



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

DISPOSICIÓN Nº **6289**

BUENOS AIRES, **15 SEP 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002385-11-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O.Decreto 177/93).

01



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6289

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Por ello;

DISPOSICIÓN N° 6289

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial EMEND IV y nombre/s genérico/s FOSAPREPITANT, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

01



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

DISPOSICIÓN Nº 6 2 8 9

ARTICULO 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-002385-11-8

DISPOSICIÓN Nº: **6 2 8 9**

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **6 2 8 9**

Nombre comercial: EMEND IV

Nombre/s genérico/s: FOSAPREPITANT

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: DSM
Pharmaceuticals Inc.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 5900 Martin Luther King Jr.,
Highway Greenville, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE
9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

57
Forma farmacéutica: SOLUCION P/INFUSION.

Nombre Comercial: EMEND IV.

Clasificación ATC: A04D12.

Indicación/es autorizada/s: ES UN MEDICAMENTO ANTIEMÉTICO INDICADO
PARA LA PREVENCIÓN DE LAS NAUSEAS Y LOS VÓMITOS CAUSADOS POR LA

[Firma]



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

6 2 8 9

QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS. ESTÁ INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE LAS NAUSEAS Y VÓMITOS GRAVES DESENCADENADOS POR CISPLATINO Y PARA PREVENCIÓN DE NAUSEAS Y VÓMITOS MODERADOS ASOCIADAS A CICLOFOSFAMIDA, DOXORUBICINA O EPIRUBICINA, EN ADULTOS.

Concentración/es: 150 mg de FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA 150 mg.

Excipientes: POLISORBATO 80 75 mg, HIDROXIDO DE SODIO / ACIDO CLORHÍDRICO C.S.P. AJUSTAR pH, EDETATO DISODICO 18,8 mg, LACTOSA ANHIDRA 375 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO INCOLORO TIPO I, CON TAPÓN DE GOMA BUTÍLICA LAMINADO CON FILM DE FLUORURO RESINA.

Presentación: 1 Y 10 VIALES DE 10 ml CONTENIENDO 150 mg DE FOSAPREPITANT.

Contenido por unidad de venta: 1 Y 10 VIALES DE 10 ml CONTENIENDO 150 mg DE FOSAPREPITANT.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: EN REFRIGERADOR UNA VEZ RECONSTITUIDO DEBE USARSE INMEDIATAMENTE; desde: 2°C. hasta: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

5.



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

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: DSM
Pharmaceuticals Inc.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 5900 Martin Luther King Jr.,
Highway Greenville, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE
9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **6 2 8 9**

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 6289

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002385-11-8

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 6289, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: EMEND IV

Nombre/s genérico/s: FOSAPREPITANT

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: DSM Pharmaceuticals Inc.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 5900 Martin Luther King Jr., Highway Greenville, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE 9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos Identificatorios autorizados por la presente disposición se



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION P/INFUSION.

Nombre Comercial: EMEND IV.

Clasificación ATC: A04D12.

Indicación/es autorizada/s: ES UN MEDICAMENTO ANTIEMÉTICO INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE LAS NAUSEAS Y LOS VÓMITOS CAUSADOS POR LA QUIMIOTERAPIA EN ADULTOS. ESTÁ INDICADO PARA LA PREVENCIÓN DE LAS NAUSEAS Y VÓMITOS GRAVES DESENCADENADOS POR CISPLATINO Y PARA PREVENCIÓN DE NAUSEAS Y VÓMITOS MODERADOS ASOCIADAS A CICLOFOSFAMIDA, DOXORUBICINA O EPIRUBICINA, EN ADULTOS.

Concentración/es: 150 mg de FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA 150 mg.

Excipientes: POLISORBATO 80 75 mg, HIDROXIDO DE SODIO / ACIDO CLORHÍDRICO C.S.P. AJUSTAR pH, EDETATO DISODICO 18,8 mg, LACTOSA ANHIDRA 375 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO INCOLORO TIPO I, CON TAPÓN DE GOMA BUTÍLICA LAMINADO CON FILM DE FLUORURO RESINA.

