

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IVEMEND 150 mg polvere per soluzione per infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene fosaprepitant dimeglumina equivalente a 150 mg di fosaprepitant, che corrisponde a 130,5 mg di aprepitant. Dopo ricostituzione e diluizione 1 mL di soluzione contiene 1 mg di fosaprepitant (1 mg/mL) (vedere paragrafo 6.6).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere amorfa, di colore bianco-biancastro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della nausea e del vomito associati alla chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena negli adulti e nei pazienti pediatrici da 6 mesi di vita in poi.

IVEMEND 150 mg viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione (vedere paragrafo 4.2).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### Adulti

La dose raccomandata è 150 mg somministrati in una infusione della durata di **20-30 minuti** al Giorno 1, che deve essere iniziata approssimativamente 30 minuti prima della chemioterapia (vedere paragrafo 6.6). IVEMEND deve essere somministrato in aggiunta ad un corticosteroide e ad un antagonista 5-HT<sub>3</sub>, come specificato nella tabella sottostante.

I seguenti schemi posologici vengono raccomandati per la prevenzione di nausea e vomito associati alla chemioterapia oncologica emetogena:

**Tabella 1: Dosaggio raccomandato per la prevenzione di nausea e vomito associati a regime chemioterapico altamente emetogeno negli adulti**

|                               | <b>Giorno 1</b>   | <b>Giorno 2</b>    | <b>Giorno 3</b>                               | <b>Giorno 4</b>                               |
|-------------------------------|---|--------------------|---|---|
| IVEMEND                       | 150 mg endovena   | no                 | no  | no  |
| Desametasone                  | 12 mg per via orale   | 8 mg per via orale | <b>8 mg per via orale due volte al giorno</b> | <b>8 mg per via orale due volte al giorno</b> |
| 5-HT <sub>3</sub> antagonisti | Dose standard dei 5-HT <sub>3</sub> antagonisti. Vedere le informazioni sul prodotto per il 5-HT <sub>3</sub> antagonista selezionato per informazioni sulla dose appropriata | no                 | no  | no  |

Il **desametasone** deve essere somministrato 30 minuti prima del trattamento chemioterapico al Giorno 1 ed al mattino nei giorni dal 2 al 4. Il desametasone deve essere somministrato la sera nei Giorni 3 e 4. La dose del desametasone tiene conto delle interazioni farmacologiche.

**Tabella 2: Dosaggio raccomandato per la prevenzione di nausea e vomito associati a regime chemioterapico moderatamente emetogeno negli adulti**

|                               | <b>Giorno 1</b>   |
|-------------------------------|---|
| IVEMEND                       | 150 mg endovena   |
| Desametasone                  | 12 mg per via orale   |
| 5-HT <sub>3</sub> antagonisti | Dose standard dei 5-HT <sub>3</sub> antagonisti. Vedere le informazioni sul prodotto per il 5-HT <sub>3</sub> antagonista selezionato per informazioni sulla dose appropriata |

Il **desametasone** deve essere somministrato 30 minuti prima del trattamento chemioterapico al Giorno 1. La dose del desametasone tiene conto delle interazioni farmacologiche.

#### Popolazione pediatrica

*Pazienti pediatrici da 6 mesi di vita in poi, e non meno di 6 kg di peso*

Il regime posologico raccomandato di IVEMEND, da somministrare con un antagonista 5-HT<sub>3</sub>, con o senza un corticosteroide, per la prevenzione di nausea e vomito associati alla somministrazione di regimi chemioterapici giornalieri o di più giorni di chemioterapia altamente emetogena (HEC, *Highly Emetogenic Chemotherapy*) o di chemioterapia moderatamente emetogena (MEC, *Moderately Emetogenic Chemotherapy*), è mostrato nella Tabella 3. I regimi chemioterapici giornalieri includono quei regimi nei quali HEC o MEC viene somministrata in un singolo giorno. I regimi chemioterapici di più giorni includono i regimi chemioterapici nei quali HEC o MEC viene somministrata per 2 o più giorni.

Un regime posologico alternativo che può essere usato con regimi chemioterapici giornalieri è mostrato nella Tabella 4.

*Dosaggio per regimi chemioterapici giornalieri o di più giorni*

Per pazienti pediatriche che ricevono regimi giornalieri o di più giorni di HEC o MEC, somministrare IVEMEND per infusione endovenosa attraverso un catetere venoso centrale ai giorni 1, 2 e 3. EMEND capsule o EMEND per sospensione orale può essere usato ai giorni 2 e 3 al posto di IVEMEND, come mostrato nella Tabella 3. Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di EMEND capsule o EMEND per sospensione orale per le istruzioni sul dosaggio appropriato.

**Tabella 3: Dosaggio raccomandato per la prevenzione di nausea e vomito associati a regimi giornalieri o di più giorni di HEC o MEC nei pazienti pediatriche**

|                               | <b>Popolazione</b>   | <b>Giorno 1</b>   | <b>Giorno 2</b>  | <b>Giorno 3</b>  |
|-------------------------------|--|---|--|--|
| IVEMEND*                      | Pazienti pediatriche da 12 anni in poi   | 115 mg per via endovenosa   | 80 mg per via endovenosa<br>OPPURE<br>80 mg per via orale<br>(EMEND capsule)   | 80 mg per via endovenosa<br>OPPURE<br>80 mg per via orale<br>(EMEND capsule)   |
|                               | Pazienti pediatriche di età compresa tra 6 mesi e 12 anni e non meno di 6 kg di peso | 3 mg/kg per via endovenosa<br><br>Dose massima 115 mg   | 2 mg/kg per via endovenosa<br>OPPURE<br>2 mg/kg per via orale<br>(EMEND sospensione orale)<br><br>Dose massima 80 mg | 2 mg/kg per via endovenosa<br>OPPURE<br>2 mg/kg per via orale<br>(EMEND sospensione orale)<br><br>Dose massima 80 mg |
| Desametasone**                | Tutti i pazienti pediatriche   | Se viene somministrato in concomitanza un corticosteroide, come desametasone, somministrare il 50% della dose raccomandata di corticosteroide nei giorni da 1 a 4 |  |  |
| 5-HT <sub>3</sub> antagonista | Tutti i pazienti pediatriche   | Per il dosaggio raccomandato, vedere le informazioni del 5-HT <sub>3</sub> antagonista selezionato  |  |  |

\* Per pazienti pediatriche dai 12 anni in poi, somministrare IVEMEND per via endovenosa per 30 minuti, completando l'infusione approssimativamente 30 minuti prima della chemioterapia. Per pazienti pediatriche con meno di 12 anni, somministrare IVEMEND per via endovenosa per 60 minuti, completando l'infusione approssimativamente 30 minuti prima della chemioterapia.

