

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IVEMEND 150 mg polvo para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene fosaprepitant dimeglumina equivalente a 150 mg de fosaprepitant. Después de la reconstitución y dilución cada ml de solución contiene 1 mg de fosaprepitant (1 mg/ml) (ver sección 6.6).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.
Polvo amorfo de color entre blanco y blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos asociados a quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en cisplatino en adultos.

Prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena en adultos.

IVEMEND 150 mg se administra como parte de un tratamiento combinado (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

IVEMEND es un profármaco liofilizado de aprepitant para administración intravenosa.

Debido a que IVEMEND también está disponible en un vial de 115 mg, es importante tener en cuenta que la preparación (volumen para dilución), proporción de infusión y dosis de tratamiento concomitante son diferentes para IVEMEND 150 mg e IVEMEND 115 mg. Ver también la sección 6.6 para la preparación.

Aprepitant oral los días 2 y 3 se administra sólo en combinación con IVEMEND 115 mg el día 1. En combinación con IVEMEND 150 mg no se administra aprepitant por vía oral.

La dosis recomendada de dexametasona con IVEMEND 150 mg difiere de la dosis recomendada de dexametasona con IVEMEND 115 mg los días 3 y 4.

Posología

IVEMEND 150 mg se administra como una perfusión **durante 20-30 minutos** sólo el día 1, iniciada aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia (ver sección 6.6). IVEMEND se debe administrar junto con un corticosteroide y un antagonista 5-HT₃ como se especifica en las tablas siguientes.

Los siguientes regímenes de tratamiento se recomiendan para la prevención de las náuseas y vómitos asociados con quimioterapia emetógena.

Pauta de administración con quimioterapia altamente emetógena

| | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 |
|--------------|------------------------|---------------|---|---|
| IVEMEND | 150 mg vía intravenosa | nada | nada | nada |
| Dexametasona | 12 mg vía oral | 8 mg vía oral | 8 mg vía oral 2 veces al día | 8 mg vía oral 2 veces al día |
| Ondansetrón | 32 mg vía intravenosa | nada | nada | nada |

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

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

Pauta de administración con quimioterapia moderadamente emetógena

| | Día 1 |
|--------------|------------------------|
| IVEMEND | 150 mg vía intravenosa |
| Dexametasona | 12 mg vía oral |
| Ondansetrón | 2 x 8 mg vía oral |

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

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

Los datos de eficacia en combinación con otros corticoesteroides y antagonistas 5-HT₃ son limitados. Para información adicional sobre la administración conjunta con corticoesteroides, ver sección 4.5.

Consulte el Resumen de las Características del Producto de los medicamentos antieméticos que se administran de forma conjunta.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Sexo

No es necesario ajustar la dosis según el sexo (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en aquellos con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. IVEMEND se debe usar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de IVEMEND en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

IVEMEND 150 mg se debe administrar por vía intravenosa y no por vía intramuscular o subcutánea. La administración intravenosa se realiza preferiblemente mediante una perfusión intravenosa continua

durante 20-30 minutos (ver sección 6.6). No administrar IVEMEND como una inyección intravenosa rápida o una solución no diluida.

4.3 Contraindicaciones

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

Administración conjunta con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. IVEMEND se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

Interacciones con el CYP3A4

IVEMEND se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante principios activos metabolizados principalmente a través del CYP3A4 y con un rango terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina (ver sección 4.5). Además, se debe actuar con especial precaución cuando se administre de forma conjunta con irinotecan debido a que esta combinación puede provocar un aumento de la toxicidad.

La administración conjunta de fosaprepitant con derivados de alcaloides ergóticos, que son sustratos del CYP3A4, puede producir un aumento de la concentración plasmática de estos principios activos. Por lo tanto, se debe tener precaución debido al posible riesgo de toxicidad ergótica relacionada.

Se debe evitar la administración concomitante de fosaprepitant con principios activos que sean potentes inductores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), puesto que la combinación puede provocar un descenso en las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5). No se recomienda la administración concomitante de fosaprepitant con preparados a base de plantas que contienen hipérico (*Hypericum perforatum*; también conocido como Hierba de San Juan).

Se debe tener especial precaución cuando se administre fosaprepitant de forma concomitante con principios activos que sean inhibidores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa), puesto que la combinación se espera que provoque un aumento de las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5).

Administración conjunta con warfarina (un sustrato CYP2C9)

La administración conjunta de aprepitant oral con warfarina da lugar a una disminución del tiempo de protrombina, recogido como coeficiente internacional normalizado (INR, International Normalised Ratio). En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el INR debe vigilarse cuidadosamente durante 2 semanas después del uso de fosaprepitant para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (ver sección 4.5).