Presentación: 1 Y 10 VIALES DE 10 ml CONTENIENDO 150 mg DE



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

FOSAPREPITANT.

Contenido por unidad de venta: 1 Y 10 VIALES DE 10 ml CONTENIENDO 150 mg DE FOSAPREPITANT.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: EN REFRIGERADOR UNA VEZ RECONSTITUIDO DEBE USARSE INMEDIATAMENTE; desde: 2°C. hasta: 8°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: DSM Pharmaceuticals Inc.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 5900 Martin Luther King Jr., Highway Greenville, ESTADOS UNIDOS.

) Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 8 KM 60, CALLE 9 S/Nº, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC. el Certificado Nº **56431**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **15 SEP 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **6289**

Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

6289¹

108

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

R Restricted
Confidential
Control access

PROYECTO DE RÓTULOS

EMEND IV®

FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA

150 mg

Polvo para solución para infusión Intravenosa

1 vial de 10 ml conteniendo 150 mg de fosaprepitant*

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

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

Fosaprepitant Dimeglumina (ácido libre) (equivalente a 245.3 mg de Fosaprepitant dimeglumina)	150.0 mg
Edetato disódico	18.8 mg
Polisorbato 80	75.0 mg
Lactosa anhidra	375.0 mg
Hidróxido de sodio (para ajustar PH)	c.s.
Acido clorhídrico (para ajustar PH)	c.s.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto interno.

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 a 8°C.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"


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


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

6 2 8 9

109

MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

Restricted
R Confidential
Patent pending

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Miguel Ángel Florito – Farmacéutico.

Importado y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

Elaborado por:

DSM Pharmaceuticals, inc.

5900 Martin Luther King Jr.

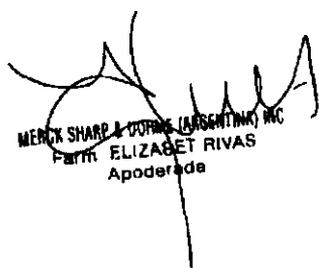
Highway Greenville, NC, 27834.

Estados Unidos.

Lote N°:

Vencimiento:

* Mismo texto para: 10 viales de 10 ml conteniendo 150 mg de fosaprepitant


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darlo Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



PROYECTO DE PROSPECTO
EMEND IV®
FOSAPREPITANT DIMEGLUMINA
150 mg

Polvo para solución para infusión intravenosa

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada vial de 10 ml EMEND IV 150 mg contiene:

Fosaprepitant Dimeglumina (ácido libre) (equivalente a 245.3 mg de Fosaprepitant dimeglumina)	150.0 mg
Edetato disódico	18.8 mg
Polisorbato 80	75.0 mg
Lactosa anhidra	375.0 mg
Hidróxido de sodio (para ajustar PH)	c.s.
Acido clorhídrico (para ajustar PH)	c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

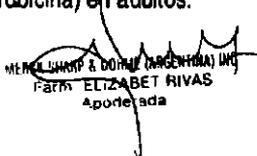
Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos, código ATC: A04 D12.

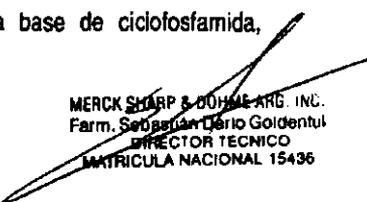
Fosaprepitant es el profármaco de aprepitant y cuando se administra por vía intravenosa se convierte rápidamente en aprepitant. La contribución de fosaprepitant al efecto antiemético global no se ha caracterizado totalmente, pero no puede excluirse una contribución transitoria durante la fase inicial. Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK1) humana. El efecto farmacológico de fosaprepitant se atribuye a aprepitant.

INDICACIONES

Emend IV es un medicamento antiemético indicado para la prevención de las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia en adultos.

