

EMEND® INJETÁVEL

(fosaprepitanto dimeglumina), MSD

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução para infusão intravenosa

150 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EMEND® INJETÁVEL
(fosaprepitanto dimeglumina), MSD**APRESENTAÇÕES**

EMEND® INJETÁVEL (fosaprepitanto dimeglumina), MSD é um pó liofilizado para solução para infusão intravenosa, apresentado em caixa com 1 frasco-ampola.

USO ADULTO**USO INTRAVENOSO****COMPOSIÇÃO****Ingrediente ativo**

EMEND® INJETÁVEL está disponível na forma de 150 mg IV para infusão. Cada frasco de EMEND® INJETÁVEL 150 mg para NVIQ em administração intravenosa contém 245,3 mg de fosaprepitanto dimeglumina equivalente a 150 mg de fosaprepitanto ácido livre.

Ingredientes inativos

Edetato dissódico, polissorbato 80, lactose anidra, hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico (para ajuste do pH).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

EMEND® INJETÁVEL, em associação com outros antieméticos, é indicado para a prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a ciclos iniciais e repetidos de:

- quimioterapia antineoplásica altamente emetogênica (veja **8. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**);
- quimioterapia antineoplásica moderadamente emetogênica (veja **8. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O fosaprepitanto, uma pró-droga do aprepitanto, quando administrado intravenosamente, é rapidamente convertido a aprepitanto.

Esquema de 3 Dias de EMEND®**Quimioterapia Altamente Emetogênica (QAE)**

Em 2 estudos multicêntricos, randômicos, de grupos paralelos, duplos-cegos e controlados, o esquema com aprepitanto foi comparado à terapia-padrão em 1.094 pacientes tratados com um esquema quimioterápico que incluía cisplatina ≥ 70 mg/m². Alguns pacientes também receberam outros quimioterápicos, tais como gencitabina, etoposídeo, fluorouracila, tartarato de vinorelbina, doxorrubicina, ciclofosfamida, paclitaxel ou docetaxel. O esquema com aprepitanto consistiu de 125 mg de aprepitanto no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e no 3º dia em associação com 32 mg IV de ondansetrona e 12 mg de dexametasona por via oral (VO) no 1º dia e 8 mg VO de dexametasona 1x/dia do 2º ao 4º dia. A terapia-padrão foi composta de placebo em associação com 32 mg IV de ondansetrona e 20 mg VO de dexametasona no 1º dia e 8 mg VO de dexametasona 2x/dia do 2º ao 4º dia.

A atividade antiemética do aprepitanto foi avaliada no 1º ciclo durante a fase aguda (0 a 24 horas após o tratamento com a cisplatina), a fase tardia (25 a 120 horas após o tratamento com a cisplatina) e pelo período total (0 a 120 horas após o tratamento com a cisplatina) no 1º ciclo. A eficácia baseou-se na avaliação das seguintes medidas compostas:

- resposta completa (definida como ausência de episódios de vômitos e ausência de uso de terapia de resgate);
- proteção completa (definida como ausência de episódios de vômitos, ausência de terapia de resgate e pontuação máxima de náuseas <25 mm na escala analógica visual [EAV]);
- impacto das náuseas e vômitos na vida cotidiana (pontuação total >108 no IVFE [Índice de Vida Funcional-Êmese]).

A eficácia também se baseou nas seguintes medidas individuais de eficácia:

- ausência de vômitos (definida como ausência de episódios de vômitos, independentemente do uso de terapia de resgate);
- ausência de náusea significativa (EAV máxima <25 mm).

Os resultados foram avaliados separadamente para cada estudo e para os 2 estudos combinados.

A Tabela 1 mostra um resumo dos principais resultados da análise combinada dos estudos.

Tabela 1
Porcentagem de pacientes que receberam quimioterapia altamente emetogênica e apresentaram resposta por grupo de tratamento e fase — ciclo 1

MEDIDAS COMPOSTAS	Esquema com Aprepitanto ⁺ (N= 521) [†]	Terapia-padrão ⁺⁺ (N= 524) [†]	Valor de p
	%	%	
Resposta Completa (sem vômitos e sem terapia de resgate)			
Total [‡]	67,7	47,8	<0,001
Fase aguda [§]	86,0	73,2	<0,001
Fase tardia	71,5	51,2	<0,001
Proteção Completa (sem vômitos, sem terapia de resgate e náuseas - máxima <25 mm na EAV[¶])			
Total	59,5	44,9	<0,001
Fase aguda	82,4	69,6	<0,001
Fase tardia	63,7	47,8	<0,001
Ausência de Impacto na Vida Cotidiana (pontuação total no Índice de Vida Funcional-Êmese [IVFE] >108)			
Total	74,4	63,9	<0,001

MEDIDAS INDIVIDUAIS

Ausência de Vômitos (ausência de episódios de vômitos, independentemente do uso de terapia de resgate)			
Total	71,9	49,7	<0,001
Fase aguda	86,8	74,0	<0,001
Fase tardia	76,2	53,5	<0,001
Ausência de Náusea Significativa (EAV máximo <25 mm)			
Total	72,1	64,9	0,014
Fase tardia	74,0	66,9	0,013

*Esquema com aprepitanto: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO 1x/dia no 2º e no 3º dia + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 12 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 1x/dia do 2º ao 4º dia.

**Terapia-padrão: placebo + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 20 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 2x/dia do 2º ao 4º dia.

†N: número de pacientes que receberam cisplatina e o medicamento em estudo e que fizeram pelo menos uma avaliação de eficácia após o tratamento.

‡Total: 0 a 120 horas após o tratamento com a cisplatina.

§Fase aguda: 0 a 24 horas após o tratamento com a cisplatina.

▼Fase tardia: 25 a 120 horas após o tratamento com a cisplatina.

¶Variação da pontuação na Escala Analógica Visual (EAV): 0= ausência de náuseas; 100= pior náusea possível

Na análise combinada, uma proporção significativamente maior do ponto de vista estatístico dos pacientes tratados com o esquema com aprepitanto no 1º ciclo apresentou resposta completa e proteção completa em comparação com os que receberam a terapia-padrão. Observou-se diferença estatisticamente significativa na resposta completa e na proteção completa em pacientes tratados com o esquema com aprepitanto durante as fases aguda e tardia do 1º ciclo em comparação com os que receberam a terapia-padrão. Esses achados também foram observados em cada um dos 2 estudos quando analisados individualmente.

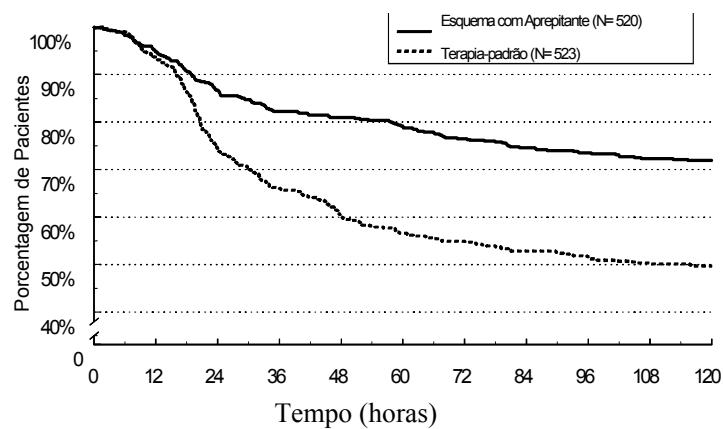
Na análise combinada, uma parcela significativamente maior do ponto de vista estatístico dos pacientes tratados com o esquema com aprepitanto no 1º ciclo não apresentou vômitos em comparação com os que receberam a terapia-padrão. Observou-se diferença estatisticamente significativa na ausência de vômitos em pacientes tratados com o esquema com aprepitanto durante as fases aguda e tardia do 1º ciclo em comparação com os pacientes tratados com a terapia-padrão. Esses achados também foram observados em cada um dos 2 estudos individualmente.

Além disso, na análise combinada, independentemente do uso da terapia de resgate, uma parcela significativamente maior do ponto de vista estatístico de pacientes tratados com o esquema com aprepitanto no 1º ciclo não apresentou náuseas significativas no período total nem na fase tardia em comparação com os pacientes que receberam a terapia-padrão.

O impacto de náuseas e vômitos na vida cotidiana dos pacientes foi avaliado por meio do FLIE, questionário para aferição relatada pelo paciente já validado. Na análise combinada, uma maior proporção de pacientes, estatisticamente significativa, relatou ausência de impacto de náuseas e vômitos na vida cotidiana entre os que receberam o esquema com aprepitanto no 1º ciclo, conforme medido pela pontuação total do FLIE >108, em comparação com os pacientes que receberam a terapia-padrão. Esses achados foram observados em cada um dos 2 estudos individuais.