Administración conjunta con anticonceptivos hormonales

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y hasta 28 días después de la administración de fosaprepitant. Durante el tratamiento con fosaprepitant y, en los 2 meses siguientes a la última dosis de fosaprepitant, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos o adicionales (ver sección 4.5).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos aislados de reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo rubor, eritema y disnea, durante la perfusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad generalmente han

respondido a la interrupción de la perfusión y a la administración de tratamiento adecuado. No se recomienda reiniciar la perfusión en pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad.

Reacciones de la administración y en el lugar de la perfusión

IVEMEND no se debe administrar como una inyección intravenosa rápida, sino que siempre se debe diluir y administrar como una perfusión intravenosa lenta (ver sección 4.2). IVEMEND no se debe administrar ni por vía intramuscular ni por vía subcutánea (ver sección 5.3). Para las dosis más altas se han observado casos de trombosis leves en el lugar de la inyección (ver sección 4.9). Si aparecen signos o síntomas de irritación local, se debe finalizar la inyección o perfusión y a continuación reiniciarla en otra vena.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

Efecto de fosaprepitant sobre la farmacocinética de otros principios activos

Inhibición del CYP3A4

Al tratarse de un inhibidor débil del CYP3A4, fosaprepitant 150 mg dosis única puede causar un aumento transitorio de las concentraciones plasmáticas de los principios activos administrados de forma conjunta que se metabolizan a través del CYP3A4. La exposición total de los sustratos del CYP3A4 puede elevarse hasta aproximadamente 2 veces los días 1 y 2 después de la administración conjunta con una dosis única de fosaprepitant 150 mg. Fosaprepitant no se debe usar de forma conjunta con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. Fosaprepitant inhibe el CYP3A4, lo que puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos principios activos, pudiendo provocar reacciones adversas graves o potencialmente mortales (ver sección 4.3). Se deberá tener especial cuidado durante la administración concomitante de fosaprepitant y principios activos que son metabolizados principalmente a través del CYP3A4 y con un rango terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina (ver sección 4.4).

Corticoesteroides

Dexametasona: La dosis de dexametasona oral en los días 1 y 2 se debe reducir aproximadamente en un 50 % cuando se administra conjuntamente con fosaprepitant 150 mg el día 1 para alcanzar exposiciones de dexametasona similares a las obtenidas cuando se administra sin fosaprepitant 150 mg. Fosaprepitant 150 mg, administrado como una dosis única intravenosa el día 1, aumentó el AUC_{0-24h} de dexametasona, un sustrato del CYP3A4, un 100 % el día 1, un 86 % el día 2 y un 18 % el día 3, cuando se administró dexametasona de forma conjunta como una dosis única oral de 8 mg los días 1, 2 y 3.

Antineoplásicos

No se han llevado a cabo estudios de interacción con fosaprepitant 150 mg y antineoplásicos; sin embargo, en base a los estudios con aprepitant oral y docetaxel y vinorelbina, IVEMEND 150 mg no se espera que tenga interacciones clínicamente relevantes con docetaxel y vinorelbina administrados intravenosamente. No se puede descartar una interacción con medicamentos antineoplásicos

administrados por vía oral que se metabolizan principal o parcialmente a través del CYP3A4 (p. ej. etopósido, vinorelbina). Se debe tener precaución cuando los pacientes reciban estos medicamentos y puede ser conveniente una vigilancia adicional (ver sección 4.4).

Inmunosupresores

Tras una dosis única de fosaprepitant 150 mg, se espera un incremento moderado transitorio durante dos días, posiblemente seguido de una leve disminución en la exposición de los inmunosupresores metabolizados por el CYP3A4 (por ej. ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus). Dada la corta duración del incremento en la exposición, no se recomienda una reducción de dosis del inmunosupresor, en base a la monitorización de la dosis terapéutica, el mismo día y el día después de la administración de IVEMEND.

Midazolam

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

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

Diltiazem

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

Inducción

La dosis única de fosaprepitant 150 mg no induce el CYP3A4 los días 1 y 4 en el estudio de interacción con midazolam. Se anticipa que IVEMEND causaría inducción menor que la causada por la administración de un régimen de tratamiento de 3 días con aprepitant oral o no causaría inducción del CYP2C9, del CYP3A4 y de las reacciones de glucuronidación, ya que se ha observado una inducción transitoria con efecto máximo en los 6-8 días después de la primera dosis de aprepitant. El régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant oral produjo una reducción de aproximadamente el 30-35 % del AUC de sustratos del CYP2C9 y hasta un 64 % de disminución de las concentraciones pico de etinil estradiol. No existen datos de los efectos sobre el CYP2C8 y CYP2C19. Se aconseja precaución cuando se administren con IVEMEND warfarina, acenocumarol, tolbutamida, fenitoína u otros principios activos que se sabe son metabolizados por el CYP2C9.

Warfarina

En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el tiempo de protrombina (INR) se debe vigilar cuidadosamente durante el tratamiento con IVEMEND y durante 2 semanas después del uso de IVEMEND para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (ver sección 4.4).