Emend IV está indicado para la prevención de las náuseas y vómitos graves desencadenados por la quimioterapia (como la quimioterapia a base de cisplatino) y para prevención de las náuseas a vómitos moderados asociadas a quimioterapia (como las terapias a base de ciclofosfamida, doxorubicina o epirubicina) en adultos.


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


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



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

FARMACOCINÉTICA

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

Aprepitant después 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 ($V_{d\infty}$) de aprepitant estimada de una dosis única intravenosa de 150 mg de fosaprepitant es aproximadamente de 82 litros en el ser humano.

Metabolismo

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

Aprepitant se metaboliza extensamente. En adultos jóvenes sanos, aprepitant representa aproximadamente el 19 % de la radiactividad plasmática durante las 72 horas posteriores a la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de fosaprepitant-[C¹⁴], un profármaco de

[Handwritten signature]
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Aprobada

[Handwritten signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

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-[C¹⁴] se observaron también después de la administración oral de aprepitant-[C¹⁴]. Durante la conversión de 245,3 mg de fosaprepitant dimeglumina (equivalente a 150 mg de fosaprepitant) a aprepitant, se liberaron 23,9 mg de ácido fosfórico y 95,3 mg de meglumina.

Eliminación

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

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

PDSLDGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

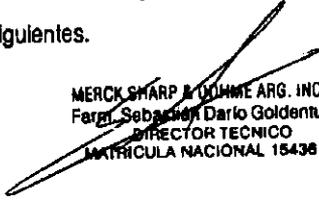
EMEND IV es un profármaco liofilizado de aprepitant para administración intravenosa.

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

Posología

EMEND IV 150 mg se administra como una infusión durante 20 - 30 minutos sólo el día 1, iniciada aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia. **EMEND IV** se debe administrar junto con un corticosteroide y un antagonista 5-HT₂, como se especifica en las tablas siguientes.


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farma. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



El siguiente régimen de tratamiento se recomienda para la prevención de las náuseas y vómitos asociados con quimioterapia emetógena.

Pauta de administración con quimioterapia altamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND IV	150 mg vía intravenosa	nada	nada	nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral 2 veces al día	8 mg vía oral 2 veces al día
Ondansetrón	32 mg vía intravenosa	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.

Ondansetrón se debe administrar por vía intravenosa 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1.

Pauta de administración con quimioterapia moderadamente emetógena.

	Día 1
EMEND IV	150 mg vía intravenosa
Dexametasona	12 mg vía oral
Ondansetrón	2 x 8 mg vía oral

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.

Se debe administrar una cápsula de 8 mg de ondansetrón de 30 a 60 minutos antes de la quimioterapia y se debe administrar una cápsula de 8 mg 8 horas después de la primera dosis el día 1.

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)


 MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 Farm. EDIZABET RIVAS
 Apoderada


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



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

Sexo

No es necesario ajustar la dosis según el sexo.

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

EMEND IV 150 mg se debe administrar por vía intravenosa y no por vía intramuscular o subcutánea. La administración intravenosa se realiza preferiblemente mediante una infusión intravenosa continua durante 20-30 minutos. No administrar **EMEND IV** como una inyección intravenosa rápida o una solución no diluida.

Instrucciones de reconstitución y dilución de EMEND IV

1. Inyectar 5 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) dentro del vial. Asegurar que la solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) se añade al vial a lo largo de la pared del mismo para evitar que se forme espuma. Mover el vial cuidadosamente. Evitar agitar y sacudir la solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) dentro del vial.
2. Preparar una bolsa de infusión que contenga 145 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) (por ejemplo, quitando 105 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Oario Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 16438



(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.

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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a fosaprepitant, aprepitant, o al polisorbato 80 o alguno de los demás excipientes.

Administración conjunta con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida (ver **Interacciones Medicamentosas**).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave

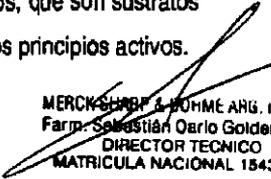
Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. **EMEND IV** se debe usar con precaución en estos pacientes.

