

# **fosaprepitanto dimeglumina**

**Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de  
1999**

**Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.**

**Pó Liofilizado para Solução Injetável**

**150 mg**

**Bula Profissional**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**fosaprepitanto dimeglumina**  
Pó Liofilizado para Solução Injetável  
150 mg  
**Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999**

### APRESENTAÇÃO

O **fosaprepitanto dimeglumina** injetável é um pó liofilizado para solução para infusão intravenosa de 150 mg, apresentado em embalagem com 1 frasco-ampola.

### VIA INTRAVENOSA

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de **fosaprepitanto dimeglumina** injetável 150 mg, contém 245,3 mg de fosaprepitanto dimeglumina equivalente a 150 mg de fosaprepitanto ácido livre.

Excipientes: lactose, edetato dissódico, polissorbato 80, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, nitrogênio e água para injetáveis.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

O **fosaprepitanto dimeglumina** 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 o item **8. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**);
- quimioterapia antineoplásica moderadamente emetogênica (veja o item **8. POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO**).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Quimioterapia Moderadamente Emetogênica (QME)

Em um estudo randômico, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado com medicação ativa, o fosaprepitanto 150 mg como infusão intravenosa única (N = 502) em combinação com ondansetrona e dexametasona (regime de fosaprepitanto) foi comparado com ondansetrona e dexametasona isoladas (regime controle) (N = 498) (veja tabela 3) em pacientes recebendo regime de quimioterapia moderadamente emetogênica. Os agentes de QME mais comumente administrados foram carboplatina, oxaliplatina e ciclofosfamida.

**Tabela 1 - Regimes de Tratamento no estudo QME\***

	<b>Dia 1</b>	<b>Dia 2</b>	<b>Dia 3</b>
Regime de fosaprepitanto para prevenção de náusea e vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ)			
Fosaprepitanto	150 mg intravenoso durante 20 a 30 minutos  Aproximadamente 30 minutos antes da quimioterapia	nenhum	nenhum
Dexametasona oral <sup>†</sup>	12 mg	nenhum	nenhum
Ondansetrona oral <sup>‡</sup>	8 mg para 2 doses	nenhum	nenhum
Regime controle para prevenção de náusea e vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ)			
Dexametasona oral	20 mg	nenhum	nenhum
Ondansetrona oral <sup>‡</sup>	8 mg para 2 doses	8 mg duas vezes ao dia	8 mg duas vezes ao dia

\* fosaprepitanto placebo e dexametasona placebo (no dia 1) foram usados para manter o cegamento.

<sup>†</sup> Dexametasona foi administrada 30 minutos antes do tratamento com quimioterapia no dia 1. A dose de 12 mg de dexametasona reflete o ajuste de dose para considerar a interação medicamentosa com regime de fosaprepitanto (veja 3. Características Farmacológicas).

<sup>‡</sup> A primeira dose de ondansetrona foi administrada 30 a 60 minutos antes do tratamento com quimioterapia no dia 1 e a segunda dose foi administrada 8 horas após a primeira dose de ondansetrona.

A eficácia de fosaprepitanto foi avaliada com base nos desfechos primário e secundário listados na tabela 4 abaixo e mostrou ser superior ao regime controle com relação à resposta completa nas fases tardia e geral.

**Tabela 2: Porcentagem de pacientes recebendo QME respondendo por grupo e fase de tratamento**

Desfechos	Regime de fosaprepitanto (N = 502)*%	Regime controle (N = 498)* %	Valor de p
Desfecho Primário			
Resposta Completa <sup>†</sup>			
Fase Tardia <sup>‡</sup>	78,9	68,5	<0,001
Desfechos secundários principais			
Resposta Completa <sup>†</sup>			
Geral <sup>§</sup>	77,1	66,9	<0,001
Fase aguda <sup>¶</sup>	93,2	91	0,184