Anticonceptivos hormonales

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant y durante 28 días después de la administración. Durante el tratamiento con fosaprepitant y en los 2 meses siguientes después del uso de fosaprepitant, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos o adicionales.

Antagonistas 5-HT₃

No se han llevado a cabo estudios de interacción con fosaprepitant 150 mg y antagonistas 5-HT₃; sin embargo, en estudios de interacción clínica, el régimen de tratamiento de aprepitant oral no tuvo

efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetron o hidrodolasetron (el metabolito activo de dolasetron). Por lo tanto, no hay evidencia de interacción con el uso de IVEMEND 150 mg y antagonistas 5-HT₃.

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

La administración concomitante de fosaprepitant con principios activos que inhiben la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa) se debe abordar con precaución, ya que la combinación se espera que provoque una elevación de varias veces las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.4). Ketoconazol incrementó la semivida terminal de aprepitant oral alrededor de 3 veces.

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

Diltiazem

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a fosaprepitant y aprepitant durante el embarazo. La toxicidad sobre la reproducción de fosaprepitant y aprepitant no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios en animales no se pudieron alcanzar niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en humanos. Estos estudios no indicaron efectos nocivos directos ni indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Se desconocen los posibles efectos sobre la reproducción de alteraciones en la regulación de la neurocinina. IVEMEND no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia

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

Fertilidad

El potencial efecto de fosaprepitant y aprepitant sobre la fertilidad no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios en animales no se pudieron alcanzar niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en humanos. Estos estudios de fertilidad no indicaron efectos nocivos directos o indirectos con respecto al estado de apareamiento, fertilidad, desarrollo embrionario/fetal, o recuento de espermatozoides y movilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduzca o se utilicen máquinas, se debe tener en cuenta que se han notificado mareos y cansancio después de usar IVEMEND (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Dado que fosaprepitant se convierte en aprepitant, se espera que con fosaprepitant se produzcan las reacciones adversas asociadas a aprepitant. Antes del aprobado de fosaprepitant 150 mg, los perfiles de seguridad de fosaprepitant y aprepitant se evaluaron en aproximadamente 1.100 sujetos y 6.500 sujetos, respectivamente. En ensayos clínicos, varias formulaciones de fosaprepitant se han administrado a un total de 2.183 sujetos, incluyendo 371 individuos sanos y 1.579 pacientes con náuseas y vómitos asociados a quimioterapia.

Aprepitant oral

Las reacciones adversas se notificaron en aproximadamente un 19 % de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente un 14 % de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar en pacientes que recibían quimioterapia altamente emetógena (HEC). La administración de aprepitant se suspendió debido a reacciones adversas en un 0,6 % de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con un 0,4 % de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. En un análisis combinado de 2 ensayos clínicos de pacientes que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena (MEC), se notificaron reacciones adversas clínicas en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 15 % de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. La administración de aprepitant se suspendió debido a reacciones adversas en un 0,7 % de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con un 0,2 % de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar.

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

Las reacciones adversas incluidas a continuación se observaron en un análisis combinado de los estudios en HEC y MEC con una incidencia mayor con aprepitant que con el tratamiento estándar o en el uso después de la comercialización:

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

| Clasificación de órganos del Sistema | Reacción adversa | Frecuencia |
|---|---|-----------------|
| Infecciones e infestaciones | candidiasis, infección por estafilococos | raras |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | neutropenia febril, anemia | poco frecuentes |
| Trastornos del sistema inmunológico | reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas | no conocida |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | disminución del apetito | frecuentes |
| | polidipsia | raras |
| Trastornos psiquiátricos | ansiedad | poco frecuentes |
| | desorientación, estado de ánimo eufórico | raras |
| Trastornos del sistema nervioso | cefaleas | frecuentes |

| Clasificación de órganos del Sistema | Reacción adversa | Frecuencia |
|--|---|-----------------|
| | mareo, somnolencia | poco frecuentes |
| | trastorno cognoscitivo, letargo, disgeusia | raras |
| Trastornos oculares | conjuntivitis | raras |
| Trastornos del oído y del laberinto | acúfenos | raras |
| Trastornos cardíacos | palpitaciones | poco frecuentes |
| | bradicardia, trastorno cardiovascular | raras |
| Trastornos vasculares | sofocos | poco frecuentes |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | hipo | frecuentes |
| | dolor orofaríngeo, estornudos, tos, goteo postnasal, irritación de garganta | raras |
| Trastornos gastrointestinales | estreñimiento, dispepsia | frecuentes |
| | eructos, náuseas*, vómitos*, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, sequedad de boca, flatulencia | poco frecuentes |
| | úlceras duodenales perforantes, estomatitis, distensión abdominal, heces duras, colitis neutropénica | raras |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | exantema, acné | poco frecuentes |
| | reacción de fotosensibilidad, hiperhidrosis, seborrea, lesión de la piel, erupción prurítica, síndrome de Stevens-Johnson | raras |
| | prurito, urticaria | no conocida |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | debilidad muscular, espasmos musculares | raras |
| Trastornos renales y urinarios | disuria | poco frecuentes |
| | polaquiuria | raras |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | cansancio | frecuentes |
| | astenia, malestar | poco frecuentes |
| | edema, malestar torácico, alteración de la marcha | raras |
| Exploraciones complementarias | ALT elevada | frecuentes |
| | AST elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada | poco frecuentes |
| | hematíes en orina positivos, sodio disminuido en sangre, peso disminuido, recuento disminuido de neutrófilos, presencia de glucosuria, excreción urinaria aumentada | raras |