\*\* Il **desametasone** deve essere somministrato 30 minuti prima del trattamento chemioterapico al Giorno 1.

*Dosaggio alternativo per regimi chemioterapici giornalieri*

Per pazienti pediatriche che ricevono HEC o MEC giornalieri, IVEMEND può essere somministrato per infusione endovenosa attraverso un catetere venoso centrale al Giorno 1.

**Tabella 4: Dosaggio alternativo per la prevenzione di nausea e vomito associati a regimi giornalieri di HEC o MEC nei pazienti pediatrici**

|                               | <b>Popolazione</b>   | <b>Giorno 1</b>  |
|-------------------------------|--|--|
| IVEMEND*                      | Pazienti pediatrici da 12 anni in poi  | 150 mg<br>per via endovenosa   |
|                               | Pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni  | 4 mg/kg<br>per via endovenosa<br><br>Dose massima 150 mg   |
|                               | Pazienti pediatrici di età compresa tra 6 mesi e meno di 2 anni e non meno di 6 kg di peso | 5 mg/kg<br>per via endovenosa<br><br>Dose massima 150 mg   |
| Desametasone**                | Tutti i pazienti pediatrici  | Se viene somministrato in concomitanza un corticosteroide, come desametasone, somministrare il 50% della dose raccomandata di corticosteroide nei giorni 1 e 2 |
| 5-HT <sub>3</sub> antagonista | Tutti i pazienti pediatrici  | Per il dosaggio raccomandato, vedere le informazioni del 5-HT <sub>3</sub> antagonista selezionato   |

\* Per pazienti pediatrici dai 12 anni in poi, somministrare IVEMEND per via endovenosa per 30 minuti, completando l'infusione approssimativamente 30 minuti prima della chemioterapia. Per pazienti pediatrici con meno di 12 anni, somministrare IVEMEND per via endovenosa per 60 minuti, completando l'infusione approssimativamente 30 minuti prima della chemioterapia.

\*\* Il **desametasone** deve essere somministrato 30 minuti prima del trattamento chemioterapico al Giorno 1.

La sicurezza e l'efficacia di IVEMEND nei lattanti sotto i 6 mesi di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Generale

I dati di efficacia sull'associazione con altri corticosteroidi ed antagonisti della 5-HT<sub>3</sub> sono limitati. Per ulteriori informazioni sulla somministrazione concomitante con i corticosteroidi, vedere paragrafo 4.5.

Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali 5-HT<sub>3</sub> antagonisti co-somministrati.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani (≥ 65 anni)*

Non è richiesto aggiustamento della dose per gli anziani (vedere paragrafo 5.2).

##### *Sesso*

Non è richiesto aggiustamento della dose in relazione al sesso (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione della funzione renale*

Non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione della funzione renale o per i pazienti con patologia renale allo stadio terminale sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione della funzione epatica*

Non è necessario aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione della funzione epatica lieve. Vi sono dati limitati nei pazienti con compromissione della funzione epatica moderata e non vi

è nessun dato nei pazienti con compromissione della funzione epatica grave. IVEMEND deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

IVEMEND 150 mg deve essere somministrato per via endovenosa e non deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. La somministrazione endovenosa negli adulti deve essere effettuata nell'arco di 20-30 minuti utilizzando preferibilmente una infusione endovenosa in corso. La somministrazione endovenosa nei pazienti pediatrici da 6 mesi di età in poi è raccomandata attraverso un catetere venoso centrale e deve essere somministrata per 30 minuti in pazienti da 12 anni di età in poi, e per 60 minuti in pazienti con meno di 12 anni di età (vedere paragrafo 6.6). Non somministrare IVEMEND in bolo o in soluzione non diluita.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, o al polisorbato 80 o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante con pimozide, terfenadina, astemizolo o cisapride (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Pazienti con compromissione della funzione epatica da moderata a grave

Vi sono dati limitati nei pazienti con compromissione della funzione epatica moderata e nessun dato nei pazienti con compromissione della funzione epatica grave. IVEMEND deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### Interazioni con l'isoenzima CYP3A4

IVEMEND deve essere usato con cautela nei pazienti che ricevono in concomitanza principi attivi che vengono metabolizzati principalmente attraverso l'isoenzima CYP3A4 e con un range terapeutico ristretto, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, alcaloidi derivati dell'ergot, fentanil, e chinidina (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, la somministrazione concomitante di irinotecan deve essere valutata con particolare cautela, in quanto l'associazione potrebbe causare un aumento della tossicità.

#### Somministrazione concomitante con warfarin (un substrato del CYP2C9)

Nei pazienti in terapia cronica con warfarin, il rapporto internazionale normalizzato (International Normalized Ratio, INR) deve essere strettamente monitorato per 14 giorni dopo l'uso di fosaprepitant (vedere paragrafo 4.5).

#### Somministrazione concomitante con contraccettivi ormonali

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può risultare ridotta durante la somministrazione di fosaprepitant e nei 28 giorni successivi. Nel corso del trattamento con fosaprepitant e per 2 mesi dopo la somministrazione di fosaprepitant devono essere utilizzati metodi di contraccezione alternativi non ormonali sostitutivi (vedere paragrafo 4.5).

#### Reazioni di ipersensibilità

Durante o subito dopo l'infusione di fosaprepitant si sono avute reazioni di ipersensibilità immediata che comprendevano rossore, eritema, dispnea e anafilassi/shock anafilattico. Queste reazioni di ipersensibilità hanno generalmente risposto alla interruzione dell'infusione e alla somministrazione di un'appropriata terapia. Non è raccomandato iniziare nuovamente l'infusione in pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità.

### Reazioni nel sito di somministrazione e infusione

Sono state riportate reazioni nel sito di infusione (RSI) con l'utilizzo di IVEMEND (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte delle RSI severe, incluse tromboflebite e vasculite, sono state riportate con la somministrazione concomitante di chemioterapia vescicante (ad es., terapia a base di antracicline), in particolare quando associate allo stravaso. È stata inoltre riportata necrosi in alcuni pazienti trattati con concomitante chemioterapia vescicante. A dosi più elevate è stata osservata lieve trombosi del sito di iniezione senza concomitante chemioterapia vescicante.