\*N: número de pacientes incluídos na população intenção de tratar

<sup>†</sup> Resposta completa = sem vômito e sem uso de terapia de resgate

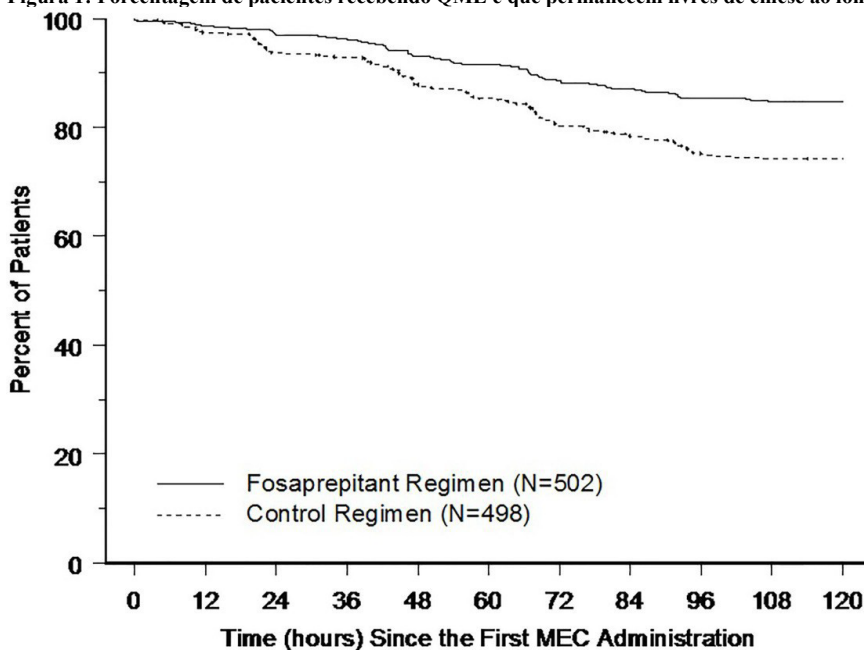
<sup>‡</sup> Fase tardia = 25 a 120 horas após o início da quimioterapia

<sup>§</sup> Geral = 0 a 120 horas após o início da quimioterapia

<sup>¶</sup> Fase aguda = 0 a 24 horas após o início da quimioterapia

As curvas de Kaplan-Meier na figura 1 mostram que o tempo para o primeiro vômito foi maior nos pacientes do regime fosaprepitanto em comparação ao regime controle (valor de p nominal <0,001 pelo teste de log-rank).

**Figura 1: Porcentagem de pacientes recebendo QME e que permanecem livres de êmese ao longo do tempo**



Regime de fosaprepitanto: fosaprepitanto 150 mg no dia 1 em combinação com ondansetrona 16 mg oral no dia 1 e dexametasona 12 mg no dia 1. Dias 2-3: placebo para ondansetrona a cada 12 horas.

Regime controle: 16 mg de ondansetrona oral no dia 1 em combinação com 20 mg de dexametasona oral no dia 1. Dias 2-3: 8 mg de ondansetrona oral duas vezes ao dia.

#### Quimioterapia Altamente Emetogênica (QAE)

Em um estudo randômico, de grupos paralelos, duplo-cego, controlado com medicação ativa, o fosaprepitanto 150 mg (N = 1147) como infusão intravenosa única foi comparado a um esquema de 3 dias com aprepitanto (N = 1175) em pacientes que receberam quimioterapia altamente emetogênica que incluiu cisplatina ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). Outros agentes quimioterápicos concomitantes comumente administrados foram fluorouracil, gencitabina, paclitaxel e etoposídeo. Todos os pacientes em ambos os grupos receberam dexametasona e ondansetrona (vide tabela 3).

**Tabela 3: Regime de tratamento no estudo QAE\***

	<b>Dia 1</b>	<b>Dia 2</b>	<b>Dia 3</b>	<b>Dia 4</b>
Regime de fosaprepitanto para prevenção de náusea e vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ)				
Fosaprepitanto	150 mg intravenoso durante 20 a 30 minutos  Aproximadamente 30 minutos antes da quimioterapia	nenhum	nenhum	nenhum
Dexametasona oral <sup>†</sup>	12 mg	8 mg	8 mg duas vezes ao dia	8 mg duas vezes ao dia
Ondansetrona	Ondansetrona <sup>‡</sup>	nenhum	nenhum	nenhum
Regime de aprepitanto oral para prevenção de náusea e vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ)				
Aprepitanto em cápsula	125 mg	80 mg	80 mg	nenhum
Dexametasona oral <sup>§</sup>	12 mg	8 mg	8 mg	8 mg
Ondansetrona	Ondansetrona <sup>‡</sup>	nenhum	nenhum	nenhum

\* fosaprepitanto placebo, aprepitanto placebo em cápsulas e dexametasona placebo (nas tardes dos dias 3 e 4) foram usados para manter o cegamento.

<sup>†</sup> Dexametasona foi administrada 30 minutos antes do tratamento com quimioterapia no dia 1 e nas manhãs dos dias 2 a 4. Dexametasona foi também administrada nas tardes dos dias 3 e 4. A dose de 12 mg de dexametasona no dia 1 e de 8 mg uma vez ao dia no dia 2 reflete o ajuste de dose para considerar a interação medicamentosa com o regime de fosaprepitanto (veja 3. Características Farmacológicas).