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

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

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

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

* Notificado en pacientes que tomaron una dosis más alta de aprepitant.

Fosaprepitant

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

Las reacciones adversas siguientes son clínicamente relevantes, se notificaron en pacientes que estaban recibiendo fosaprepitant en ensayos clínicos o después de la comercialización y no se notificaron con aprepitant como se describe arriba:

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

| Clasificación de órganos del Sistema | Reacción adversa | Frecuencia |
|--|---|-----------------|
| Trastornos vasculares | rubor, tromboflebitis (predominantemente, tromboflebitis en el lugar de la perfusión) | poco frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | eritema | poco frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | eritema en el lugar de la infusión, dolor en el lugar de la infusión, prurito en el lugar de la infusión, | poco frecuentes |
| | induración del lugar de infusión | raras |
| | reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyen rubor, eritema, disnea | no conocida |
| Exploraciones complementarias | aumento de la presión sanguínea | poco frecuentes |

4.9 Sobredosis

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

Aprepitant no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos, código ATC: A04A D12.

Fosaprepitant es el profármaco de aprepitant y cuando se administra por vía intravenosa se convierte rápidamente en aprepitant (ver sección 5.2). La contribución de fosaprepitant al efecto antiemético global no se ha caracterizado totalmente, pero no puede excluirse una contribución transitoria durante la fase inicial. Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK₁) humana. El efecto farmacológico de fosaprepitant se atribuye a aprepitant.

Régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant

En dos ensayos aleatorizados, doble ciego, en los que se incluyeron un total de 1.094 pacientes que recibían quimioterapia que incluía cisplatino ≥ 70 mg/m², se comparó un régimen que incluía aprepitant en combinación con un régimen de ondansetrón/dexametasona (ver sección 4.2) con respecto a un régimen estándar (placebo más ondansetrón 32 mg administrado por vía intravenosa el día 1 más dexametasona 20 mg por vía oral el día 1 y 8 mg por vía oral dos veces al día los días 2 a 4).

La evaluación de la eficacia se basó en la evaluación de las siguientes variables compuestas: respuesta completa (definida como ausencia de episodios eméticos sin uso de tratamiento de rescate) principalmente durante el Ciclo 1. Los resultados se evaluaron para cada ensayo individual y para los 2 ensayos combinados.

En la Tabla 1 se recoge un resumen de los resultados más relevantes del ensayo obtenidos del análisis combinado.

Tabla 1

Porcentaje de pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena que respondieron por grupo de tratamiento y fase – Ciclo 1

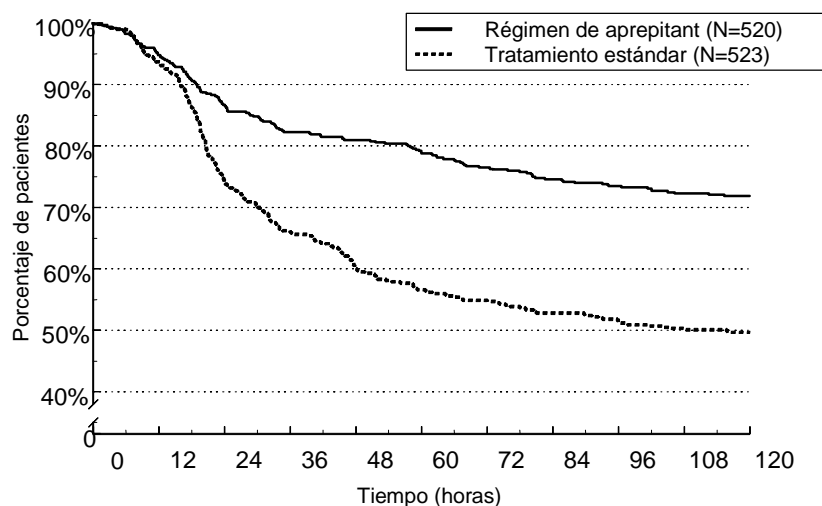
| VARIABLES COMPUESTAS | Régimen con aprepitant (N= 521) [†] | Tratamiento estándar (N= 524) [†] | Diferencias* | |
|---|--|--|--------------|---------------|
| | % | % | % | (IC del 95 %) |
| Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate) | | | | |
| Global (0-120 horas) | 67,7 | 47,8 | 19,9 | (14,0, 25,8) |
| 0-24 horas | 86,0 | 73,2 | 12,7 | (7,9, 17,6) |
| 25-120 horas | 71,5 | 51,2 | 20,3 | (14,5, 26,1) |
| MEDIDAS INDIVIDUALES | | | | |
| Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate) | | | | |
| Global (0-120 horas) | 71,9 | 49,7 | 22,2 | (16,4, 28,0) |
| 0-24 horas | 86,8 | 74,0 | 12,7 | (8,0, 17,5) |
| 25-120 horas | 76,2 | 53,5 | 22,6 | (17,0, 28,2) |
| Sin náuseas significativas (EAV máxima <25 mm en una escala de 0-100 mm) | | | | |
| Global (0-120 horas) | 72,1 | 64,9 | 7,2 | (1,6, 12,8) |
| 25-120 horas | 74,0 | 66,9 | 7,1 | (1,5, 12,6) |