IVEMEND non deve essere iniettato in bolo, ma deve essere sempre diluito e somministrato in infusione endovenosa lenta (vedere paragrafo 4.2). IVEMEND non deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea (vedere paragrafo 5.3). Se si verificano segni o sintomi di irritazione locale, l'iniezione o l'infusione deve essere interrotta e riavviata in un'altra vena.

### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Quando somministrato per via endovenosa fosaprepitant viene rapidamente convertito in aprepitant.

Fosaprepitant 150 mg, somministrato in dose singola, è un moderato inibitore del CYP3A4. Fosaprepitant non sembra interagire con la glicoproteina-P di trasporto, come dimostrato dalla mancanza di interazione tra aprepitant per via orale e digossina. Ci si aspetta che fosaprepitant possa causare una induzione del CYP2C9, del CYP3A4 e della glucuronidazione inferiore o non superiore rispetto a quella causata dalla somministrazione di aprepitant per via orale. Non ci sono dati riguardo agli effetti su CYP2C8 e CYP2C19.

È verosimile che si verifichino interazioni con altri medicinali in seguito alla somministrazione di fosaprepitant per via endovenosa con i principi attivi che interagiscono con aprepitant per via orale. È previsto che il potenziale d'interazione con i regimi di più giorni di fosaprepitant non sia maggiore di quello per i regimi orali di aprepitant. Pertanto, le raccomandazioni per l'uso di IVEMEND con altri medicinali nei pazienti pediatrici si basano sui dati provenienti dagli studi con fosaprepitant e aprepitant negli adulti. Quando si usano regimi combinati di IVEMEND e EMEND, fare riferimento al paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di EMEND capsule o EMEND per sospensione orale.

Le informazioni seguenti sono state ottenute dagli studi condotti con aprepitant per via orale e da quelli condotti con una dose singola di fosaprepitant per via endovenosa somministrato in concomitanza con desametasone, midazolam o diltiazem.

### Effetti di fosaprepitant sulla farmacocinetica di altri principi attivi

#### Inibizione del CYP3A4

Come inibitore moderato del CYP3A4, fosaprepitant 150 mg in dose singola può transitoriamente aumentare le concentrazioni plasmatiche dei principi attivi metabolizzati dal CYP3A4 somministrati in concomitanza. L'esposizione totale dei substrati del CYP3A4 può aumentare fino a 2 volte nei Giorni 1 e 2 dopo somministrazione concomitante con una dose singola di fosaprepitant 150 mg. Fosaprepitant non deve essere utilizzato in concomitanza a pimozide, terfenadina, astemizolo, o cisapride. L'inibizione del CYP3A4 da parte di fosaprepitant potrebbe determinare concentrazioni plasmatiche elevate di questi principi attivi, causando potenziali reazioni gravi o pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.3). Si consiglia cautela nel corso della somministrazione di fosaprepitant in concomitanza a principi attivi metabolizzati principalmente dal CYP3A4 e con un range terapeutico ristretto, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil e chinidina (vedere paragrafo 4.4).

### *Corticosteroidi*

Desametasone: la dose orale di desametasone deve essere ridotta di circa il 50 % in caso di somministrazione concomitante con fosaprepitant (vedere paragrafo 4.2). Fosaprepitant 150 mg somministrato in dose endovenosa singola al Giorno 1 ha aumentato la  $AUC_{0-24hr}$  del desametasone, un substrato del CYP3A4, del 100 % al Giorno 1, dell'86 % al Giorno 2 e del 18 % al Giorno 3 quando il desametasone veniva somministrato in concomitanza in dose singola orale da 8 mg nei Giorni 1, 2, e 3.

### *Medicinali chemioterapici*

Non sono stati effettuati studi di interazione con fosaprepitant 150 mg e medicinali chemioterapici; tuttavia, in base agli studi con aprepitant somministrato per via orale e docetaxel e vinorelbina, non ci si aspetta che IVEMEND 150 mg abbia una interazione clinicamente rilevante con docetaxel e vinorelbina somministrati per via endovenosa. Una interazione con i medicinali chemioterapici somministrati per via orale metabolizzati principalmente o in parte dal CYP3A4 (ad es., etoposide, vinorelbina) non può essere esclusa. Si consiglia cautela e può essere appropriato un ulteriore monitoraggio nei pazienti ai quali vengono somministrati medicinali metabolizzati principalmente o in parte dal CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4). Eventi post-marketing di neurotossicità, una reazione avversa potenziale dell'ifosfamide, sono stati riportati dopo la somministrazione concomitante di aprepitant e ifosfamide.

### *Immunosoppressori*

Dopo una dose singola da 150 mg di fosaprepitant, ci si aspetta un transitorio moderato aumento per due giorni possibilmente seguito da una lieve diminuzione dell'esposizione di immunosoppressori metabolizzati dal CYP3A4 (ad es., ciclosporina, tacrolimus, everolimus e sirolimus). In considerazione della breve durata dell'aumentata esposizione, non è raccomandata una riduzione della dose dell'immunosoppressore basata sul "Therapeutic Dose Monitoring" nello stesso giorno e nel giorno successivo alla somministrazione di IVEMEND.

### *Midazolam*

Fosaprepitant 150 mg somministrato in dose endovenosa singola al Giorno 1 ha aumentato la  $AUC_{0-\infty}$  di midazolam del 77 % al Giorno 1 e non ha avuto alcun effetto al Giorno 4 quando midazolam veniva somministrato in concomitanza in dose singola orale di 2 mg nei Giorni 1 e 4. Fosaprepitant 150 mg è un moderato inibitore del CYP3A4 in dose singola al Giorno 1 senza che si sia osservata al Giorno 4 alcuna evidenza di inibizione o induzione.

Gli effetti potenziali dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam o di altre benzodiazepine metabolizzate attraverso il CYP3A4 (alprazolam, triazolam) devono essere presi in considerazione in caso di somministrazione concomitante di questi medicinali con IVEMEND.

### *Diltiazem*

Non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica con fosaprepitant 150 mg e diltiazem; tuttavia, quando si usa IVEMEND 150 mg con diltiazem deve essere tenuto in considerazione il seguente studio con 100 mg di fosaprepitant. Nei pazienti con ipertensione da lieve a moderata, l'infusione di 100 mg di fosaprepitant nell'arco di 15 minuti insieme alla somministrazione di diltiazem 120 mg 3 volte al giorno ha determinato un aumento dell' $AUC$  di diltiazem di 1,4 volte ed una lieve ma clinicamente significativa riduzione della pressione arteriosa, ma non ha comportato una variazione clinicamente significativa della frequenza cardiaca o dell'intervallo PR.