Interacciones con el CYP3A4

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

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


MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apoderada


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Oarlo Goldentui
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



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

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

Administración conjunta con warfarina (un sustrato CYP2C9)

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

Administración conjunta con anticonceptivos hormonales

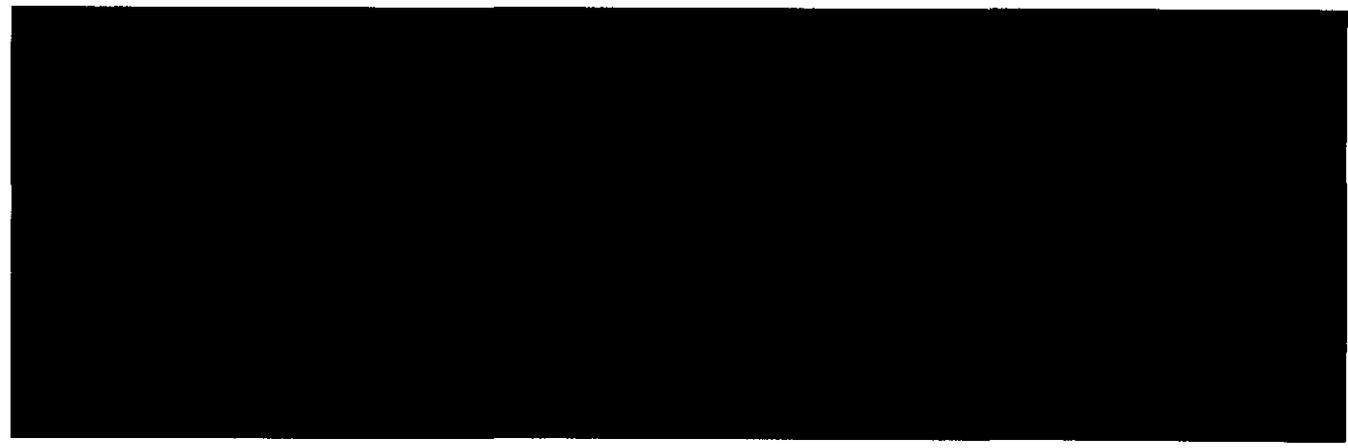
La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y hasta 28 días después de la administración de fosaprepitant. Durante el tratamiento con fosaprepitant y, en los 2 meses siguientes a la última dosis de fosaprepitant, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos o adicionales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

Reacciones de hipersensibilidad

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

MERC SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Aprobada

MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436





Reacciones de la administración y en el lugar de la infusión

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

Interacciones Medicamentosas

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

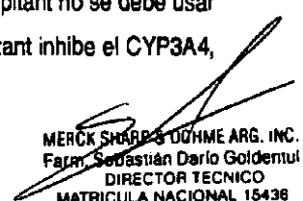
Fosaprepitant 150 mg, administrado en una dosis única, es un inhibidor débil del CYP3A4. Fosaprepitant o aprepitant no parece que interaccionen con el transportador de la P-glicoproteína, como demuestra la falta de interacción de aprepitant oral con digoxina. Se anticipa que fosaprepitant provocaría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

Efecto de fosaprepitant sobre la farmacocinética de otros principios activos

Inhibición del CYP3A4

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


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Apothecary


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

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 ESPECIALES DE USO**).

Corticoesteroides

Dexametasona: La dosis de dexametasona oral en los días 1 y 2 se debe reducir aproximadamente en un 50 % cuando se administra conjuntamente con fosaprepitant 150 mg el día 1 para alcanzar exposiciones de dexametasona similares a las obtenidas cuando se administra sin fosaprepitant 150 mg. Fosaprepitant 150 mg, administrado como una dosis única intravenosa el día 1, aumentó el AUC_{0-24h} 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, **EMEND IV** 150 mg no se espera que tenga interacciones clínicamente relevantes con docetaxel y vinorelbina administrados intravenosamente. No se puede descartar una interacción con medicamentos antineoplásicos administrados por vía oral que se metabolizan principal o parcialmente a través del CYP3A4 (p. ej. etopósido, vinorelbina). Se debe tener precaución cuando los pacientes reciban estos medicamentos y puede ser conveniente una vigilancia adicional (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**).