<sup>‡</sup> Ondansetrona 32 mg intravenosa foi utilizado nos estudos clínicos de fosaprepitanto e aprepitanto. Embora esta dose tenha sido utilizada nos estudos clínicos, esta não é mais a dose atualmente recomendada. Consultar a bula de ondansetrona para a dose atualmente recomendada.

<sup>§</sup> Dexametasona foi administrada 30 minutos antes do tratamento com quimioterapia no dia 1 e na manhã dos dias 2 a 4. A dose de 12 mg de dexametasona no dia 1 e 8 mg uma vez ao dia nos dias 2 a 4 reflete o ajuste de dose para considerar a interação medicamentosa com o regime de aprepitanto oral (veja 3. Características Farmacológicas).

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. O **fosaprepitanto dimeglumina** 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 <sup>†</sup> (IC 95%)
<b>Resposta Completa<sup>‡</sup></b>			
<b>Global<sup>§</sup></b>	71,9	72,3	-0,4 (-4,1, 3,3)
Fase tardia <sup>§§</sup>	74,3	74,2	0,1 (-3,5, 3,7)
Ausência de Vômitos			
Global <sup>§</sup>	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.

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

<sup>‡</sup> Resposta Completa = ausência de vômitos e nenhum uso de terapia de resgate.

<sup>§</sup> Global = 0 a 120 horas pós-início da quimioterapia com cisplatina.

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

Referências bibliográficas

1. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol- EASE. J Clin Oncol 2011;29(11):1495-1501.

### 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 ( $V_{dSS}$ ) 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 o item 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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-fosaprepitanto são também observados após a dose oral de [<sup>14</sup>C]-aprepitanto. 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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-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

Esse medicamento é contraindicado para pacientes hipersensíveis ao fosaprepitanto dimeglumina injetável, aprepitanto, polissorbatato 80 ou qualquer outro componente do produto.

O fosaprepitanto dimeglumina 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 o item 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 pela CYP3A4; alguns agentes quimioterápicos são metabolizados pela CYP3A4 (veja o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). 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 o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Reações de hipersensibilidade imediata incluindo rubor, eritema, dispneia e anafilaxia/ choque anafilático ocorreram durante ou logo após 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. Reações no local da infusão (RLI) foram reportadas com o uso de **fosaprepitanto dimeglumina** (veja o item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A maioria das RLI severas, incluindo tromboflebite e vasculite, foram reportadas com concomitante administração de quimioterapia vesicante (por exemplo, baseada em antraciclina) particularmente quando associada com extravasamento. Necrose também foi reportada em alguns pacientes com quimioterapia vesicante concomitante.

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 o item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). A eficácia dos contraceptivos hormonais durante e por 28 dias após a administração de fosaprepitanto pode ser reduzida. Um método contraceptivo alternativo ou adicional deve ser usado durante o tratamento e por 1 mês após a administração de fosaprepitanto (veja o item 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 preditivos 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.**

##### **Lactantes**

O **fosaprepitanto dimeglumina** 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.

#### **Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.**

**Crianças:** a segurança e a eficácia de **fosaprepitanto dimeglumina** injetável em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas. **Idosos:** em estudos clínicos, a eficácia e a segurança de aprepitanto em idosos ( $\geq 65$  anos de idade) foram equivalentes 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 aprepitanto, a  $AUC_{0-24h}$  é cerca de 27% e 31% mais alta em hispânicos do que em caucasianos e negros, respectivamente, enquanto a  $C_{max}$  é 19% e 29% mais alta em hispânicos em comparação com caucasianos e negros, respectivamente. A administração de dose única de aprepitanto oral a asiáticos resultou em um aumento de  $AUC_{0-24h}$  e da  $C_{max}$  de 74% e 47%, 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 por via oral a pacientes com insuficiência renal grave ( $Cl_{Cr} <30$  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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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 indutor da CYP3A4. O aprepitanto é também indutor da CYP2C9.