Na análise combinada, a estimativa do tempo para a primeira êmese após o início do tratamento com a cisplatina foi significativamente ($p < 0,001$) mais alta com o esquema com aprepitanto e a incidência da primeira êmese foi menor no grupo tratado com o esquema com aprepitanto do que no grupo que recebeu terapia-padrão, como mostra a Figura 2.

Figura 2: Porcentagem de pacientes que receberam quimioterapia altamente emetogênica que permaneceram sem êmese em função do tempo — ciclo 1



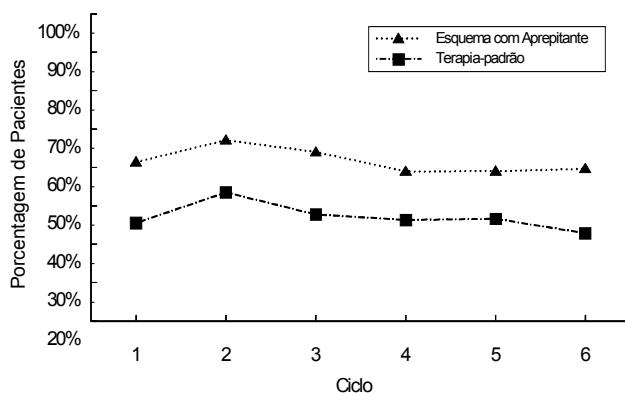
Esquema com aprepitanto: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO 1x/dia no 2º e no 3º dia + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 12 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 1x/dia do 2º ao 4º dia.

Terapia-padrão: placebo + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 20 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 2x/dia do 2º ao 4º dia.

Extensão com Ciclos Múltiplos: nos mesmos 2 estudos clínicos, 851 pacientes continuaram a participar durante a extensão com ciclos múltiplos por até 6 ciclos de quimioterapia; a eficácia do

esquema com aprepitanto foi mantida durante todos os ciclos. A figura 3 mostra as taxas de resposta obtidas na análise combinada para a avaliação final de ausência de vômitos e ausência significativa de náuseas durante os 6 ciclos de quimioterapia após o início da terapia com cisplatina. Do 2º ao 6º ciclo, a avaliação final de ausência significativa de náuseas foi determinada pela resposta a um questionamento direto e não pelo uso da EAV utilizada no 1º ciclo.

Figura 3: Porcentagem de pacientes que receberam quimioterapia altamente emetogênica sem êmese e sem náuseas significativas por grupo de tratamento e ciclo



	N	N	N	N	N	N
Esquema com Aprepitante	516	290	216	140	86	60
Terapia-padrão	522	274	182	115	65	43

Esquema com aprepitanto: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO 1x/dia no 2º e no 3º dia + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 12 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 1x/dia do 2º ao 4º dia.

Terapia-padrão: placebo + ondansetron 32 mg IV e dexametasona 20 mg VO no 1º dia e dexametasona 8 mg VO 2x/dia do 2º ao 4º dia.

Quimioterapia Moderadamente Emetogênica (QME)

Em um estudo clínico multicêntrico, randômico, de grupos paralelos e duplo-cego, o esquema com aprepitanto foi comparado com a terapia-padrão em 866 pacientes com câncer de mama tratadas com um esquema quimioterápico que incluía ciclofosfamida 750-1500 mg/m²; ou ciclofosfamida 500-1.500 mg/m² e doxorrubicina (≤ 60 mg/m²) ou epirrubicina (≤ 100 mg/m²). Alguns pacientes também receberam outros quimioterápicos, tais como a fluorouracila, o metotrexato, o docetaxel ou o paclitaxel. O esquema com aprepitanto consistiu de 125 mg de aprepitanto por via oral no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e no 3º dias em associação com 8 mg de ondansetron por via oral (VO) duas vezes no 1º dia e 12 mg de dexametasona por via oral no 1º dia. A terapia-padrão foi composta de placebo em associação com 8 mg VO de ondansetron (duas vezes no 1º dia, e a cada 12 horas no 2º e 3º dias) e 20 mg VO de dexametasona no 1º dia.

A atividade antiemética do aprepitanto por via oral foi avaliada no 1º ciclo durante a fase aguda (0 a 24 horas após a quimioterapia) e a fase tardia (25 a 120 horas após a quimioterapia) e pelo período total (0 a 120 horas após o tratamento com a cisplatina). A eficácia baseou-se na avaliação das seguintes medidas compostas:

- resposta completa (definida como ausência de episódios de vômitos e ausência de uso de terapia de resgate);
- impacto das náuseas e vômitos na vida cotidiana (pontuação total >108 no IVFE [Índice de Vida Funcional-Êmese]).

A eficácia também se baseou nas seguintes medidas individuais de eficácia:

- ausência de vômitos (definida como ausência de episódios de vômitos, independentemente do uso de terapia de resgate);

- ausência de terapia de resgate.

A Tabela 2 mostra um resumo dos principais resultados do estudo.

Tabela 2
Porcentagem de pacientes que receberam quimioterapia moderadamente emetogênica e apresentaram resposta por grupo de tratamento e fase — ciclo 1

MEDIDAS COMPOSTAS	Esquema com aprepitanto* (N= 433) [†]	Terapia-padrão** (N= 424) [†]	Valor de p
	%	%	
Resposta Completa (sem vômitos e sem terapia de resgate)			
Total [‡]	51	42	0,015
Fase aguda [§]	76	69	0,034
Fase tardia	55	49	0,064
Ausência de Impacto na Vida Cotidiana (pontuação total no Índice de Vida Funcional-Êmese [IVFE] >108)			
Total	64	56	0,019

MEDIDAS INDIVIDUAIS

Ausência de Vômitos			
Total	76	59	<0,001
Fase aguda	88	77	<0,001
Fase tardia	81	69	<0,001
Ausência de Terapia de Resgate			
Total	59	56	0,480
Fase aguda	83	80	0,366
Fase tardia	63	60	0,407

*Esquema com aprepitanto: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO no 2º e no 3º dia + ondansetrona 8 mg VO duas vezes no 1º dia e dexometasona 12 mg VO no 1º dia.

**Terapia-padrão: placebo + ondansetrona 8 mg VO (duas vezes no 1º dia e a cada 12 horas no 2º dia e no 3º dia) e dexometasona 20 mg VO no 1º dia.

†N: número de pacientes incluídos na análise primária de resposta completa.

‡Total: 0 a 120 horas após a quimioterapia.

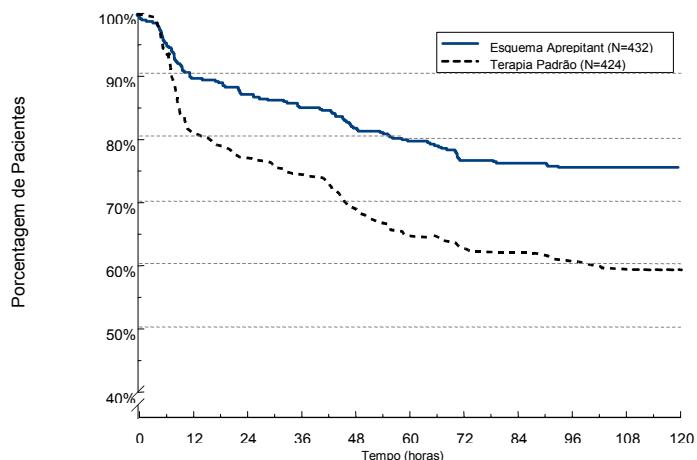
§Fase aguda: 0 a 24 horas após a quimioterapia.

||Fase tardia: 25 a 120 horas após a quimioterapia.

Neste estudo, uma proporção significativamente maior ($p= 0,015$) do ponto de vista estatístico de pacientes tratados com o esquema com o aprepitanto (51%) no ciclo 1 apresentou resposta completa (desfecho primário) durante a fase global em comparação com os pacientes tratados com a terapia-padrão (42%). A diferença absoluta não ajustada na resposta completa (8,3%) representa melhora relativa de 20% (razão de risco relativo= 1,2; esquema com aprepitanto em relação à terapia-padrão). Uma proporção maior de pacientes tratados com o esquema com aprepitanto no 1º ciclo apresentou resposta completa durante as fases aguda e tardia em comparação com os pacientes tratados com a terapia-padrão.

Neste estudo, o tempo estimado para o primeiro vômito após o início da quimioterapia foi significativamente ($P< 0,001$) mais longo com o esquema com o aprepitanto e a incidência do primeiro vômito foi reduzida no grupo de esquema com o aprepitanto em comparação com o grupo de terapia-padrão conforme apresentado na Figura 4.