*Los intervalos de confianza se calcularon sin ajuste por sexo ni quimioterapia concomitante, los cuales fueron incluidos en el análisis primario de cociente de posibilidades y modelos logísticos.

[†]Sólo un paciente en el régimen de tratamiento de aprepitant tuvo datos en la fase aguda y se excluyó del análisis global y de fase retardada; sólo un paciente en el régimen de tratamiento estándar tuvo datos en la fase retardada y se excluyó del análisis global y de fase aguda.

El tiempo estimado hasta la primera emesis en el análisis combinado se representa en el gráfico Kaplan-Meier de la Figura 1.

Figura 1
Porcentaje de pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena que siguieron sin padecer emesis con el tiempo – Ciclo 1



También se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia para cada uno de los 2 ensayos individuales.

En los mismos 2 ensayos clínicos, 851 pacientes continuaron en la extensión de Ciclos Múltiples durante 5 ciclos adicionales de quimioterapia. La eficacia del régimen de aprepitant se mantuvo durante todos los ciclos.

En un ensayo aleatorizado, doble ciego con un total de 866 pacientes (864 mujeres, 2 varones) que estaban recibiendo quimioterapia, que incluía ciclofosfamida 750-1500 mg/m²; o ciclofosfamida 500-1500 mg/m² y doxorubicina (≤ 60 mg/m²) o epirubicina (≤ 100 mg/m²), se comparó la administración de aprepitant en combinación con un régimen de ondansetrón/dexametasona (ver sección 4.2) con respecto al tratamiento estándar (placebo más ondansetrón 8 mg por vía oral (dos veces el día 1 y cada 12 horas los días 2 y 3) más dexametasona 20 mg por vía oral el día 1).

La eficacia se basó en la evaluación de la variable compuesta: respuesta completa (definida como ausencia de episodios eméticos sin uso de tratamiento de rescate) principalmente durante el Ciclo 1.

En la Tabla 2 se recoge un resumen de los resultados más relevantes del ensayo.

Tabla 2
Porcentaje de pacientes que respondieron por grupo de tratamiento y fase – Ciclo 1
Quimioterapia moderadamente emetógena

| VARIABLES COMPUESTAS | Régimen con aprepitant (N= 433) [†] % | Tratamiento estándar (N= 424) % | Diferencias* % (IC del 95 %) | |
|---|---|------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate) | | | | |
| Global (0-120 horas) | 50,8 | 42,5 | 8,3 | (1,6, 15,0) |
| 0-24 horas | 75,7 | 69,0 | 6,7 | (0,7, 12,7) |
| 25-120 horas | 55,4 | 49,1 | 6,3 | (-0,4, 13,0) |
| MEDIDAS INDIVIDUALES | | | | |
| Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate) | | | | |
| Global (0-120 horas) | 75,7 | 58,7 | 17,0 | (10,8, 23,2) |
| 0-24 horas | 87,5 | 77,3 | 10,2 | (5,1, 15,3) |
| 25-120 horas | 80,8 | 69,1 | 11,7 | (5,9, 17,5) |
| Sin náuseas significativas (EAV máxima <25 mm en una escala de 0-100 mm) | | | | |
| Global (0-120 horas) | 60,9 | 55,7 | 5,3 | (-1,3, 11,9) |
| 0-24 horas | 79,5 | 78,3 | 1,3 | (-4,2, 6,8) |
| 25-120 horas | 65,3 | 61,5 | 3,9 | (-2,6, 10,3) |

*Los intervalos de confianza se calcularon sin ajuste por categoría de edad (<55 años, ≥55 años) ni por grupo del investigador, los cuales fueron incluidos en el análisis primario de cociente de posibilidades y modelos logísticos.