### Induzione

Fosaprepitant 150 mg in dose singola non ha provocato induzione del CYP3A4 nei Giorni 1 e 4 nello studio di interazione con midazolam. Ci si aspetta che IVEMEND possa causare una induzione del CYP2C9, del CYP3A4, e della glucuronidazione minore o non superiore rispetto a quella causata dalla somministrazione di un trattamento orale di 3 giorni con aprepitant, per il quale è stata osservata una induzione transitoria che raggiunge il suo massimo effetto 6-8 giorni dopo la somministrazione della prima dose di aprepitant. Il trattamento orale di 3 giorni con aprepitant ha dato luogo ad una

riduzione di circa il 30-35 % dell'AUC dei substrati del CYP2C9 e fino al 64 % di diminuzione delle concentrazioni di valle dell'etinilestradiolo.

Mancano dati riguardanti gli effetti sul CYP2C8 ed il CYP2C19. Si consiglia cautela in caso di somministrazione con IVEMEND di warfarin, acenocumarolo, tolbutamide, fenitoina o altri principi attivi noti per essere metabolizzati dal CYP2C9.

#### *Warfarin*

Nei pazienti in terapia cronica con warfarin, il tempo di protrombina (INR) deve essere strettamente monitorato durante il trattamento e per i 14 giorni successivi all'uso di IVEMEND per la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Contraccettivi ormonali*

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può essere ridotta nel corso della somministrazione di fosaprepitant e nei 28 giorni successivi. Nel corso del trattamento con fosaprepitant e per 2 mesi dopo l'uso di fosaprepitant, devono essere utilizzati metodi di contraccezione alternativi non ormonali sostitutivi.

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

Non sono stati effettuati studi di interazione con fosaprepitant 150 mg e antagonisti 5-HT<sub>3</sub>; tuttavia in studi clinici di interazione, aprepitant per via orale non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di ondansetron, granisetron, o idrodolasetron (il metabolita attivo di dolasetron). Pertanto non c'è alcuna evidenza di interazione con l'uso di IVEMEND 150 mg e antagonisti 5-HT<sub>3</sub>.

#### Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di aprepitant derivante dalla somministrazione di fosaprepitant 150 mg

La somministrazione concomitante di fosaprepitant con principi attivi che inibiscono l'attività del CYP3A4 (ad es., ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone, e inibitori della proteasi) deve essere affrontata con cautela, poiché ci si aspetta che l'associazione dia luogo ad un aumento di diverse volte delle concentrazioni plasmatiche di aprepitant (vedere paragrafo 4.4). Il ketoconazolo ha aumentato l'emivita terminale di aprepitant per via orale di circa 3 volte.

La somministrazione concomitante di fosaprepitant con principi attivi forti induttori dell'attività del CYP3A4 (ad es., rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital) deve essere evitata poiché l'associazione dà luogo a riduzioni delle concentrazioni plasmatiche di aprepitant ed una possibile conseguente riduzione di efficacia. La somministrazione concomitante di fosaprepitant con preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non è raccomandata. La rifampicina ha diminuito l'emivita terminale media di aprepitant per via orale del 68 %.

#### *Diltiazem*

Non sono stati effettuati studi di interazione con fosaprepitant 150 mg e diltiazem; tuttavia, quando si usa IVEMEND 150 mg con diltiazem deve essere tenuto in considerazione il seguente studio con 100 mg di fosaprepitant. L'infusione di 100 mg di fosaprepitant nell'arco di 15 minuti insieme alla somministrazione di diltiazem 120 mg 3 volte al giorno ha determinato un aumento dell'AUC di aprepitant di 1,5 volte. Questo effetto non è stato considerato clinicamente importante.

#### *Popolazione pediatrica*

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Contraccezione in maschi e femmine

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può risultare ridotta durante e per 28 giorni dopo la somministrazione di fosaprepitant. Nel corso del trattamento con fosaprepitant e per 2 mesi dopo la

somministrazione dell'ultima dose di fosaprepitant devono essere utilizzati metodi di contraccezione alternativi non ormonali sostitutivi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Gravidanza

Per fosaprepitant e aprepitant non sono disponibili dati clinici sulla esposizione durante la gravidanza. Il potenziale per la tossicità riproduttiva di fosaprepitant e aprepitant non è stato completamente caratterizzato, in quanto negli studi sugli animali non potevano essere raggiunti livelli di esposizione superiori a quelli terapeutici nell'uomo. Questi studi non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Gli effetti potenziali sulla riproduzione delle alterazioni nella regolazione delle neurochinine non sono noti. IVEMEND non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che non sia strettamente necessario.

#### Allattamento

Aprepitant viene escreto nel latte dei ratti durante l'allattamento sia dopo somministrazione endovenosa di fosaprepitant che dopo somministrazione orale di aprepitant. Non è noto se aprepitant viene escreto nel latte umano. Pertanto, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la terapia con IVEMEND.

#### Fertilità

Il potenziale per gli effetti di fosaprepitant e di aprepitant sulla fertilità non è stato completamente caratterizzato in quanto negli studi sugli animali non potevano essere raggiunti livelli di esposizione superiori a quelli terapeutici nell'uomo. Questi studi sulla fertilità non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a performance di accoppiamento, fertilità, sviluppo embrionale/fetale, o conta e motilità degli spermatozoi (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

IVEMEND può avere una influenza minore sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Capogiro e affaticamento possono insorgere dopo la somministrazione di IVEMEND (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici, sono state somministrate varie formulazioni di fosaprepitant a un totale di 2.687 adulti, compresi 371 soggetti sani e 2.084 pazienti, e 199 bambini e adolescenti con nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV). Poiché fosaprepitant viene convertito in aprepitant, si prevede che con fosaprepitant si verifichino le reazioni avverse associate all'uso di aprepitant. Il profilo di sicurezza di aprepitant è stato valutato in circa 6.500 adulti e 184 bambini e adolescenti.