Figura 4: Porcentagem de pacientes que receberam quimioterapia moderadamente emetogênica e permaneceram sem êmese em função do tempo — ciclo 1



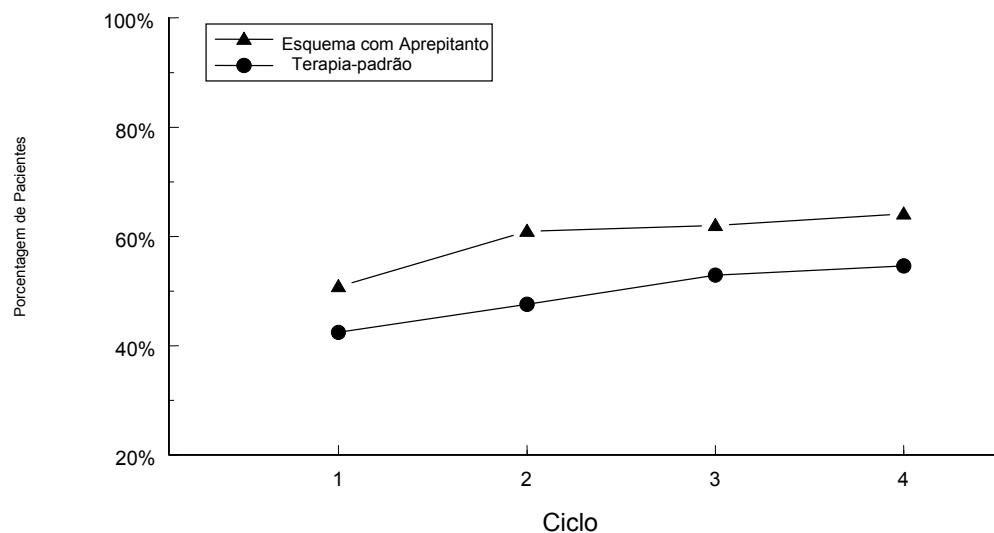
*Esquema com aprepitanto: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO no 2º e no 3º dia + ondansetrona 8 mg VO duas vezes no 1º dia e dexametasona 12 mg VO no 1º dia.

**Terapia-padrão: placebo + ondansetrona 8 mg VO (duas vezes no 1º dia e a cada 12 horas no 2º dia e no 3º dia) e dexametasona 20 mg VO no 1º dia.

Neste estudo, uma proporção significativamente maior do ponto de vista estatístico de pacientes tratados com o esquema com aprepitanto no ciclo 1 não relatou nenhum impacto das náuseas e vômitos na vida cotidiana, conforme medido pela pontuação total do IVFE >108, em comparação com os pacientes que receberam a terapia-padrão.

Extensão com Ciclos Múltiplos: um total de 744 pacientes tratados com QME continuaram a participar durante a extensão com ciclos múltiplos por até 4 ciclos de quimioterapia. A eficácia do esquema com aprepitanto foi mantida durante todos os ciclos. As taxas de resposta estão demonstradas na figura 5.

Figura 5: Porcentagem de pacientes que receberam quimioterapia moderadamente emetogênica e permaneceram sem êmese e de terapia de resgate por grupo de tratamento e ciclo



	N	N	N	N
Esquema Aprepitanto	433	379	358	343
Terapia-padrão	424	355	325	304

*Esquema com aprepitanto: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO no 2º e no 3º dia + ondansetrona 8 mg VO duas vezes no 1º dia e dexametasona 12 mg VO no 1º dia.

**Terapia-padrão: placebo + ondansetrona 8 mg VO (duas vezes no 1º dia e a cada 12 horas no 2º dia e no 3º dia) e dexametasona 20 mg VO no 1º dia.

Em outro estudo clínico multicêntrico, randômico, duplo-cego, de grupos paralelos, o esquema com aprepitanto foi comparado à terapia-padrão em 848 pacientes que receberam esquema quimioterápico que incluísse qualquer dose IV de oxaliplatina, carboplatina, epirubicina, idarrubicina, ifosfamida, irinotecano, daunorrubrícina, doxorrubrícina; ciclofosfamida ($<1500 \text{ mg/m}^2$); ou citarabina ($>1 \text{ g/m}^2$). Os pacientes distribuídos de forma randômica para receber o esquema com aprepitanto consistiam de 76% de mulheres e 24% de homens. Os pacientes que receberam o esquema com aprepitanto estavam recebendo quimioterapia para uma variedade de tipos de tumor, inclusive 52% com câncer de mama, 21% com câncer gastrintestinal incluindo câncer colo-retal, 13% com câncer de pulmão e 6% com câncer ginecológico. O esquema com aprepitanto consistiu de EMEND® 125 mg no 1º dia e 80 mg/dia nos 2º e 3º dias em combinação com ondansetrona 8 mg VO duas vezes no 1º dia mais dexametasona 12 mg VO no 1º dia. A terapia-padrão consistiu de placebo em combinação com ondansetrona 8 mg VO (duas vezes no 1º dia, e a cada 12 horas nos 2º e 3º dias) mais dexametasona 20 mg VO no 1º dia.

A atividade antiemética de EMEND® foi avaliada durante a fase global (0 a 120 horas pós-tratamento quimioterápico) no 1º ciclo. A eficácia foi baseada na avaliação dos seguintes desfechos:

Desfecho primário:

- Ausência de vômitos no período global (0 a 120 horas pós-quimioterapia)

Outros desfechos preespecificados:

- Resposta completa (definida como ausência de vômitos e nenhum uso de terapia de resgate) no período global (0 a 120 horas pós-quimioterapia)
- Tempo para primeiro episódio de vômito no global (0 a 120 horas pós-quimioterapia)
- Ausência de vômitos – Aguda (0 a 24 horas após início da infusão quimioterápica) e Tardia (25 a 120 horas após início da infusão quimioterápica)
- Resposta completa – Aguda e Tardia, conforme definido acima
- Nenhum uso de terapia de resgate – Global, Agudo, e Tardio, conforme definido acima

- Nenhum Impacto na Vida Diária (Índice de Vida Funcional - Emese [FLIE] escore total >108) – Global, conforme definido acima
- Ausência de vômitos e nenhuma náusea significativa (EAV <25 mm) – Global, conforme definido acima

Um resumo dos principais resultados do estudo é mostrado na Tabela 3.

Tabela 3
Porcentagem de Pacientes que Receberam Quimioterapia Moderadamente Emetogênica Respondendo por Grupo de Tratamento e Fase para o Estudo 2 – Ciclo 1

DESFECHOS	Esquema com Aprepitant o* (N = 430)† %	Terapia-Padrão* (N = 418)† %	Valor de p‡
DESFECHO PRIMÁRIO			
Ausência de Vômitos			
Global§	76	62	<0,0001
PRINCIPAL DESFECHO SECUNDÁRIO			
Resposta Completa¶			
Global	69	56	0,0003
OUTROS DESFECHOS SECUNDÁRIOS			
Ausência de Vômitos			
Fase aguda#	92	84	0,0002
Fase tardia¤	78	67	0,0005
Nenhum Impacto Sobre a Vida Diária (escore total FLIE >108)			
Global	73	66	0,035
Resposta Completa			
Fase aguda	89	80	0,0005
Fase tardia	71	61	0,0042
Nenhum Uso de Terapia de Resgate			
Global	81	75	0,0427 ^B
Fase aguda			0,0179 ^B
Homens ^a	97	100	
Mulheres ^a	95	88	
Fase tardia	84	79	0,0922 ^B
Ausência de Vômitos e Nenhum Náusea Significativa (EAV <25 mm)			
Global	65	53	0,0011

*Esquema com Aprepitanto: EMEND® 125 mg VO no 1º dia e 80 mg VO nos 2º e 3º dias mais ondansetrona 8 mg VO duas vezes no 1º dia mais dexametasona 12 mg VO no 1º dia.

**Terapia-Padrão: placebo mais ondansetrona 8 mg VO (duas vezes no 1º dia e a cada 12 horas no 2º e 3º dias) mais dexametasona 20 mg VO no 1º dia.

[†]N = Número de pacientes que receberam tratamento quimioterápico, medicamento do estudo, e tiveram pelo menos uma avaliação de eficácia pós-tratamento.

[‡]Foi utilizado o procedimento de Hochberg como um ajuste de multiplicidade ao se testar os desfechos secundários para significância.

[§]Global: 0 a 120 horas pós-tratamento quimioterápico.

[¶]Resposta Completa = Ausência de vômitos sem nenhuma terapia de resgate

[#]Fase aguda: 0 a 24 horas após início da infusão quimioterápica.

[¶]Fase tardia: 25 a 120 horas após início da infusão quimioterápica.

[¶]Não estatisticamente significativo.