[†] Sólo un paciente en el régimen de tratamiento de aprepitant tuvo datos en la fase aguda y se excluyó del análisis global y de fase retardada.

En el mismo ensayo clínico, 744 pacientes continuaron en la extensión de Ciclos Múltiples durante 3 ciclos adicionales de quimioterapia. La eficacia del régimen de aprepitant se mantuvo durante todos los ciclos.

En un segundo ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupo paralelo, el régimen de aprepitant se comparó con el tratamiento estándar en 848 pacientes (652 mujeres, 196 varones) que recibían un régimen de quimioterapia que incluía cualquier dosis IV de oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamida IV (<1500 mg/m²); o citarabina IV (>1 g/m²). Los pacientes que recibían el régimen de aprepitant, estaban recibiendo quimioterapia para diversos tipos de tumores incluyendo 52 % con cáncer de mama, 21 % con algún cáncer de tipo gastrointestinal incluido cáncer colorrectal, 13 % con cáncer de pulmón y 6 % con algún cáncer de tipo ginecológico. El régimen de aprepitant en combinación con un régimen de ondansetrón/dexametasona (ver sección 4.2) se comparó con el tratamiento estándar (placebo en combinación con ondansetrón 8 mg vía oral (dos veces al día el día 1 y cada 12 horas los días 2 y 3) más dexametasona 20 mg vía oral el día 1).

La eficacia se basó en la evaluación de las siguientes variables primaria y secundaria claves: Sin vómitos en el periodo completo (0 a 120 horas después de la quimioterapia), evaluación de la seguridad y tolerancia del régimen de aprepitant para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y respuesta completa (definida como sin vómitos y sin uso de tratamiento de rescate) en el periodo completo (0 a 120 horas después de la quimioterapia). Además, se evaluó la ausencia de náuseas significativas en el periodo completo (0 a 120 horas después de la quimioterapia) como variable exploratoria, y en las fases aguda y retardada como análisis post-hoc.

En la Tabla 3 se muestra un resumen de los resultados clave del ensayo.

Tabla 3
Porcentaje de pacientes que respondieron por grupo de tratamiento y fase en el ensayo 2 – Ciclo 1
Quimioterapia moderadamente emetógena

| | Régimen con aprepitant (N= 425) † % | Tratamiento estándar (N= 406) % | Diferencias* % (IC del 95 %) | |
|---|---|--|---------------------------------|--------------|
| Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate) | | | | |
| Global (0-120 horas) | 68,7 | 56,3 | 12,4 | (5,9, 18,9) |
| 0-24 horas | 89,2 | 80,3 | 8,9 | (4,0, 13,8) |
| 25-120 horas | 70,8 | 60,9 | 9,9 | (3,5, 16,3) |
| Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate) | | | | |
| Global (0-120 horas) | 76,2 | 62,1 | 14,1 | (7,9, 20,3) |
| 0-24 horas | 92,0 | 83,7 | 8,3 | (3,9, 12,7) |
| 25-120 horas | 77,9 | 66,8 | 11,1 | (5,1, 17,1) |
| Sin nauseas significativas (EAV máxima <25 mm en una escala de 0-100 mm) | | | | |
| Global (0-120 horas) | 73,6 | 66,4 | 7,2 | (1,0, 13,4) |
| 0-24 horas | 90,9 | 86,3 | 4,6 | (0,2, 9,0) |
| 25-120 horas | 74,9 | 69,5 | 5,4 | (-0,7, 11,5) |

*Los intervalos de confianza se calcularon sin ajuste por sexo ni región, los cuales fueron incluidos en el análisis primario utilizando modelos logísticos.

El beneficio del tratamiento en combinación de aprepitant en la población del ensayo total fue dirigido principalmente por los resultados observados en pacientes con bajo control con el régimen estándar como en mujeres, aunque los resultados fueron numéricamente mejores independientemente de la edad, tipo de tumor o sexo. La respuesta completa al régimen de aprepitant y al tratamiento estándar, respectivamente, se alcanzó en 209/324 (65 %) y 161/320 (50 %) en mujeres y 83/101 (82 %) y 68/87 (78 %) de varones.

Régimen de tratamiento de 1 día de IVEMEND 150 mg

En un estudio aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con comparador activo, IVEMEND 150 mg (N=1.147) se comparó con un régimen de tratamiento de 3 días con aprepitant (N=1.175) en pacientes que recibían un régimen de HEC que incluía cisplatino (≥ 70 mg/m²). El régimen de tratamiento con fosaprepitant consistió en fosaprepitant 150 mg el día 1 en combinación con ondansetrón 32 mg IV el día 1 y dexametasona 12 mg el día 1, 8 mg el día 2 y 8 mg dos veces al día los días 3 y 4. El régimen de tratamiento con aprepitant consistió en aprepitant 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3 en combinación con ondansetrón 32 mg IV el día 1 y dexametasona 12 mg el día 1 y 8 mg al día los días 2 a 4. Se usó placebo de fosaprepitant, de aprepitant y de dexametasona (por la noche los días 3 y 4) para mantener el estudio ciego (ver sección 4.2).

