de uso)

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).

**Tabla 6: Tabla de reacciones adversas - fosaprepitant**

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
Trastornos vasculares	rubefacción, tromboflebitis (predominantemente, tromboflebitis en la localización de la infusión)	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Eritema en la localización de una infusión, dolor en la localización de una infusión, prurito en la localización de una infusión.	Poco frecuentes
	Induramiento en la localización de una infusión	Raras
	Reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyen rubefacción, eritema, disnea, reacción anafiláctica/shock anafiláctico	No conocida
Exploraciones complementarias	presión arterial aumentada	Poco frecuentes

### **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE MANEJAR Y UTILIZAR MAQUINARIA**

La influencia de EMEND IV sobre la capacidad de manejar y utilizar maquinaria es pequeña. Se pueden producir mareos y fatiga luego de la administración de EMEND IV (Ver REACCIONES ADVERSAS)

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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 Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 – 0800-444-8694.**

**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: **Patheon Manufacturing Services LLC**. 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**

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:

**MU-MK0517-ARG-2019-021525-PC-PPI-IV**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-32767303 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 10:00:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.28 10:00:13 -03:00