O **fosaprepitanto dimeglumina** injetável 150 mg, administrado em dose única, é um fraco inibidor da CYP3A4, e não induz a CYP3A4. Estima-se que o **fosaprepitanto dimeglumina** 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 **fosaprepitanto dimeglumina** injetável 150 mg, como um fraco inibidor da CYP3A4, podem aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados por via oral que são 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 o item **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 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 ocorra interação de fosaprepitanto com fármacos que são 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-HT<sub>3</sub>**: 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<sub>0-24h</sub> 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 (veja o item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

**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, ifosfamida, ciclofosfamida, irinotecano e paclitaxel. As doses desses agentes não foram ajustadas para compensar as possíveis interações medicamentosas. São aconselhados precaução e monitoramento de pacientes recebendo estes agentes ou outros agentes quimioterápicos metabolizados primariamente pela CYP3A4. Foram reportados eventos pós-comercialização de neurotoxicidade, um evento adverso potencial da ifosfamida, após coadministração de aprepitanto e ifosfamida (veja o item **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

**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 oral 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<sub>0-∞</sub> 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; conseqüentemente, 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 indutores 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**: após administração de 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.

#### Outras interações

**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.

**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<sub>máx</sub>, respectivamente, tanto do aprepitanto como da paroxetina.

### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

**Armazenar em geladeira (entre 2°C e 8°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 em temperatura até 30°C.**

#### Aspecto físico:

O fosaprepitanto dimeglumina 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 MODO DE USAR

O fosaprepitanto dimeglumina injetável para administração intravenosa é uma pró-droga liofilizada de aprepitanto, que contém polissorbato 80 (PS80). O fosaprepitanto dimeglumina injetável está disponível na forma de 150 mg IV para infusão.

É recomendado o uso da agulha de calibre 21 para reconstituição do frasco para diluição.

**fosaprepitanto dimeglumina injetável 150 mg**

O fosaprepitanto dimeglumina injetável 150 mg é administrado no 1º dia como infusão **durante 20–30 minutos**, iniciada aproximadamente 30 minutos antes da quimioterapia. O fosaprepitanto dimeglumina injetável deve ser administrado junto com um corticosteroide e um antagonista da 5-HT<sub>3</sub> conforme especificado nas tabelas abaixo. A bula do antagonista de 5-HT<sub>3</sub> coadministrado deve ser consultada antes do início do tratamento de fosaprepitanto dimeglumina injetável 150 mg.

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

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
<b>fosaprepitanto dimeglumina injetável</b>	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
Ondansetrona	Consulte a bula de ondansetrona para informações sobre a posologia apropriada	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 compensa as interações medicamentosas.

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

	Dia 1
<b>fosaprepitanto dimeglumina injetável</b>	150 mg IV
Dexametasona*	12 mg VO
Ondansetrona	Consulte a bula de ondansetrona para informações sobre a posologia apropriada

\* A dexametasona deve ser administrada 30 minutos antes da quimioterapia no 1º dia. A dose de dexametasona compensa as interações medicamentosas.

#### Preparação de fosaprepitanto dimeglumina injetável 150 mg

Ao perfurar a tampa de borracha, recomenda-se seguir boas práticas de perfuração para evitar sua descamação e fragmentação, tais como perfurar perpendicularmente à superfície da tampa dentro do seu anel alvo e limitar a reutilização de agulhas.

1. Injete 5,0 mL de solução salina dentro do frasco. Assegure-se de que a solução salina seja adicionada 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 bolsa de infusão com **145 mL** de solução salina.

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 30°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.

O **fosaprepitanto dimeglumina injetável** é incompatível com qualquer solução com cátions bivalentes (p.ex. Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>), incluindo solução de Hartman e lactato de Ringer. O **fosaprepitanto dimeglumina 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 **fosaprepitanto dimeglumina injetável** juntamente com corticosteroide.

Veja bula completa para administração concomitante com outros 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 <30 mL/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 leve a 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 **fosaprepitanto dimeglumina injetável**.

A segurança global de fosaprepitanto foi avaliada em aproximadamente 1.600 indivíduos, e o perfil de segurança geral do aprepitanto foi avaliado em cerca de 6.800 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 foram tratados com esquema de 3 dias com 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 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 maiorias 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 (≥1/100, <1/10), Incomum (≥1/1.000, <1/100) Raro (≥1/10.000, <1/1.000)]

##### Infecção e infestações

Raros: 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

Incomum: ansiedade.

Raros: desorientação, euforia.

##### Distúrbios do sistema nervoso

Incomuns: tontura, sonolência.

Raros: distúrbio cognitivo, letargia, disgeusia.

**Distúrbios oculares**

Raro: conjuntivite.

**Distúrbios do ouvido e labirinto**

Raro: zumbido.

**Distúrbios cardíacos**

Incomum: palpitações.

Raros: bradicardia, distúrbio cardiovascular.

**Distúrbios vasculares**

Incomum: rubor quente.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

Comum: soluços.

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

**Distúrbios gastrintestinais**

Comum: dispepsia.

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

Raros: 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**

Raros: espasmos musculares, fraqueza muscular.