La eficacia se basó en la evaluación de las siguientes variables compuestas: respuesta completa tanto en la fase global como en la fase retardada y ausencia de vómitos en la fase global. IVEMEND 150 mg demostró no ser inferior al régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant. En la Tabla 4 se muestra un resumen de las variables primarias y secundarias.

Tabla 4
Porcentaje de pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena que respondieron por grupo de tratamiento y fase — Ciclo 1

| VARIABLES* | Régimen con fosaprepitant (N=1.106)** % | Régimen con aprepitant (N=1.134)** % | Diferencias† % (IC del 95 %) |
|----------------------------|--|---|---------------------------------|
| Respuesta completa‡ | | | |
| Global§ | 71,9 | 72,3 | -0,4 (-4,1, 3,3) |
| Fase retardada§§ | 74,3 | 74,2 | 0,1 (-3,5, 3,7) |
| Ausencia de vómitos | | | |
| Global§ | 72,9 | 74,6 | -1,7 (-5,3, 2,0) |

*La variable primaria está en negrita.

**N: Número de pacientes incluidos en el análisis primario de respuesta completa.

† La diferencia e intervalo de confianza (IC) se calcularon utilizando el método propuesto por Miettinen y Nurminen y ajustado por género.

‡Respuesta completa = ausencia de vómitos y no uso de terapia de rescate.

§Global = 0 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia con cisplatino.

§§Fase retardada = 25 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia con cisplatino.

Población pediátrica

Están en marcha ensayos clínicos para evaluar el uso de fosaprepitant en pacientes pediátricos (ver sección 4.2 para la información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Aprepitant después de la administración de fosaprepitant

Después de una dosis única intravenosa de 150 mg de fosaprepitant administrada a voluntarios sanos como una perfusión de 20 minutos, el AUC_{0-∞} medio de aprepitant fue de 35,0 µg•h/ml y la concentración máxima media de aprepitant fue 4,01 µg/ml.

Distribución

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

Metabolismo

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

Aprepitant se metaboliza extensamente. En adultos jóvenes sanos, aprepitant representa aproximadamente el 19 % de la radiactividad plasmática durante las 72 horas posteriores a la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de fosaprepitant-[C¹⁴], un profármaco de aprepitant, lo que indica una elevada presencia de metabolitos en el plasma. En el plasma humano se han identificado doce metabolitos de aprepitant. El metabolismo de aprepitant se produce en gran medida por oxidación en el anillo de morfolina y sus cadenas laterales y los metabolitos resultantes sólo fueron débilmente activos. Estudios *in vitro* en los que se usaron microsomas hepáticos humanos

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

Todos los metabolitos observados en orina, heces y plasma después de la administración por vía intravenosa de 100 mg de fosaprepitant-[C¹⁴] se observaron también después de la administración oral de aprepitant-[C¹⁴]. Durante la conversión de 245,3 mg de fosaprepitant dimeglumina (equivalente a 150 mg de fosaprepitant) a aprepitant, se liberaron 23,9 mg de ácido fosfórico y 95,3 mg de meglumina.

Eliminación

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

La farmacocinética de fosaprepitant no se ha evaluado en poblaciones especiales. No se esperan diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de aprepitant debidas a la edad o al género.

Pacientes con insuficiencia hepática: Fosaprepitant se metaboliza en varios tejidos extrahepáticos; por lo tanto, no se espera que la insuficiencia hepática altere la conversión de fosaprepitant a aprepitant. La insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no afecta a la farmacocinética de aprepitant en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. De los datos disponibles no pueden extraerse conclusiones relativas a la influencia de la insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) sobre la farmacocinética de aprepitant. No existen datos clínicos ni farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Pacientes con insuficiencia renal: Se administró una dosis única de 240 mg de aprepitant oral a pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min) y a pacientes con nefropatía terminal que requería hemodiálisis.

En los pacientes con insuficiencia renal grave, el AUC_{0-∞} de aprepitant total (no unido y unido a proteínas) disminuyó en un 21 % y la C_{max} disminuyó en un 32 %, respecto de los sujetos sanos. En los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis, el AUC_{0-∞} de aprepitant total disminuyó en un 42 % y la C_{max} disminuyó en un 32 %. Debido a los modestos descensos en la unión a proteínas de aprepitant en los pacientes con enfermedad renal, el AUC de aprepitant no unido farmacológicamente activo no se vio significativamente afectado en los pacientes con insuficiencia renal en comparación con los sujetos sanos. La hemodiálisis realizada 4 ó 48 horas después de la administración no tuvo efectos significativos sobre la farmacocinética de aprepitant; en el dializado se recuperó menos de 0,2 % de la dosis.

En pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis no es necesario ajustar la dosis.

Relación entre concentración y efecto

Fosaprepitant es un profármaco de aprepitant. Usando un trazador altamente específico del receptor NK₁, los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en varones jóvenes sanos han demostrado que después de la administración de aprepitant oral, aprepitant penetra en el cerebro y ocupa los receptores NK₁ de forma dependiente de la dosis y de la concentración plasmática. Se predice que las concentraciones plasmáticas de aprepitant alcanzadas con el régimen de 3 días de aprepitant oral proporcionarán una ocupación superior al 95 % de los receptores NK₁ cerebrales. No se

ha evaluado la relación entre las concentraciones y el efecto después de la administración de fosaprepitant.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos obtenidos con la administración intravenosa de fosaprepitant y la administración oral de aprepitant no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad (incluyendo pruebas *in vitro*), y toxicidad para la reproducción. En animales de laboratorio, fosaprepitant en formulaciones no comerciales provocó toxicidad vascular y hemólisis a concentraciones por debajo de 1 mg/ml y más altas, en función de la formulación. También se encontró evidencia de hemólisis en células sanguíneas lavadas humanas con formulaciones no comerciales a concentraciones de fosaprepitan de 2,3 mg/ml y más altas, aunque los ensayos en sangre humana fueron negativos. No se observó hemólisis en sangre humana y eritrocitos humanos lavados con la formulación comercial de hasta una concentración de fosaprepitant de 1 mg/ml.

El potencial carcinogénico en roedores se investigó solamente con la administración oral de aprepitant. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el valor de los estudios de toxicidad llevados a cabo en roedores, conejos y monos, incluyendo los estudios de toxicidad para la reproducción, es limitado dado que las exposiciones sistémicas a fosaprepitant y aprepitant fueron sólo similares o incluso inferiores a la exposición terapéutica en humanos. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de farmacología de seguridad realizados en perros, los valores de la C_{max} de fosaprepitant y el AUC de aprepitant fueron hasta 3 veces y 40 veces mayores que los valores clínicos, respectivamente.

En conejos, IVEMEND causó inflamación aguda local transitoria inicial después de la administración paravenosa, subcutánea e intramuscular. Al final del periodo de seguimiento (día 8 después de la dosis), se observó inflamación subaguda local leve después de la administración paravenosa e intramuscular y, además, degeneración muscular focal/necrosis moderadas con regeneración muscular, después de la administración intramuscular.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Edetato disódico (E386)
Polisorbato 80 (E433)
Lactosa anhidra
Hidróxido de sodio (E524) (para ajustar el pH) y/o
Ácido clorhídrico diluido (E507) (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

IVEMEND es incompatible con cualquier solución que contenga cationes divalentes (por ej., Ca^{2+} , Mg^{2+}), incluyendo las soluciones de Hartman y de Ringer lactato. Este medicamento no se debe mezclar con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años.

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

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son

responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser mayores de 24 horas a temperatura de 2 a 8°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera entre 2°C y 8°C.

Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido y diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio claro Tipo I de 10 ml con un tapón de caucho de clorobutilo o bromobutilo y un sello de aluminio con una tapa con lengüeta de plástico gris.

Cada vial contiene 150 mg de fosaprepitant. Tamaños de envases: 1 o 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

IVEMEND se debe reconstituir y después diluir antes de la administración.

Téngase en cuenta que la preparación (volumen para dilución), ritmo de infusión y dosis de tratamiento concomitante son diferentes para IVEMEND 150 mg e IVEMEND 115 mg. Ver también la sección 4.2 para la posología y forma de administración.

Preparación de IVEMEND 150 mg para administración intravenosa:

1. Inyectar 5 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) dentro del vial. Asegurar que la solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) se añade al vial a lo largo de la pared del mismo para evitar que se forme espuma. Mover el vial cuidadosamente. Evitar agitar y sacudir la solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) dentro del vial.
2. Preparar una bolsa de perfusión que contenga **145 ml** de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) (por ejemplo, quitando 105 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) de una bolsa de perfusión de 250 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).
3. Retirar el volumen completo del vial y transferirlo dentro de la bolsa de perfusión que contiene 145 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para **obtener un volumen total de 150 ml**. Invertir delicadamente la bolsa 2-3 veces.

El medicamento no se debe reconstituir o mezclar con soluciones para las que no se ha establecido la compatibilidad física y química (ver sección 6.2).

El aspecto de la solución reconstituida es el mismo que el aspecto del diluyente empleado.

Se debe realizar una inspección visual del medicamento reconstituido y diluido antes de administrarse, para ver si hay presencia de partículas o decoloración.

No hay requisitos específicos de eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN 11 9BU
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/437/003
EU/1/07/437/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

11 de enero de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio/2011

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.