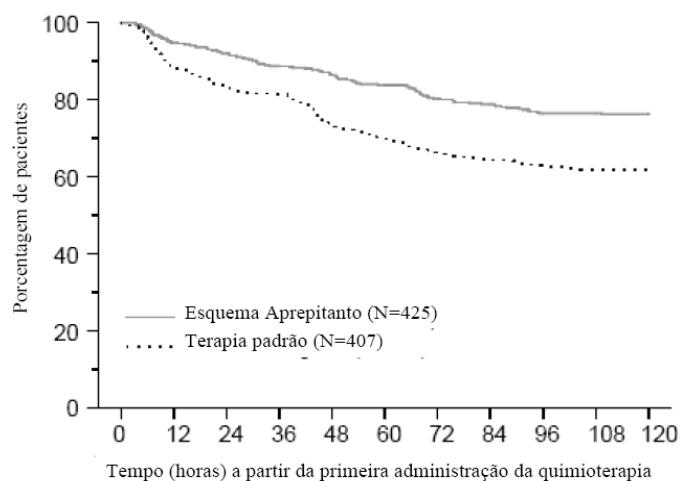
[¶]Os dados são mostrados separadamente para homens e mulheres por plano analítico preespecificado

Intervalo de escore da escala analógica visual (EAV): 0 mm = ausência de náusea; 100 mm = a pior náusea possível.

Neste estudo, uma proporção maior e estatisticamente significativa ($p<0,0001$) de pacientes que receberam o esquema com aprepitanto (76%) no 1º ciclo apresentou ausência de vômitos (desfecho primário) durante a fase global em comparação com pacientes que receberam a terapia-padrão (62%). Além disso, uma proporção maior de pacientes que receberam o esquema com aprepitanto no 1º ciclo apresentou uma resposta completa na fase global (0-120 horas) em comparação com pacientes que receberam a terapia-padrão. O aprepitanto foi numericamente superior versus terapia-padrão independentemente da idade, sexo, ou tipo de tumor (mama, gastrintestinal, pulmões ou outro) conforme determinado pelos desfechos de Ausência de Vômitos e de Resposta Completa.

Neste estudo, o tempo estimado para o primeiro vômito após início do tratamento quimioterápico foi mais longo com o esquema com aprepitanto, e a incidência foi reduzida no grupo do esquema com aprepitanto em comparação ao grupo de terapia-padrão conforme mostrado nas curvas de Kaplan-Meier na Figura 6.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de Tempo para o Primeiro Episódio de Vômito A Partir do Início da Administração da Quimioterapia na Fase Global – Ciclo 1 (População de Pacientes do Conjunto de Análise Completa)



Neste estudo, uma proporção maior e estatisticamente significativa de pacientes que receberam o esquema com aprepitanto no 1º ciclo não relatou nenhum impacto de náuseas e vômitos na vida diária, conforme medido por um escore total FLIE >108 , em comparação aos pacientes que receberam a terapia-padrão.

Esquema de 1 Dia de EMEND® INJETÁVEL

Em um estudo randômico, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado com medicação ativa, o fosaprepitanto 150 mg (N=1147) foi comparado a um esquema de 3 dias com aprepitanto (N= 1175) em pacientes que receberam quimioterapia altamente emetogênica que incluiu cisplatina (≥ 70 mg/m²). Outros agentes quimioterápicos concomitantes foram administrados da mesma maneira que os dos estudos anteriores de QAE descritos acima. O esquema com o fosaprepitanto consistiu de fosaprepitanto 150 mg no 1º dia em combinação com ondansetrona 32 mg IV no 1º dia e dexametasona 12 mg no 1º dia, 8 mg no 2º dia, e 8 mg 2x/dia no 3º e 4º dias. O esquema de aprepitanto consistiu de aprepitanto 125 mg no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e 3º dias em combinação com ondansetrona 32 mg IV no 1º dia e dexametasona 12 mg no 1º dia e 8 mg diariamente do 2º ao 4º dia. Foram utilizados placebo de fosaprepitanto, placebo de aprepitanto e placebo de dexametasona (nas noites do 3º e 4º dias) para manter o esquema cego.

A eficácia foi baseada na avaliação das seguintes medidas compostas: resposta completa tanto na fase global como na fase tardia e ausência de vômitos na fase global. EMEND® INJETÁVEL 150 mg foi não-inferior ao esquema de 3 dias de aprepitanto. Um resumo dos desfechos primários e secundários é mostrado na Tabela 4.

Tabela 4

Porcentagem de pacientes recebendo quimioterapia altamente emetogênica que apresentaram resposta por grupo de tratamento e fase— ciclo 1

DESFECHOS*	Esquema com Fosaprepitanto (N =1106) **	Esquema com Aprepitanto (N =1134) **	Diferença† (IC 95%)
Resposta Completa‡			
Global§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1, 3,3)
Fase tardia§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5, 3,7)
Ausência de Vômitos			
Global§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3, 2,0)

* Desfecho Primário em negrito.

** N: Número de pacientes incluídos na análise primária de resposta completa.

† Diferença e intervalo de confiança (IC) foram calculados utilizando o método proposto por Miettinen e Nurminen e ajustados por sexo.

‡ Resposta Completa = ausência de vômitos e nenhum uso de terapia de resgate.

§ Global = 0 a 120 horas pós-início da quimioterapia com cisplatina.

§§ Fase tardia = 25 a 120 horas pós-início da quimioterapia com cisplatina.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação

O fosaprepitanto dimeglumina é uma pró-droga do aprepitanto, e os efeitos antieméticos são atribuídos ao aprepitanto.

O aprepitanto possui mecanismo de ação exclusivo: trata-se de um antagonista seletivo com alta afinidade pelos receptores da substância P neurocinina 1 (NK1). Ensaios de contrasseleção mostraram que o aprepitanto foi, no mínimo, 3.000 vezes mais seletivo pelo receptor da NK1 do que por outros sítios receptores enzimáticos, transportadores, de canais de íon, incluindo os receptores de dopamina e serotonina alvos de terapias para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) existentes.

Demonstrou-se em estudos pré-clínicos que os antagonistas do receptor da NK1 inibem os vômitos induzidos por agentes quimioterápicos citotóxicos, tais como a cisplatina, por ação central. Os exames

PET (sigla em inglês para Tomografia por Emissão de Pósitron) realizados nos estudos pré-clínicos e clínicos com o aprepitanto demonstraram que esse fármaco penetra o cérebro e ocupa os receptores de NK1 cerebrais. Os estudos pré-clínicos demonstram que o aprepitanto apresenta atividade central de longa duração, inibe as fases aguda e tardia das êmeses induzidas por cisplatina e aumenta a atividade antiemética da ondansetrona (um antagonista do receptor 5-HT3) e da dexametasona (um corticosteroide) contra êmeses induzidas pela cisplatina.

Farmacocinética

Absorção

Após uma única dose de 150 mg de fosaprepitanto administrado com uma infusão de 20 minutos em voluntários saudáveis, a média $AUC_{0-\infty}$ de aprepitanto foi 35,0 mcg•hr/mL e a concentração máxima média foi 4,01 mcg/mL.

Distribuição

O fosaprepitanto é rapidamente convertido a aprepitanto.

A taxa de ligação a proteínas plasmáticas do aprepitanto é maior que 95%. A média geométrica do volume de distribuição aparente no estado de equilíbrio (Vd_{ss}) é de aproximadamente 66 litros em humanos.

O aprepitanto atravessa a placenta em ratos e a barreira hematoencefálica em ratos e furões. As PETs em humanos indicam que o aprepitanto atravessa a barreira hematoencefálica (veja **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Mecanismo de Ação**).

Metabolismo

O fosaprepitanto foi rapidamente convertido em aprepitanto in vitro, em meios com preparado de fígado de espécies não clínicas (ratos e cães) e humanos. Além disso, o fosaprepitanto sofreu rápida e quase completa conversão para aprepitanto na preparação S9 para múltiplos outros tecidos humanos, incluindo rins, pulmão e íleo. Assim, parece que a conversão do fosaprepitanto em aprepitanto pode ocorrer em múltiplos tecidos extra-hepáticos. Em humanos, o fosaprepitanto administrado por via intravenosa foi rapidamente convertido a aprepitanto, 30 minutos após o fim da infusão.