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

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldenosi
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438



sirolimus). Dada la corta duración del incremento en la exposición, no se recomienda una reducción de dosis del inmunosupresor, en base a la monitorización de la dosis terapéutica, el mismo día y el día después de la administración de **EMEND IV**.

Midazolam

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

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

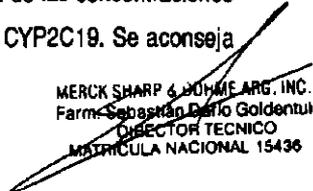
Diltiazem

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


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABET RIVAS
Argentina


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



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.

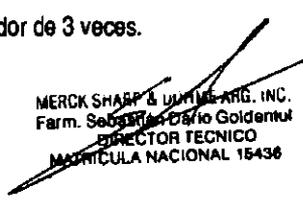
Antagonistas 5-HT₃

No se han llevado a cabo estudios de interacción con fosaprepitant 150 mg y antagonistas 5-HT₃; sin embargo, en estudios de interacción clínica, el régimen de tratamiento de aprepitant oral no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de ondansetrón, 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-HT₃.

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

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


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
Farm. ELIZABETH RIVAS
Argentina


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Soledad de Oro Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



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

Diltiazem

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

Embarazo

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

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

Lactancia

Aprepitant se excreta en la leche de ratas lactantes después de la administración intravenosa de fosaprepitant así como después de la administración oral de aprepitant. Se desconoce si aprepitant se excreta en la leche humana. Por consiguiente, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con **EMEND IV**.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 Firm: ELIZABET RIVAS
 Apodada

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Firm: Sebastián Domingo Goldental
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436



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.

Uso Pediátrico

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

Uso en pacientes de edad avanzada

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

Uso en pacientes con insuficiencia renal

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

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

REACCIONES ADVERSAS

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



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
 Farm. ROSARIO RIVAS
 Argentina



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastian Carlo Goldentul
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436



Aprepitant oral

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

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

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

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

Clasificación de órganos del Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Candidiasis, infección por estafilococos	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, anemia	Poco frecuentes

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 Farm. ELIZABET RIVAS
 Apurimac

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



Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	No conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Frecuentes
	Aumento de peso, polidipsia	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Desorientación, euforia, ansiedad	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas, mareos	Frecuentes
	Sueños anormales, trastorno cognitivo, letargo, somnolencia	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Bradicardia, palpitaciones, trastorno cardiovascular	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Rubor/sofocos	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo	Frecuentes
	Faringitis, estornudos, tos, goteo postnasal, irritación de garganta	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, eructos	Frecuentes
	Úlcera duodenal perforante, náuseas*, vómitos*, reflujo ácido, disgeusia, molestias epigástricas, estreñimiento crónico, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, sequedad de boca, enterocolitis, flatulencia, estomatitis, distensión abdominal, heces duras, colitis neutropénica	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema, acné, fotosensibilidad, hiperhidrosis, piel grasa, prurito, lesión en la piel, exantema pruriginoso	Poco frecuentes
	Urticaria	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares, mialgia, debilidad muscular	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Poliuria, disuria, polaquiuria	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia, cansancio	Frecuentes
	Edema, molestias torácicas, malestar, sed, escalofríos, trastorno motor	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de ALT, aumento de AST	Frecuentes
	Aumento de fosfatasa alcalina, hiperglucemia, hematuria microscópica, hiponatremia, disminución de peso, recuento de neutrófilos reducido	Poco frecuentes

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

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
 Farm. ELIZABET RIVAS
 Apod. 1988