#### Aprepitant per via orale

Le reazioni avverse più comuni riportate con un'incidenza maggiore negli adulti trattati con aprepitant rispetto a quelli trattati con la terapia standard in corso di HEC sono state: singhiozzo (4,6 % versus 2,9 %), aumento della alanina aminotransferasi (ALT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), stipsi (2,4 % versus 2,0 %), cefalea (2,0 % versus 1,8 %) e diminuzione dell'appetito (2,0 % versus 0,5 %). La reazione avversa più comune riportata con incidenza superiore in pazienti trattati con aprepitant rispetto a quelli trattati con la terapia standard in corso di MEC è stata l'affaticamento (1,4 % versus 0,9 %).

Le reazioni avverse più comuni riportate con un'incidenza maggiore nei pazienti pediatrici trattati con aprepitant rispetto a quelli in regimi di controllo durante trattamento con chemioterapia oncologica emetogena, sono state singhiozzo (3,3 % versus 0,0 %) e rossore (1,1 % versus 0,0 %)

### Elenco delle reazioni avverse - aprepitant

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in un'analisi globale proveniente dagli studi con HEC e con MEC con incidenza superiore con aprepitant per via orale rispetto a quella riportata con terapia standard negli adulti o nei pazienti pediatrici, o nell'uso post-marketing.

Le frequenze mostrate nella tabella si basano su studi negli adulti; le frequenze osservate negli studi pediatrici erano simili o inferiori, a meno che non mostrate nella tabella. Alcune reazioni avverse al farmaco meno comuni nella popolazione adulta non sono state osservate negli studi pediatrici.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 5: Elenco delle reazioni avverse - aprepitant**

| <b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>       | <b>Reazione avversa</b>  | <b>Frequenza</b> |
|---|--|------------------|
| Infezioni ed infestazioni                         | candidiasi, infezioni da stafilococco  | raro             |
| Patologie del sistema emolinfopoietico            | neutropenia febbrile, anemia   | non comune       |
| Disturbi del sistema immunitario                  | reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche   | non nota         |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione       | diminuzione dell'appetito  | comune           |
|   | polidipsia   | raro             |
| Disturbi psichiatrici                             | ansia  | non comune       |
|   | disorientamento, umore euforico  | raro             |
| Patologie del sistema nervoso                     | cefalea  | comune           |
|   | capogiro, sonnolenza   | non comune       |
|   | disturbi cognitivi, letargia, disgeusia  | raro             |
| Patologie dell'occhio                             | congiuntivite  | raro             |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto           | tinnito  | raro             |
| Patologie cardiache                               | palpitazioni   | non comune       |
|   | bradicardia, disordine cardiovascolare   | raro             |
| Patologie vascolari                               | vampata di calore/rossore  | non comune       |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | singhiozzo   | comune           |
|   | dolore orofaringeo, starnuto, tosse, perdita retronasale, irritazione alla gola  | raro             |
| Patologie gastrointestinali                       | stipsi, dispepsia  | comune           |
|   | eruttazione, nausea*, vomito*, malattia da reflusso gastroesofageo, dolore addominale, secchezza delle fauci, flatulenza | non comune       |
|   | perforazione dell'ulcera duodenale, stomatite, distensione addominale, feci dure, colite neutropenica                    | raro             |

| <b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>                              | <b>Reazione avversa</b>   | <b>Frequenza</b> |
|--|---|------------------|
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | eruzione cutanea, acne  | non comune       |
|  | reazione di fotosensibilità, iperidrosi, seborrea, lesione cutanea, rash pruriginoso, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica                            | raro             |
|  | prurito, orticaria  | non nota         |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo        | debolezza muscolare, spasmi muscolari   | raro             |
| Patologie renali e urinarie  | disuria   | non comune       |
|  | pollachiuria  | raro             |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | affaticamento   | comune           |
|  | astenia, malessere  | non comune       |
|  | edema, dolore toracico, disturbo della deambulazione  | raro             |
| Esami diagnostici  | aumento della ALT   | comune           |
|  | aumento della AST, aumento della fosfatasi alcalina ematica   | non comune       |
|  | presenza di emazie nelle urine, diminuzione del sodio ematico, calo ponderale, diminuzione del numero dei neutrofilo, presenza di glucosio nelle urine, diuresi aumentata | raro             |

\*Nausea e vomito erano parametri di efficacia nei primi 5 giorni successivi al trattamento chemioterapico e sono stati riportati come eventi avversi solo successivamente.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Il profilo delle reazioni avverse nell'estensione a ciclo multiplo di studi con HEC e MEC negli adulti fino a 6 cicli addizionali di chemioterapia è stato generalmente simile a quello osservato nel ciclo 1.

In un ulteriore studio clinico con controllo attivo effettuato in 1.169 pazienti adulti che ricevevano aprepitant e HEC, il profilo delle reazioni avverse è stato generalmente simile a quello visto in altri studi sulla HEC effettuati con aprepitant.

Ulteriori reazioni avverse sono state osservate nei pazienti adulti trattati con aprepitant per la nausea ed il vomito postoperatori (PONV) ad un'incidenza superiore a quella riportata con ondansetron: dolore addominale superiore, anormalità del reperto auscultatorio dell'addome, stipsi\*, disartria, dispnea, ipoestesia, insonnia, miosi, nausea, disturbi del sensorio, fastidio gastrico, subocclusione\*, riduzione dell'acutezza visiva, sibilo respiratorio.

\*Riportate in pazienti che assumevano una dose più alta di aprepitant.

### Fosaprepitant

In uno studio clinico con controllo attivo effettuato in pazienti adulti che ricevevano HEC, il profilo di sicurezza è stato valutato in 1.143 pazienti che ricevevano il regime di 1 giorno di fosaprepitant 150 mg in confronto con 1.169 pazienti che ricevevano il regime di 3 giorni di aprepitant. Inoltre, in uno studio clinico controllato con placebo effettuato in pazienti adulti che ricevevano MEC, il profilo di sicurezza è stato valutato in 504 pazienti che ricevevano una dose singola di IVEMEND 150 mg in confronto a 497 pazienti che ricevevano il regime di controllo.

In un'analisi globale di 3 studi clinici con controllo attivo effettuati in pazienti pediatrici (di età compresa tra 6 mesi e 17 anni) che ricevevano HEC o MEC e una dose singola di IVEMEND pari o superiore al regime posologico raccomandato di 1 giorno, il profilo di sicurezza è stato valutato in 139 pazienti che ricevevano il regime di 1 giorno di IVEMEND. Nelle stesse analisi, il profilo di sicurezza è stato valutato in 199 pazienti che ricevevano HEC o MEC e una dose singola di IVEMEND pari o superiore al regime raccomandato di 3 giorni di IVEMEND. Sono stati inclusi anche i dati sulla sicurezza a seguito della somministrazione del regime di 3 giorni e.v./orale/orale.