O aprepitanto é amplamente metabolizado. Em adultos jovens saudáveis, o aprepitanto é responsável por aproximadamente 24% da radioatividade no plasma 72 horas após a administração oral de uma dose única de 300 mg de [¹⁴C]-aprepitanto, o que indica a presença considerável de metabólitos no plasma. Foram identificados no plasma humano 7 metabólitos do aprepitanto, os quais apresentam atividade apenas fraca. O metabolismo do aprepitanto ocorre em grande parte por meio da oxidação do anel morfolina e suas cadeias laterais. Os estudos in vitro com microssomos hepáticos humanos indicam que o aprepitanto é metabolizado primariamente pela CYP3A4 e secundariamente pelas isoenzimas CYP1A2 e CYP2C19. O aprepitanto não é metabolizado pelas isoenzimas CYP2D6, CYP2C9 ou CYP2E1.

Todos os metabólitos observados na urina, fezes e plasma após administração intravenosa da dose 100 mg [¹⁴C]-fosaprepitanto são também observados após a dose oral de [¹⁴C]-aprepitanto. Após a conversão de 188 mg de fosaprepitanto dimeglumina (equivalente a 115 mg de fosaprepitanto ácido livre) a aprepitanto, 18,3 mg de ácido fosfórico e 73 mg de meglumina são liberados. Após conversão de 245,3 mg de fosaprepitanto dimeglumina (equivalente a 150 mg de fosaprepitanto ácido livre) a aprepitanto, 23,9 mg de ácido fosfórico e 95,3 mg de meglumina são liberados.

Eliminação

Após administração de uma dose única IV de 100 mg de [¹⁴C]-fosaprepitanto em indivíduos saudáveis, 57% da radioatividade foi recuperada na urina e 45% nas fezes.

O aprepitanto é eliminado principalmente pelo metabolismo e não é excretado por via renal. Após a administração oral de uma dose única de 300 mg de [¹⁴C]-aprepitanto a indivíduos saudáveis, 5% da radioatividade foi recuperada na urina e 86% nas fezes.

A meia-vida terminal aparente variou aproximadamente de 9 a 13 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

EMEND® INJETÁVEL é contraindicado para pacientes hipersensíveis a EMEND® INJETÁVEL, aprepitanto, polissorbato 80 ou qualquer outro componente do produto.

EMEND® INJETÁVEL não deve ser usado concomitantemente com pimozida, terfenadina, astemizol ou cisaprida. A inibição da isoenzima 3A4 (CYP 3A4) do citocromo P450 pelo aprepitanto pode

resultar em aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos, o que pode causar reações graves ou potencialmente fatais (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como o fosaprepitanto é rapidamente convertido a aprepitanto (inibidor fraco a moderado da CYP3A4), o fosaprepitanto deve ser usado com cautela em pacientes que recebem concomitantemente produtos medicinais administrados por via oral que são primariamente metabolizados pelo CYP3A4; alguns agentes quimioterápicos são metabolizados pelo CYP3A4 (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). A inibição moderada da CYP3A4 pelo aprepitanto e a inibição fraca da CYP3A4 pelo fosaprepitanto 150 mg pode resultar em elevação da concentração plasmática destes produtos quando administrados concomitantemente por via oral (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**). O efeito do aprepitanto oral sobre a farmacocinética dos substratos da CYP3A4 administrados por via oral é maior que o efeito do aprepitanto oral sobre a farmacocinética dos substratos da CYP3A4 administrados por via intravenosa (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Relatos isolados de reações de hipersensibilidade imediata incluindo rubor, eritema, e dispneia ocorreram durante a infusão do fosaprepitanto. Essas reações de hipersensibilidade em geral responderam à descontinuação da infusão e administração de terapia apropriada. Não se recomenda reiniciar a infusão em pacientes que apresentem reações de hipersensibilidade.

A administração concomitante de fosaprepitanto com varfarina pode resultar em diminuição clinicamente significativa do INR (Razão Normalizada Internacional) do tempo de protrombina. Em pacientes sob tratamento crônico com a varfarina, o tempo de protrombina (INR) deve ser atentamente monitorado no período de 2 semanas, particularmente no período de 7 a 10 dias após o início do fosaprepitanto em cada ciclo de quimioterapia (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

A eficácia dos contraceptivos hormonais durante e por 28 dias após a administração de fosaprepitanto pode ser reduzida. Durante o tratamento e por 1 mês após a última dose de fosaprepitanto devem ser utilizados métodos contraceptivos alternativos ou adicionais (veja **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Gravidez e Lactação

Categoria de risco: B

Quando administrado por via intravenosa, o fosaprepitanto é rapidamente convertido a aprepitanto. Em estudos teratogênicos conduzidos com fosaprepitanto e aprepitanto, a maior exposição sistêmica ao aprepitanto foi obtida após administração oral de aprepitanto.

Estudos de reprodução não têm revelado evidência de danos à fertilidade ou ao feto causados pelo aprepitanto, como demonstrado em ratos e coelhos com doses até 1,5 vezes a exposição sistêmica da dose em adultos humanos após administração de 125 mg de aprepitanto administrado por via oral. Entretanto não existem estudos adequados e bem controlados envolvendo mulheres grávidas. Como os estudos de reprodução em animais não são sempre preeditivos da resposta em humanos, este fármaco deve ser usado durante a gravidez somente se for claramente necessário.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

EMEND® INJETÁVEL, quando administrado intravenosamente, é rapidamente convertido em aprepitanto.

O aprepitanto é excretado no leite de ratas em fase de amamentação. Não se sabe se esse fármaco é excretado no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e em razão dos possíveis efeitos adversos de aprepitanto em crianças lactentes, a decisão entre parar a amamentação ou descontinuar a administração do medicamento deve ser tomada levando-se em conta a importância do uso do medicamento para a mãe.

Crianças: a segurança e a eficácia de EMEND® INJETÁVEL em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas.

Idosos: em estudos clínicos, a eficácia e a segurança de aprepitanto em idosos (≥ 65 anos de idade) foram comparáveis às observadas em pacientes mais jovens (< 65 anos de idade). Não é necessário ajustar a dose para pacientes idosos.

Raça: após a administração oral de uma dose única de 125 mg de aprepitanto, a AUC_{0-24h} é cerca de 25% e 29% mais alta em hispânicos do que em caucasianos e negros, respectivamente, enquanto a

$C_{\text{máx}}$ é 22% e 31% mais alta em hispânicos em comparação com caucasianos e negros, respectivamente. A administração de dose única de aprepitanto oral a asiáticos resultou em aumentos de 62% e 41% da AUC_{0-24h} e da $C_{\text{máx}}$, respectivamente, em comparação com caucasianos. Essas diferenças não são consideradas clinicamente significativas; portanto, não é necessário ajustar a dose de aprepitanto de acordo com a raça.

Índice de Massa Corporal (IMC)

O Índice de Massa Corporal (IMC) não apresentou nenhum efeito clinicamente significativo sobre a farmacocinética do aprepitanto.

Insuficiência Hepática: o fosaprepitanto é metabolizado em vários tecidos extra-hepáticos; consequentemente, não se espera alteração da conversão de fosaprepitanto a aprepitanto em caso de insuficiência hepática.

O aprepitanto oral é bem tolerado por pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Após a administração de uma dose única de 125 mg de aprepitanto no 1º dia e 80 mg 1x/dia no 2º e no 3º dia a pacientes com insuficiência hepática leve (escore de Child-Pugh de 5 a 6), a AUC_{0-24h} do aprepitanto foi 11% e 36% mais baixa no 1º e no 3º dia, respectivamente, em comparação com indivíduos saudáveis que receberam o mesmo esquema. Em pacientes com insuficiência hepática moderada (escore de Child-Pugh de 7 a 9), a AUC_{0-24h} do aprepitanto foi 10% e 18% mais alta no 1º e no 3º dia, respectivamente, do que em indivíduos saudáveis que receberam o mesmo esquema. Essas diferenças de AUC_{0-24h} não são consideradas clinicamente significativas; portanto, não é necessário ajustar a dose de aprepitanto para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada.

Não há dados clínicos nem farmacocinéticos para pacientes com insuficiência hepática grave (escore de Child-Pugh >9).

Insuficiência Renal: foi administrada uma dose única de 240 mg de aprepitanto a pacientes com insuficiência renal grave ($\text{ClCr} <30 \text{ mL/min}$) e a pacientes com doença renal em estágio terminal (DRET) que necessitam de hemodiálise.

Em pacientes com insuficiência renal grave, a $AUC_{0-\infty}$ do aprepitanto total (livre e ligado à proteína) diminuiu 21% e a $C_{\text{máx}}$ diminuiu 32% em relação a indivíduos saudáveis. Em pacientes com DRET submetidos à hemodiálise, a $AUC_{0-\infty}$ do aprepitanto total diminuiu 42% e a $C_{\text{máx}}$ reduziu 32%. Por causa de pequenas reduções na taxa de ligação a proteínas do aprepitanto em pacientes com doença renal, a AUC do fármaco livre farmacologicamente ativo não sofreu alteração significativa em pacientes com insuficiência renal em comparação com indivíduos saudáveis. A hemodiálise realizada 4 ou 48 horas após a administração não apresentou efeito significativo sobre a farmacocinética do aprepitanto; menos de 0,2% da dose foi recuperada no dialisado.