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



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

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

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

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

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

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

Fosaprepitant

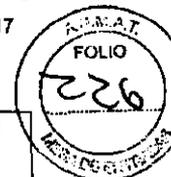
En un estudio clínico con controlador activo en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena, se evaluó la seguridad en 1.143 pacientes que recibían el régimen de tratamiento de 1 día de EMEND IV 150 mg en comparación con 1.169 pacientes que recibían el régimen de tratamiento de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

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

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

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldenluis
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15435





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

Experiencia post-comercialización

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

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

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

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

Aprepitant no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

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

[Signature]
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldental
 DIRECTOR TECNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15438





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 ó 10 viales 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 a 8°C.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA. INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MÉDICO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Director Técnico: Miguel Ángel Fiorito – Farmacéutico.


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15438



MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.

6289
Registered
Confidential
Limited access



Importado y Comercializado por:

Merck Sharp & Dohme Argentina Inc.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires

Elaborado por:

DSM Pharmaceuticals, Inc.

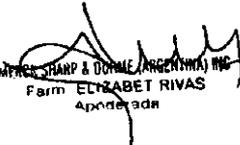
5900 Martin Luther King Jr.

Highway Greenville, NC, 27834.

Estados Unidos.

WPC-MK0517-IV-122010

Última Revisión ANMAT:


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 18436





EMA/437220/2010
EMEA/H/C/000743

Resumen del EPAR para el público general

**Ivemend
fosaprepitant**

En el presente documento se resume el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) para Ivemend. En él se explica cómo el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) ha evaluado dicho medicamento y emitido un dictamen favorable a la autorización de comercialización y unas recomendaciones sobre las condiciones de su uso.

¿Qué es Ivemend?

Ivemend es un polvo para solución para perfusión (goteo en vena), que contiene el principio activo fosaprepitant (115 o 150 mg).

¿Para qué se utiliza Ivemend?

Ivemend es un antiemético (un medicamento que combate las náuseas (sensación de malestar) y el vómito). Se usa junto con otros medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia (tratamiento utilizado para luchar contra el cáncer) en adultos (mayores de 18 años).

Ivemend actúa con las quimioterapias que producen fuertes náuseas y vómitos (como la quimioterapia a base de cisplatino) y con las quimioterapias que producen estos síntomas más moderados (como las terapias a base de ciclofosfamida, doxorubicina o epirubicina). Ivemend hace la quimioterapia más tolerable para el paciente.

El medicamento sólo podrá obtenerse con receta médica.

¿Cómo se usa Ivemend?

Ivemend se administra como infusión aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia. Sólo se administra el primer día de la quimioterapia. La infusión de 115 mg dura 15 minutos, y la infusión de 150 mg dura entre 20 y 30 minutos.

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HS • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 Facsimile +44 (0)20 7418 8416
E-mail info@ema.europa.eu Website www.ema.europa.eu

An agency of the European Union

© European Medicines Agency. All rights reserved. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

MERCY SHABY & DUHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436



Ivemend debe administrarse siempre con otros fármacos que eviten las náuseas y los vómitos, incluido un corticosteroide (como la dexametasona) y un antagonista 5HT3 (como el ondasetron). Si se usa la dosis de Ivemend 115 mg, el paciente también deberá tomar un aprepitant por vía oral dos días después de tomar Ivemend. No se administrará aprepitant en caso de administrarse la dosis de Ivemend 150 mg.

¿Cómo actúa Ivemend?

El principio activo de Ivemend, el fosaprepitant, es un «profármaco» del aprepitant. Esto significa que se convierte en aprepitant una vez dentro del organismo. El aprepitant es un antagonista de los receptores de la neurocinina 1 (NK1) que impide que una sustancia química del organismo llamada «sustancia P» se asocie a los receptores de NK1. Cuando la sustancia P se asocia a estos receptores produce náuseas y vómitos. Al bloquear estos receptores, Ivemend puede evitar que se produzcan las náuseas y los vómitos que se presentan con frecuencia durante la quimioterapia y después de ella. El aprepitant está autorizado en la Unión Europea (UE) como Emend desde 2003.

¿Qué tipo de estudios se han realizado con Ivemend?