Non sono disponibili dati a seguito della somministrazione del regime di 3 giorni e.v. di fosaprepitant nei pazienti pediatrici. Ci si aspetta che il profilo di sicurezza del regime di 3 giorni e.v. di fosaprepitant nei pazienti pediatrici sia simile al regime di 1 giorno di fosaprepitant, poiché i bassi livelli giornalieri non aumentano significativamente l'esposizione nei giorni successivi.

Il profilo di sicurezza di fosaprepitant negli adulti e nei pazienti pediatrici è stato generalmente simile a quello osservato con aprepitant

### Elenco delle reazioni avverse - fosaprepitant

Di seguito sono riportate le reazioni avverse segnalate in pazienti adulti in terapia con fosaprepitant negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing che non sono state segnalate con aprepitant come sopra descritto. Le frequenze nella tabella si basano su studi negli adulti; le frequenze osservate negli studi pediatrici erano simili o inferiori. Alcune reazioni avverse che sono state comunemente osservate nella popolazione adulta non sono state osservate negli studi pediatrici. Sono state riportate reazioni nel sito di infusione (RSI) con l'utilizzo di IVEMEND (vedere paragrafo 4.4).

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 6: Elenco delle reazioni avverse - fosaprepitant**

| <b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>                              | <b>Reazione avversa</b>   | <b>Frequenza</b> |
|--|---|------------------|
| Patologie vascolari  | vampate, tromboflebite (prevalentemente tromboflebite nella sede di infusione)                                      | non comune       |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                          | eritema   | non comune       |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | eritema nella sede di infusione, dolore nella sede di infusione, prurito nella sede di infusione                    | non comune       |
|  | indurimento nella sede di infusione   | raro             |
|  | reazioni di ipersensibilità immediata comprese vampate, eritema, dispnea, reazioni anafilattiche/shock anafilattico | non nota         |

|                   |                                   |            |
|-------------------|-----------------------------------|------------|
| Esami diagnostici | aumento della pressione arteriosa | non comune |
|-------------------|-----------------------------------|------------|

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, il trattamento con fosaprepitant deve essere sospeso e devono essere adottate misure di supporto generale e monitoraggio. A causa degli effetti antiemetici di aprepitant, l'emesi indotta da un medicinale può non risultare efficace.

Aprepitant non può essere rimosso con l'emodialisi.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici ed antinausea, codice ATC: A04AD12.

Fosaprepitant è il profarmaco di aprepitant e quando somministrato per via endovenosa è rapidamente convertito in aprepitant (vedere paragrafo 5.2). Il contributo di fosaprepitant agli effetti antiemetici globali non è stato ben definito, ma non può essere escluso un contributo transitorio durante la fase iniziale. Aprepitant è un antagonista selettivo ad alta affinità per i recettori NK<sub>1</sub> (neurochinina 1) della sostanza P umana. L'effetto farmacologico di fosaprepitant viene attribuito ad aprepitant.

Regime di 1 Giorno di fosaprepitant negli adulti

#### Chemioterapia altamente emetogena (HEC)

In uno studio clinico randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, con controllo attivo, il trattamento con IVEMEND 150 mg (N=1.147) è stato confrontato con un trattamento di 3 giorni con aprepitant (N=1.175) in pazienti adulti trattati con una HEC che includeva cisplatino ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). Il trattamento con fosaprepitant era costituito da fosaprepitant 150 mg al Giorno 1 in combinazione con ondansetron 32 mg EV al Giorno 1 e desametasone 12 mg al Giorno 1, 8 mg al Giorno 2, e 8 mg due volte al giorno ai Giorni 3 e 4. Il trattamento con aprepitant era costituito da aprepitant 125 mg al Giorno 1 e 80 mg/die ai Giorni 2 e 3 in associazione con ondansetron 32 mg EV al Giorno 1 e desametasone 12 mg al Giorno 1 e 8 mg al giorno nei Giorni da 2 a 4. Per mantenere lo studio in cieco sono stati utilizzati fosaprepitant placebo, aprepitant placebo, e desametasone placebo (la sera ai Giorni 3 e 4) (vedere paragrafo 4.2). Sebbene negli studi clinici sia stata usata una dose endovenosa da 32 mg di ondansetron, questa non è più la dose raccomandata. Vedere le informazioni sul prodotto per il 5-HT<sub>3</sub> antagonista selezionato per informazioni sulla dose appropriata.

L'efficacia è stata basata sulla valutazione delle seguenti misure composite: risposta completa sia nella fase totale che in quella ritardata e assenza di vomito nella fase totale. IVEMEND 150 mg è risultato non-inferiore al trattamento di 3 giorni con aprepitant. Un riepilogo degli endpoint primari e secondari dello studio è mostrato nella Tabella 7.

**Tabella 7: Percentuale di pazienti adulti che ricevevano chemioterapia altamente emetogena che hanno risposto per gruppo di trattamento e per fase — Ciclo 1**

| ENDPOINT*                 | Fosaprepitant<br>(N=1.106)**<br>% | Aprepitant<br>(N=1.134)**<br>% | Differenza†<br>(95 % IC) |
|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| <b>Risposta Completa†</b> |                                   |                                |                          |
| Totale§                   | 71,9                              | 72,3                           | -0,4 (-4,1, 3,3)         |
| Fase ritardata§§          | 74,3                              | 74,2                           | 0,1 (-3,5, 3,7)          |
| Assenza di vomito         |                                   |                                |                          |
| Totale§                   | 72,9                              | 74,6                           | -1,7 (-5,3, 2,0)         |

\*L'endpoint primario è scritto in neretto.

\*\*N: Numero di pazienti adulti inclusi nell'analisi primaria della risposta completa.

†Differenza e intervallo di confidenza (IC) sono stati calcolati usando il metodo proposto da Miettinen e Nurminen e sono stati aggiustati per sesso.

‡Risposta Completa = assenza di vomito e nessun uso di terapia di salvataggio.

§Totale = da 0 a 120 ore dopo l'inizio della chemioterapia con cisplatino.

§§Fase ritardata = da 25 a 120 ore dopo l'inizio della chemioterapia con cisplatino.