Não é necessário ajustar a dose para pacientes com insuficiência renal grave ou pacientes com DRET submetidos à hemodiálise.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando administrado por via intravenosa, fosaprepitanto é rapidamente convertido a aprepitanto. Portanto, as interações medicamentosas após administração de fosaprepitanto são provavelmente como as que ocorrem com medicações que interagem com aprepitanto oral. As seguintes informações são derivadas de estudos conduzidos com aprepitanto oral e de estudos conduzidos com fosaprepitanto coadministrado com dexametasona e midazolam ou diltiazem.

O aprepitanto é um substrato, um inibidor fraco a moderado e induzor da CYP3A4. O aprepitanto é também induzor da CYP2C9.

EMEND® INJETÁVEL 150 mg, administrado em dose única, é um fraco inibidor da CYP3A4, e não induz a CYP3A4. Estima-se que EMEND® INJETÁVEL 150 mg causaria menos indução ou indução menor da CYP2C9 do que a causada pela administração de aprepitanto oral.

Efeito do fosaprepitanto/aprepitanto sobre a farmacocinética de outros medicamentos

O aprepitanto, como um inibidor fraco a moderado da CYP3A4, e EMEND® INJETÁVEL 150 mg, como um fraco inibidor da CYP3A4, podem aumentar as concentrações plasmáticas de produtos medicinais orais coadministrados e metabolizados pela CYP3A4.

O fosaprepitanto não deve ser usado concomitantemente com pimozida, terfenadina, astemizol ou cisaprida. A inibição da CYP3A4 pelo aprepitanto pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos, o que pode causar reações graves ou potencialmente fatais (veja **4. CONTRAINDICAÇÕES**).

Demonstrou-se que o aprepitanto induz o metabolismo da S(-) varfarina e da tolbutamida, as quais são metabolizadas pela CYP2C9. A administração concomitante de fosaprepitanto ou aprepitanto com esses fármacos ou outros sabidamente metabolizados pela CYP2C9, tais como a fenitoína, pode resultar em diminuição das concentrações plasmáticas desses fármacos.

É improvável que o fosaprepitanto ou o aprepitanto interajam com fármacos substratos para o transportador da glicoproteína P, conforme demonstrado pela ausência de interação de aprepitanto oral com a digoxina em um estudo clínico de interações medicamentosas.

Antagonistas da 5-HT₃: em estudos clínicos de interações medicamentosas, o aprepitanto, quando administrado em um regime de 125 mg no 1º dia e 80 mg no 2º e 3º dias, não apresentou efeitos clinicamente importantes sobre a farmacocinética da ondansetrona, da granisetrona ou da hidrodolasetrona (metabólito ativo da dolasetrona).

Corticosteroides:

Dexametasona: o fosaprepitanto 150 mg administrado em dose única intravenosa no 1º dia aumentou a AUC_{0-24h} da dexametasona, um substrato da CYP3A4, em aproximadamente 2,0 vezes no 1º e 2º dias quando a dexametasona foi coadministrada como dose única oral de 8 mg no 1º, 2º e 3º dias. A dose oral de dexametasona no 1º e no 2º dia deve ser reduzida em aproximadamente 50% quando coadministrado com o fosaprepitanto 150 mg IV no 1º dia para atingir exposições de dexametasona semelhantes às obtidas quando administradas sem fosaprepitanto 150 mg.

Metilprednisolona: a administração oral de 125 mg de aprepitanto no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e no 3º dia aumentou a AUC da metilprednisolona, um substrato da CYP3A4, 1,3 e 2,5 vezes no 1º e no 3º dia, respectivamente, quando a metilprednisolona foi administrada concomitantemente por via IV na dose de 125 mg no 1º dia e por via oral na dose de 40 mg no 2º e no 3º dia.

Quimioterápicos: em estudos clínicos, o esquema com aprepitanto VO foi administrado com os seguintes agentes quimioterápicos metabolizados principal ou parcialmente pela CYP3A4: etoposídeo, vinorelbina, docetaxel e paclitaxel. As doses desses agentes não foram ajustadas para compensar as possíveis interações medicamentosas.

Docetaxel: em um estudo farmacocinético separado, o aprepitanto VO (esquema NVIQ) não influenciou a farmacocinética do docetaxel.

Vinorelbina: em um estudo farmacocinético separado, o aprepitanto VO (esquema NVIQ) não influenciou a farmacocinética da vinorelbina.

Varfarina: administrou-se uma dose única de 125 mg de aprepitanto no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e no 3º dia a indivíduos saudáveis estabilizados em tratamento crônico com a varfarina. Embora não tivesse sido observado efeito de aprepitanto sobre a AUC plasmática de R(+) ou S(-) varfarina (substrato da CYP2C9) no 3º dia, ocorreu diminuição de 34% da concentração mínima de S(-) varfarina, acompanhada de diminuição de 14% do tempo de protrombina (expresso como INR), 5 dias após o término da administração de aprepitanto VO. Em pacientes sob tratamento crônico com a varfarina, o tempo de protrombina (INR) deve ser atentamente monitorado no período de 2 semanas, particularmente de 7 a 10 dias, após o início do fosaprepitanto, em cada ciclo de quimioterapia.

Tolbutamida: administração de 125 mg de aprepitanto VO no 1º dia e 80 mg/dia no 2º e no 3º dia diminuiu a AUC da tolbutamida (um substrato da CYP2C9) em 23% no 4º dia, 28% no 8º dia e 15% no 15º dia quando uma dose única de 500 mg de tolbutamida foi administrada oralmente antes da administração de um esquema de três dias de aprepitanto e no 4º, 8º e 15º dias.

Contraceptivos orais: quando administrado uma vez ao dia por 14 dias em cápsulas de 100 mg com um contraceptivo oral que continha 35 mcg de etinilestradiol e 1 mg de noretindrona, o aprepitanto diminuiu a AUC do etinilestradiol em 43% e da noretindrona em 8%.

Em outro estudo, foi administrada uma dose única de um contraceptivo oral contendo etinilestradiol e noretindrona do 1º ao 21º dias junto com aprepitanto VO administrado na dose de 125 mg no 8º dia e de 80 mg/dia no 9º e no 10º dias com ondansetrona 32 mg IV no 8º dia e dexametasona oral administrada na dose de 12 mg no 8º dia e 8 mg/dia no 9º, 10º, e 11º dias. No estudo, a AUC do etinilestradiol diminuiu em 19% no 10º dia e houve redução da ordem de 64% nas concentrações do etinilestradiol durante o 9º ao 21º dia. Embora não haja efeitos do aprepitanto VO sobre a AUC da noretindrona no 10º dia, houve redução da ordem de 60% nas concentrações de vale da noretindrona entre o 9º e o 21º dias.

A eficácia dos contraceptivos hormonais durante e por 28 dias após a administração de fosaprepitanto pode ser reduzida. Durante o tratamento e por 1 mês após a última dose de fosaprepitanto devem ser utilizados métodos contraceptivos alternativos ou adicionais (back-up).

Midazolam: o fosaprepitanto 150 mg administrado em uma dose única intravenosa no 1º dia aumentou a $AUC_{0-\infty}$ de midazolam em aproximadamente 1,8 vez no 1º dia e não teve nenhum efeito (1,0 vez) no 4º dia quando midazolam foi coadministrado como uma dose única oral de 2 mg no 1º e no 4º dias. O fosaprepitanto 150 mg IV é um fraco inibidor da CYP3A4 como uma dose única no 1º dia sem nenhuma evidência de inibição ou indução da CYP3A4 observada no 4º dia.

Efeito de outros agentes sobre a farmacocinética do aprepitanto

O aprepitanto é um substrato da CYP3A4; consequentemente, a administração concomitante de fosaprepitanto com fármacos que inibem a atividade dessa enzima pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas do aprepitanto. Portanto, deve-se ter cuidado ao administrar fosaprepitanto concomitantemente com inibidores potentes da CYP3A4 (p.ex., cetoconazol), mas a administração concomitante de aprepitanto com inibidores moderados da CYP3A4 (p.ex., diltiazem), no entanto, não resulta em alterações clinicamente significativas nas concentrações plasmáticas do aprepitanto.

O aprepitanto é um substrato da CYP3A4; portanto, a administração concomitante de fosaprepitanto com fármacos induktores potentes da atividade da CYP3A4 (p.ex., rifampicina) pode resultar na diminuição das concentrações plasmáticas do aprepitanto, o que pode causar redução da eficácia.