Para apoyar el uso de Ivemend 115-mg, la empresa presentó información para demostrar que una perfusión de 115 mg de Ivemend produce la misma cantidad de aprepitant en el organismo que una cápsula de 125 mg de Emend por vía oral. La empresa también presentó información procedente de tres estudios utilizados para avalar la autorización de Emend, en los que se administró Emend cápsulas de 125 mg en la primera sesión de quimioterapia en adultos que recibieron la quimioterapia a base de cisplatino, y en adultos con cáncer de mama que recibieron ciclofosfamida.

Para apoyar el uso de la dosis de Ivemend 150 mg la empresa presentó los resultados de un estudio, en el que comparó una única infusión de Ivemend 150 mg con un tratamiento de tres días con Emend en cápsulas, ambas en combinación con ondansetron y dexametasona. En este estudio participaron 2000 adultos con cáncer que estaban recibiendo el primer tratamiento de quimioterapia que incluía cisplatina. En los ensayos se examinó cuántos pacientes no habían sufrido náuseas y vómitos durante los 5 días siguientes a la quimioterapia.

¿Qué beneficio ha demostrado tener Ivemend durante los estudios?

Dado que las cápsulas de 125 mg de Emend y la infusión de Ivemend 115 mg producen niveles equivalentes de aprepitant en el organismo, el beneficio obtenido para prevenir la náusea y el vómito cuando se administra Emend en la primera sesión de quimioterapia puede aplicarse a esta dosis de Ivemend.

El estudio en el que se administró la dosis de Ivemend 150 mg demostró que una única infusión de 150 mg de Ivemend fue tan eficaz como un tratamiento de tres días con Emend para prevenir las náuseas y el vómito. Aproximadamente el 72% de pacientes en ambos grupos no sufrieron náuseas ni vómitos durante los cinco días siguientes a la quimioterapia.

¿Cuál es el riesgo asociado a Ivemend?

Los efectos secundarios más comunes de Ivemend (registrados en entre uno y diez pacientes de cada 100) son incremento de enzimas hepáticas, dolor de cabeza, mareos, hipo, estreñimiento, diarrea, dispepsia (indigestión), eructos, pérdida de apetito y astenia o fatiga (debilidad o cansancio). La lista completa de efectos secundarios comunicados sobre Ivemend puede consultarse en el prospecto.

Ivemend
EMA/437220/2010
EMA/437220/2010

MAR & DORME ARGENTINA INC.
ELIZABET RIVAS

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
FARM. Sebastian Dario Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

3289



Ivemend no debe utilizarse en personas hipersensibles (alérgicas) al fosaprepitant o al aprepitant, al polisorbato 80 o cualquier otro de sus componentes. Ivemend no deberá administrarse con los siguientes medicamentos:

- pimozida (para tratar enfermedades mentales);
- terfenadina, astemizol (estos medicamentos se usan habitualmente para tratar síntomas alérgicos y se venden sin receta médica);
- cisaprida (se usa para aliviar algunos problemas de estómago).

Si Ivemend se toma con otros medicamentos se deberá tener sumo cuidado. Si desea información más detallada, consulte el prospecto.

¿Por qué se ha aprobado Ivemend?

El CHMP decidió que los beneficios de Ivemend son mayores que sus riesgos y recomendó autorizar su comercialización.

Otras Informaciones sobre Ivemend:

La Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida en toda la Unión Europea para Ivemend a Merck Sharp & Dohme Ltd el 11 de enero de 2008. La autorización de comercialización es válida por cinco años, transcurridos los cuales puede renovarse.

El texto completo del EPAR de Ivemend puede encontrarse [aquí](#). Para más información sobre el tratamiento con Ivemend, lea el prospecto (también incluido en el EPAR) o póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Fecha de la última actualización del presente resumen: 08-2010.

Ivemend
EMA/437220/2010
EMA/437220/2010

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
Farm. ELIZABET RIVAS
Apostrada

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA S.A.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Página 3/3