**Distúrbios renais e urinários**

Incomum: disúria

Raro: polaciúria.

**Distúrbios gerais e condições no local da administração**

Comum: fadiga.

Incomuns: astenia, mal estar.

Raros: edema, desconforto torácico, alterações da marcha

**Exames**

Comum: ALT elevada.

Incomuns: AST elevada, fosfatase alcalina sanguínea elevada

Raros: 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**

**Quimioterapia Moderadamente Emetogênica**

Em um estudo controlado ativamente, em pacientes recebendo QME, a segurança foi avaliada em 504 pacientes recebendo dose única de **fosaprepitanto dimeglumina injetável 150 mg** em combinação com ondansetrona e dexametasona (regime de fosaprepitanto) comparado à 497 pacientes recebendo ondansetrona e dexametasona isoladamente (regime controle). As seguintes experiências adversas clinicamente importantes, relacionadas à droga, foram reportadas pelos pacientes tratados com o regime de fosaprepitanto e com incidência superior ao grupo controle.

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

**Distúrbios cardíacos**

Incomum: palpitações.

**Distúrbios gastrintestinais**

Comum: Constipação.

Incomuns: Distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal superior, dispepsia.

**Distúrbios gerais e condições no local da administração**

Comum: dor no local de aplicação.

Incomum: astenia.

**Infecções e Infestações**

Incomum: candidíase oral

**Distúrbios metabólicos e nutricionais**

Incomum: redução de apetite.

**Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais**

Incomuns: tosse, dor orofaríngea e irritação da garganta

**Distúrbios vasculares**

Incomum: rubor.

**Quimioterapia Altamente Emetogênica**

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 dose única de **fosaprepitanto dimeglumina 150 mg** em comparação com 1.169 pacientes que recebiam o esquema de 3 dias de **fosaprepitanto dimeglumina**. O perfil de segurança foi geralmente semelhante ao observado no estudo de com fosaprepitanto para QME.

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 ou no estudo com fosaprepitanto para QME 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:**

Incomuns: eritema no local da infusão, prurido 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:**

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

**Outros Estudos**

Doses únicas de 40 mg de **fosaprepitanto dimeglumina** 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 subúleo.

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/ choque anafilático.

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

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

Não há informações específicas disponíveis 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, o **fosaprepitanto dimeglumina injetável** deve ser descontinuado e deve ser substituído 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: 1.5143.0042

**Produzido por:**

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.,  
FTO Unit IX, Vishakhapatnam, Índia

**Registrado por:**

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.  
Av. Guido Caloi, 1985, galpão 11  
Jd. São Luís – São Paulo – SP  
CEP: 05802-140  
CNPJ nº 03.978.166/0001-75

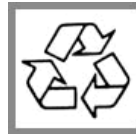
**Importado por:**

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.  
Aparecida de Goiânia – Brasil  
CNPJ 03.978.166/0007-60

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

**SAC**  
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR  
**0800 878 90 55**  
carebrasil@drreddys.com



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 27/05/2024.

FS\_0326/BL-09PS-G

**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da Petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
Versão atual		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	Versão atual		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	Versão atual	Composição Dizeres Legais	VP/ VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 5 ML
29/05/2025	0747203/25-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	29/05/2025	0747203/25-3	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	29/05/2025	Dizeres Legais	VP/ VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 5 ML
20/03/2025	0383073/25-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	20/03/2025	0383073/25-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	20/03/2025	Dizeres Legais	VP/ VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 5 ML
21/08/2024	1149528/24-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	21/08/2024	1149528/24-9	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	21/08/2024	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 5 ML
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VPS	

26/04/2023	0417791/2 3-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	24/02/2023	0417791/23-2	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	26/04/2023	8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS	VP	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 5 ML
12/04/2021	3022582/02- 1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	12/04/2021	3022582/02-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário– RDC 60/12	12/04/2021	DIZERES LEGAIS	VP	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 5 ML
							6. COMO DEVO USAR ESSE MEDICAMENTO?		
13/04/2020	1118384/20-5	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2020	1118384/20-5	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/04/2020	Dizeres Legais	VP	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 5 ML
							8.QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		
29/10/2019	2626186/19-3	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2019	2626186/19-3	10452- GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2019	VP : 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  VPS : 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 5 ML

21/10/2019	2543861/19-1	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2019	2543861/19-1	10459 GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/10/2019	Versão Inicial	VP/VPS	150 MG PO LIOF SOL INJ IV CT FA VD TRANS X 5 ML
------------	--------------	--	------------	--------------	--	------------	----------------	--------	--