Cetoconazol: quando uma dose única de 125 mg de aprepitanto VO foi administrada no 5º dia de um esquema de 10 dias de 400 mg/dia de cetoconazol, um potente inibidor da CYP3A4, a AUC do aprepitanto aumentou cerca de 5 vezes e sua meia-vida terminal média aumentou aproximadamente 3 vezes. Deve-se ter cuidado ao administrar concomitantemente fosaprepitanto com inibidores potentes da CYP3A4.

Rifampicina: quando uma dose única de 375 mg de aprepitanto VO foi administrada no 9º dia de um esquema de 14 dias de 600 mg/dia de rifampicina, um potente indutor da CYP3A4, a AUC do aprepitanto diminuiu cerca de 11 vezes e sua meia-vida terminal média diminuiu aproximadamente 3 vezes. A administração concomitante de fosaprepitanto com fármacos que induzem a atividade da CYP3A4 pode resultar na redução da concentração plasmática e da eficácia.

Interações adicionais

Diltiazem: nos pacientes com hipertensão leve ou moderada, a infusão de 100 mg de fosaprepitanto em 15 minutos com diltiazem 120 mg 3 vezes ao dia resultou em aumento de 1,5 vez da AUC do aprepitanto e um aumento de 1,4 vez da AUC do diltiazem. Os efeitos farmacocinéticos são pequenos, mas clinicamente significativos no decréscimo da pressão arterial diastólica (decréscimo de 16,8 mmHg com fosaprepitanto versus 10,5 mmHg sem fosaprepitanto) e pode também resultar em um pequena, mas clinicamente significativa diminuição da pressão arterial sistólica (diminuição de 24,4 mmHg com fosaprepitanto versus 18,8 mmHg sem fosaprepitanto), mas sem resultados clinicamente significativos na frequência cardíaca ou no intervalo PR, além das alterações induzidas apenas pelo diltiazem.

No mesmo estudo, a administração de aprepitanto uma vez ao dia, em comprimido com formulação comparável à cápsula de 230 mg, com diltiazem 120 mg 3 vezes ao dia por 5 dias, resultou no aumento de 2 vezes na AUC do aprepitanto e aumento simultâneo de 1,7 vez da AUC do diltiazem. Esses efeitos farmacocinéticos não resultaram em mudanças clínicas significativas no ECG, frequência cardíaca ou pressão arterial, além daqueles induzidos pelo diltiazem isoladamente.

Paroxetina: a administração concomitante de dose única diária de comprimidos de aprepitanto na apresentação comprimido comparável a 85 mg ou 170 mg da apresentação cápsula com 20 mg de paroxetina 1x/dia resultou em cerca de 25% e 20% de diminuição da AUC e da $C_{máx}$, respectivamente, tanto do aprepitanto como da paroxetina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frascos: armazenar em temperatura entre 2º e 8º C.

Validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, a solução final reconstituída é estável por 24 horas a temperatura até 25°C.

Aspecto:

EMEND® INJETÁVEL é um pó liofilizado de cor branca a esbranquiçada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

EMEND® INJETÁVEL para administração intravenosa é uma pró-droga liofilizada de aprepitant (EMEND®), que contém polissorbato 80 (PS80). EMEND® INJETÁVEL está disponível na forma de 150 mg IV para infusão.

EMEND® INJETÁVEL 150 mg

EMEND® INJETÁVEL 150 mg é administrado no 1º dia apenas como infusão **durante 20–30 minutos**, iniciada aproximadamente 30 minutos antes da quimioterapia. Nenhuma cápsula de EMEND® é administrada no 2º ou 3º dia. EMEND® INJETÁVEL deve ser administrado junto com um corticosteroide e um antagonista da 5-HT₃ conforme especificado nas tabelas abaixo.

Posologia recomendada para prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia altamente emetogênica:

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
EMEND® INJETÁVEL	150 mg IV	Não administrada	Não administrada	Não administrada
Dexametasona**	12 mg VO	8 mg VO	8 mg VO 2x/dia	8 mg VO 2x/dia
Ondansetron†	32 mg IV	Não administrada	Não administrada	Não administrada

** A dexametasona deve ser administrada 30 minutos antes da quimioterapia no 1º dia e na manhã do 2º e 4º dias. A dexametasona também deve ser administrada nas noites do 3º e 4º dias. A dose de dexametasona é escolhida para compensar as interações medicamentosas.

† A ondansetrona deve ser administrada 30 minutos antes da quimioterapia no 1º dia.

Posologia recomendada para prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia moderadamente emetogênica:

	Dia 1 Apenas
EMEND® INJETÁVEL	150 mg IV
Dexametasona**	12 mg VO
Ondansetrona†	2 x 8 mg VO

** A dexametasona deve ser administrada 30 minutos antes da quimioterapia no 1º dia. A dose de dexametasona é escolhida para compensar as interações medicamentosas.

† As cápsulas de ondansetrona 8 mg devem ser administradas 30 a 60 minutos antes da quimioterapia e uma cápsula de 8 mg deve ser administrada 8 horas após a primeira dose no 1º dia.

Preparação de EMEND® INJETÁVEL 150 mg

1. Injete 5,0 mL de solução salina dentro do frasco. Assegure-se de que a solução salina seja adicionada no frasco ao longo das paredes do frasco, para evitar a formação de espuma. Balance o frasco gentilmente. Evite agitar e injetar a solução salina muito vigorosamente dentro do frasco.

2. Prepare a infusão com **145 mL** de solução salina em bolsa de infusão.

3. Retire o volume total do frasco e transfira para a bolsa de infusão com 145 mL de solução salina, para **um rendimento total de 150 mL de volume**. Inverta gentilmente a bolsa 2-3 vezes.

A solução final reconstituída é estável por 24 horas em temperatura até 25°C.

Medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto a materiais particulados e alteração de cor antes da administração sempre que o frasco e o conteúdo permitirem.

EMEND® INJETÁVEL é incompatível com qualquer solução com cátions bivalentes (p.ex. Ca²⁺, Mg²⁺), incluindo solução de Hartman e lactato de Ringer. EMEND® INJETÁVEL não deve ser reconstituído ou misturado com soluções para as quais as compatibilidades físicas e químicas não foram estabelecidas

INFORMAÇÕES GERAIS

Veja a seção **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS** para informações adicionais sobre a administração de EMEND® INJETÁVEL juntamente com corticosteróide.

Consulte informações completas para administração concomitante com fármacos antieméticos.

Não é necessário ajuste da dose de acordo com a idade, sexo, raça ou Índice de Massa Corporal (IMC).

Não é necessário ajuste da dose para pacientes com insuficiência renal grave (creatinina < 30mL/min) ou para pacientes com doença renal em estágio final que se submetem a hemodiálise.

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh 5 a 9). Não há dados clínicos para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh > 9).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como o fosaprepitanto é convertido ao aprepitanto, as experiências adversas associadas ao aprepitanto também podem ser esperadas com EMEND® INJETÁVEL.

A segurança global de fosaprepitanto foi avaliada em aproximadamente 1.100 indivíduos, e o perfil de segurança geral do aprepitanto foi avaliado em cerca de 6.500 indivíduos.

PREVENÇÃO DE NAUSEA E VÔMITO INDUZIDOS POR QUIMIOTERAPIA (NVIQ)

Aprepitanto oral

Quimioterapia Altamente Emetogênica (QAE)

Em 2 estudos clínicos bem controlados que envolveram pacientes tratados com quimioterapia antineoplásica altamente emetogênica (QAE), 544 pacientes receberam aprepitanto no 1º ciclo da quimioterapia, dos quais 413 continuaram a participar durante a extensão com ciclos múltiplos por até 6 ciclos de quimioterapia. O esquema de 3 dias com aprepitanto VO foi administrado com ondansetrona e dexametasona e, em geral, foi bem tolerado. A maioria das experiências adversas relatadas nesses estudos clínicos foi descrita como de intensidade leve a moderada.

No 1º ciclo foram relatadas experiências adversas clínicas relacionadas ao medicamento por aproximadamente 19% dos pacientes tratados com o esquema de 3 dias com aprepitanto VO em comparação com cerca de 14% dos que receberam a terapia-padrão. O tratamento foi descontinuado em consequência de experiências adversas clínicas relacionadas ao medicamento por 0,6% dos pacientes tratados com o esquema de 3 dias com aprepitanto VO em comparação com 0,4% dos que receberam a terapia-padrão.

A experiência adversa relacionada ao medicamento mais comumente relatada por pacientes que receberam o esquema de 3 dias com o aprepitanto VO e com maior incidência do que as da terapia-padrão foram: soluços (4,6%), aumento de ALT (2,8%), dispepsia (2,6%), constipação (2,4%), cefaleia (2,0%) e redução do apetite (2,0%).