#### Chemioterapia moderatamente emetogena (MEC)

In uno studio clinico randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato con placebo, IVEMEND 150 mg (N=502) in associazione con ondansetron e desametasone è stato confrontato con ondansetron e desametasone (regime di controllo) (N=498) in pazienti adulti che ricevevano un regime chemioterapico moderatamente emetogeno. Il regime di trattamento con fosaprepitant era costituito da fosaprepitant 150 mg al Giorno 1 in associazione con ondansetron 8 mg per via orale per 2 dosi e desametasone 12 mg per via orale. Nei giorni 2 e 3, i pazienti nel gruppo fosaprepitant ricevevano placebo per ondansetron ogni 12 ore. Il regime di controllo era costituito da fosaprepitant placebo 150 mg EV al Giorno 1 in associazione con ondansetron 8 mg per via orale per 2 dosi e desametasone 20 mg per via orale. Nei giorni 2 e 3, i pazienti nel gruppo di controllo ricevevano 8 mg di ondansetron per via orale ogni 12 ore. Fosaprepitant placebo e desametasone placebo (al Giorno 1) sono stati usati per mantenere lo studio in cieco.

L'efficacia di fosaprepitant è stata valutata in base agli endpoint primari e secondari elencati nella Tabella 8 ed è stato dimostrato che il regime contenente fosaprepitant è superiore al regime di controllo per quanto riguarda la risposta completa nella fase ritardata e totale.

**Tabella 8: Percentuale di pazienti adulti che ricevevano chemioterapia moderatamente emetogena che hanno risposto per gruppo di trattamento e per fase**

| ENDPOINT*                 | Fosaprepitant<br>(N=502)**<br>% | Controllo<br>(N=498)**<br>% | Valore p |
|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|----------|
| <b>Risposta Completa†</b> |                                 |                             |          |
| Fase ritardata‡           | 78,9                            | 68,5                        | <0,001   |
| Risposta completa†        |                                 |                             |          |
| Totale§                   | 77,1                            | 66,9                        | <0,001   |

|                          |      |    |       |
|--------------------------|------|----|-------|
| Fase acuta <sup>§§</sup> | 93,2 | 91 | 0,184 |
|--------------------------|------|----|-------|

\*L'endpoint primario è scritto in neretto.

\*\*N: Numero di pazienti adulti inclusi nella popolazione intention to treat.

†Risposta Completa = assenza di vomito e nessun uso di terapia di salvataggio.

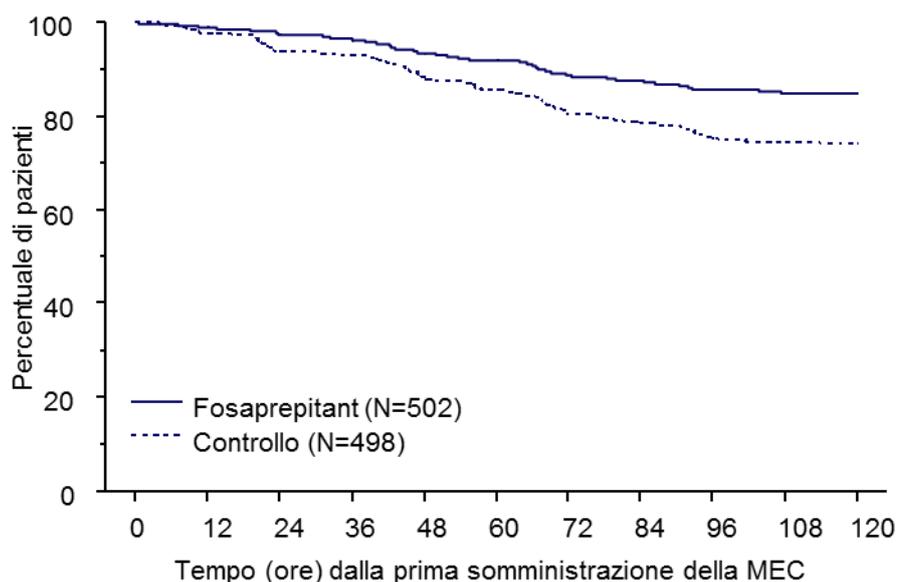
‡Fase ritardata = da 25 a 120 ore dopo l'inizio della chemioterapia.

§Totale = da 0 a 120 ore dopo l'inizio della chemioterapia.

§§Fase acuta = da 0 a 24 ore dopo l'inizio della chemioterapia.

Il tempo stimato per il primo episodio di emesi è illustrato dalla curva di Kaplan-Meier nella Figura 1.

**Figura 1: Percentuale di pazienti adulti in trattamento chemioterapico moderatamente emetogeno senza emesi nell'intervallo di tempo considerato**



### Popolazione pediatrica

In 3 studi clinici in aperto, con controllo attivo, pazienti pediatriche di età compresa tra 6 mesi e 17 anni hanno ricevuto chemioterapia altamente o moderatamente emetogena e una dose singola di fosaprepitant pari o superiore al regime posologico raccomandato di 1 giorno (139 pazienti) o di 3 giorni (199 pazienti), in combinazione con ondasetron, con o senza desametasone.

### Pazienti pediatriche che ricevono un regime di 1 Giorno di fosaprepitant

L'efficacia del regime di 1 giorno di fosaprepitant nei pazienti pediatriche è stato estrapolato da quello dimostrato negli adulti che ricevevano il regime di 1 giorno di fosaprepitant come descritto nel regime di 1 giorno di fosaprepitant nel sottoparagrafo "Adulti".

Ci si aspetta che l'efficacia di un regime di 1 giorno di fosaprepitant nei pazienti pediatriche sia simile a quella del regime di 1 giorno di fosaprepitant negli adulti.

### Pazienti pediatriche che ricevono un regime di 3 giorni di fosaprepitant

L'efficacia del regime di 3 giorni di fosaprepitant nei pazienti pediatriche si basava su quella dimostrata nei pazienti pediatriche che ricevevano il regime di 3 giorni di aprepitant orale.

Ci si aspetta che l'efficacia di un regime di 3 giorni di fosaprepitant nei pazienti pediatrici sia simile a quella del regime di 3 giorni di aprepitant orale. Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di EMEND capsule e EMEND polvere per sospensione orale per le informazioni cliniche complete riguardanti gli studi eseguiti con aprepitant orale.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Fosaprepitant, un profarmaco di aprepitant, quando somministrato per via endovenosa viene rapidamente convertito in aprepitant. Le concentrazioni plasmatiche di fosaprepitant sono al di sotto dei livelli rilevabili entro 30 minuti dal completamento dell'infusione.