Em um estudo clínico adicional controlado por agente ativo em 1.169 pacientes que recebiam o esquema de 3 dias com aprepitanto VO e QAE, o perfil de eventos adversos foi geralmente similar ao observado nos outros estudos de QAE com o esquema de 3 dias com aprepitanto VO.

Quimioterapia Moderadamente Emetogênica (QME)

Em dois estudos clínicos bem controlados que envolveram pacientes tratados com quimioterapia antineoplásica moderadamente emetogênica (QME), 868 pacientes receberam o esquema de 3 dias com aprepitanto VO no 1º ciclo da quimioterapia, dos quais 686 continuaram a participar durante as extensões com ciclos múltiplos por até 4 ciclos de quimioterapia. Em ambos os estudos, o esquema de 3 dias com aprepitanto VO foi administrado com ondansetrona e dexametasona e, em geral, foi bem tolerado. A maioria das experiências adversas relatadas nesses estudos clínicos foi descrita como de intensidade leve a moderada.

Na análise combinada do 1º ciclo desses dois estudos, foram relatadas experiências adversas clínicas relacionadas ao medicamento por aproximadamente 14% dos pacientes tratados com o esquema de 3 dias com aprepitanto VO em comparação com cerca de 15% dos que receberam a terapia-padrão. O tratamento foi descontinuado em consequência de experiências adversas relacionadas ao medicamento por 0,7% dos pacientes tratados com o esquema de 3 dias com aprepitanto VO em comparação com 0,2% dos que receberam a terapia-padrão.

A experiência adversa relacionada ao medicamento mais comumente relatada por pacientes que receberam o esquema de 3 dias com o aprepitanto VO e com maior incidência do que as da terapia-padrão foi fadiga (1,4%).

Quimioterapia Alta e Moderadamente Emetogênica

Em uma análise agrupada dos estudos de QAE e QME as seguintes experiências adversas relacionadas ao medicamento foram relatadas em pacientes tratados com o esquema de 3 dias com aprepitanto VO, com incidência maior do que a verificada nos indivíduos que receberam a terapia-padrão:

[Comum ($\geq 1/100$, $<1/10$), Incomum ($>1/1.000$, $<1/100$) Raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$)]

Infecção e infestações

Raro: candidíase, infecção estafilocócica.

Distúrbios do sistema linfático e sanguíneo

Incomuns: anemia, neutropenia febril.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Comum: redução de apetite.

Raro: polidipsia.

Distúrbios psiquiátricos

Incomuns: ansiedade.

Raro: desorientação, euforia.

Distúrbios do sistema nervoso

Incomuns: tontura, sonolência.

Raro: distúrbio cognitivo, letargia, disgeusia.

Distúrbios oculares

Raro: conjuntivite.

Distúrbios do ouvido e labirinto

Raro: zumbido.

Distúrbios cardíacos

Incomum: palpitações.

Raro: bradicardia, distúrbio cardiovascular.

Distúrbios vasculares

Incomum: rubor quente.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Comum: soluços.

Raro: dor orofaríngea, espirro, tosse, gotejamento pós-nasal, irritação da garganta.

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: dispepsia.

Incomuns: eructação, náusea, doença do refluxo gastroesofágico, êmeses, dor abdominal, boca seca, flatulência

Raro: fezes duras, perfuração de úlcera duodenal, colite neutropênica, estomatite, distensão abdominal.

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo

Incomuns: erupções cutâneas, acne

Raros: fotossensibilidade, hiperidrose, seborreia, lesão cutânea, erupção cutânea pruriginosa.

Distúrbios musculoesqueléticos e em tecidos conjuntivos

Raro: espasmos musculares, fraqueza muscular.

Distúrbios renais e urinários

Incomuns: disúria

Raro: polaciúria.

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Comuns: fadiga.

Incomuns: astenia, mal estar.

Raros: edema, desconforto torácico, alterações da marcha

Exames

Comuns: ALT elevada.

Incomuns: AST elevada, fosfatase alcalina sanguínea elevada

Raro: aumento do débito urinário, positivo para eritrócitos na urina, sódio sanguíneo aumentado, redução de peso, presença de glicose na urina, redução da contagem de neutrófilos.

Os perfis de experiências adversas nas extensões com ciclos múltiplos dos estudos de QAE e QME por até 6 ciclos de quimioterapia foram, em geral, semelhantes aos observados no 1º ciclo.

Em outro estudo sobre NVIQ, a síndrome de Stevens-Johnson foi relatada como efeito adverso grave em um paciente que recebia aprepitanto com quimioterapia antineoplásica.

Fosaprepitanto

Em um estudo clínico controlado com placebo que incluiu pacientes recebendo QAE, a segurança foi avaliada em 1.143 pacientes que recebiam o esquema de 1 dia de EMEND® INJETÁVEL 150 mg em comparação com 1.169 pacientes que recebiam o esquema de 3 dias de EMEND® (aprepitanto). O perfil de segurança foi geralmente semelhante ao observado nos estudos anteriores de QAE com aprepitanto.

As seguintes experiências adversas adicionais clinicamente importantes relacionadas ao medicamento ocorreram com fosaprepitanto 150 mg e não foram relatados nos estudos clínicos iniciais com aprepitanto oral (esquema de 3 dias) conforme descrito acima.

[Comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)]

Distúrbios gerais e condições no local da administração:

Incomum: eritema no local da infusão, prurido no local da infusão, dor no local da infusão

Raro: endurecimento no local da infusão.

Investigações:

Incomum: aumento da pressão arterial

Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo:

Incomum: eritema

Distúrbios Vasculares:

Incomum: rubor, tromboflebite (predominantemente, tromboflebite no local da infusão)

Outros Estudos

Doses únicas de 40 mg de EMEND® também foram estudadas para prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) em pacientes não submetidos à quimioterapia que recebiam anestesia geral balanceada. Nesses estudos, outras reações adversas observadas com maior incidência do que com o agente comparador ativo (ondansetrona) incluíram: aumento de ALT, dor na parte superior do abdômen, ruídos hidroaéreos anormais, disartria, dispneia, hipoestesia, insônia, miose, náuseas, distúrbio sensorial, desconforto estomacal, acuidade visual reduzida e sibilos.

Além disso, dois eventos adversos graves foram relatados nos estudos clínicos NVPO em pacientes que tomaram uma dose maior de aprepitanto: um caso de constipação e um caso de subíleo.

Um caso de angioedema e urticária foi relatado como evento adverso grave em um paciente que recebeu aprepitanto em um estudo não-NVIQ/não-NVPO.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante a utilização pós-comercialização. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de dimensão incerta, geralmente não é possível estimar de maneira confiável a frequência ou estabelecer uma relação causal com o medicamento.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: prurido, erupções cutâneas, urticária, raramente síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas.

Reações de hipersensibilidade imediata foram observadas durante a infusão de fosaprepitanto, a qual pode incluir: rubor, eritema, dispneia (veja **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há informações específicas sobre o tratamento da superdose. Doses únicas de 200 mg de fosaprepitanto e 600 mg de aprepitanto foram, em geral, bem toleradas por indivíduos saudáveis. Três de 33 indivíduos que receberam 200 mg de fosaprepitanto apresentaram trombose leve no local da injeção. O aprepitanto normalmente foi bem tolerado quando administrado em dose única diária de 375 mg por até 42 dias a pacientes em estudos não-NVIQ. Em 33 pacientes com câncer, a administração de uma dose única de 375 mg de aprepitanto no 1º dia e 250 mg 1x/dia do 2º ao 5º dia foi, em geral, bem tolerada.



Foram relatadas sonolência e cefaléia em um paciente que tomou 1.440 mg de aprepitanto. No caso de superdose, EMEND® INJETÁVEL deve ser descontinuado e deve ser instituído um tratamento de suporte geral com monitoração do paciente. Em razão da atividade antiemética do aprepitanto, fármacos indutores de vômitos podem não ser eficazes. O aprepitanto não é removido por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.0029.0184

Farmacêutico Responsável: Fernando C. Lemos – CRF-SP nº 16.243

Registrado e Importado por:

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 - Brasil

Fabricado por:

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

Embalado por:

Schering-Plough S.A. de C.V.
Av. 16 de Septiembre, nº 301
Col. Xaltocan, Xochimilco, México – D.F.

MSD *On Line* 0800-0122232

E-mail: online@merck.com

www.msdonline.com.br

BU 01 WPC 082011

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Uso restrito a hospitais



Anexo B
Histórico de alterações da bula

Número do Expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0005860/12-2	REGISTRO DE MEDICAMENTO NOVO	23/12/2011	05/11/2012	Não aplicável