### Aprepitant dopo somministrazione di fosaprepitant

In seguito ad una dose singola di fosaprepitant 150 mg somministrata in infusione endovenosa nell'arco di 20 minuti a volontari adulti sani, l' $AUC_{0-\infty}$  media di aprepitant è stata 35,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  e la concentrazione massima media di aprepitant è stata 4,01  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

### Distribuzione

Aprepitant è legato in larga misura con le proteine, con una media del 97 %. Il volume geometrico medio di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{d,ss}$ ) di aprepitant stimato da una dose singola di fosaprepitant 150 mg somministrata in infusione endovenosa è di circa 82 l nell'uomo.

### Biotrasformazione

Fosaprepitant veniva rapidamente convertito in aprepitant in incubazioni *in vitro* di preparazioni di tessuto epatico umano. Inoltre, fosaprepitant è stato rapidamente e quasi completamente convertito in aprepitant in preparazioni S9 di altri tessuti umani che includono rene, polmone ed ileo.

Apparentemente, quindi, la conversione di fosaprepitant ad aprepitant può verificarsi in diversi tessuti. Nell'uomo, fosaprepitant somministrato per via endovenosa è stato rapidamente convertito in aprepitant entro 30 minuti dalla fine dell'infusione.

Aprepitant viene ampiamente metabolizzato. In giovani adulti sani, è ascrivibile ad aprepitant circa il 19 % della radioattività presente nel plasma nel corso di 72 ore dopo una singola somministrazione endovenosa di una dose da 100 mg di [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, un profarmaco per aprepitant, indicando una sostanziale presenza di metaboliti nel plasma. Nel plasma umano sono stati identificati dodici metaboliti di aprepitant. Il metabolismo di aprepitant avviene in larga misura attraverso l'ossidazione a livello dell'anello morfolinico e delle sue catene laterali ed i metaboliti risultanti hanno offerto solo una debole evidenza di attività. Studi *in vitro* con microsomi epatici umani indicano che aprepitant viene metabolizzato principalmente attraverso il CYP3A4 con potenziali contributi minori da parte del CYP1A2 e del CYP2C19.

Tutti i metaboliti rilevati in urine, feci e plasma in seguito ad una dose per via endovenosa da 100 mg di [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant sono stati anche rilevati in seguito ad una dose orale di [ $^{14}\text{C}$ ]-aprepitant. Con la conversione di 245,3 mg di fosaprepitant dimeglumina (equivalente a 150 mg di fosaprepitant) in aprepitant, vengono liberati 23,9 mg di acido fosforico e 95,3 mg di meglumina.

### Eliminazione

Aprepitant non viene escreto immodificato nelle urine. I metaboliti sono escreti nelle urine e, attraverso l'escrezione biliare, nelle feci. Dopo una dose singola endovenosa da 100 mg di [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant a soggetti sani, il 57 % della radioattività è stata rinvenuta nelle urine ed il 45 % nelle feci.

Nell'ambito del range della dose terapeutica, aprepitant presenta una farmacocinetica non lineare. L'emivita terminale di aprepitant dopo una dose per via endovenosa da 150 mg di fosaprepitant è risultata di circa 11 ore. La media geometrica della clearance plasmatica di aprepitant dopo ad una dose per via endovenosa da 150 mg di fosaprepitant è risultata di circa 73 mL/min.

### Farmacocinetica in popolazioni speciali

*Compromissione della funzione epatica:* Fosaprepitant viene metabolizzato in diversi tessuti extraepatici; non si prevede, pertanto, che una compromissione della funzione epatica alteri la conversione di fosaprepitant in aprepitant. La compromissione della funzione epatica lieve (Child-Pugh classe A) non influenza la farmacocinetica di aprepitant in misura clinicamente rilevante. Per i pazienti con compromissione della funzione epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento della dose. Sulla base dei dati attualmente disponibili non è possibile trarre conclusioni sull'effetto della compromissione della funzione epatica moderata (Child-Pugh classe B) sulla farmacocinetica di aprepitant. Non vi sono dati clinici o di farmacocinetica in pazienti con compromissione della funzione epatica grave (Child-Pugh classe C).

*Compromissione della funzione renale:* è stata somministrata per via orale una dose singola di aprepitant da 240 mg a pazienti con compromissione della funzione renale grave ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) ed ai pazienti con patologia renale allo stadio terminale (ESRD) che richiedeva un trattamento emodialitico.

In pazienti con compromissione della funzione renale grave, l' $\text{AUC}_{0-\infty}$  di aprepitant totale (legato e non alle proteine) è diminuita del 21 % e la  $\text{C}_{\text{max}}$  è diminuita del 32 % rispetto a soggetti sani. Nei pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, l' $\text{AUC}_{0-\infty}$  di aprepitant totale è diminuita del 42 % e la  $\text{C}_{\text{max}}$  è diminuita del 32 %. A causa delle diminuzioni modeste nel legame proteico di aprepitant nei pazienti con patologia renale, l' $\text{AUC}$  dell'aprepitant non legato farmacologicamente attivo non è stata significativamente modificata nei pazienti con compromissione della funzione renale rispetto alle persone sane. Il trattamento emodialitico condotto 4 o 48 ore dopo la somministrazione non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica di aprepitant; meno dello 0,2 % della dose è stato rinvenuto nel dializzato.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione della funzione renale o per i pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi.

*Popolazione pediatrica:* Come parte di un regime di 3 giorni e.v./e.v./e.v., l' $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  mediana simulata di aprepitant con la concentrazione plasmatica di picco mediana ( $\text{C}_{\text{max}}$ ) al Giorno 1 e le concentrazioni mediane alla fine del Giorno 1, del Giorno 2 e del Giorno 3 nei pazienti pediatrici (da 6 mesi a 17 anni di età) sono mostrate nella Tabella 9.

**Tabella 9: Parametri farmacocinetici di aprepitant per regimi e.v.di 3 giorni di fosaprepitant in pazienti pediatrici**

| Popolazione       | Dosaggio di 3 giorni e.v./e.v./e.v. | $\text{AUC}_{0-24 \text{ hr.}}$ ( $\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$ ) | $\text{C}_{\text{max}}$ ( $\text{ng/mL}$ ) | $\text{C}_{24}$ ( $\text{ng/mL}$ ) | $\text{C}_{48}$ ( $\text{ng/mL}$ ) | $\text{C}_{72}$ ( $\text{ng/mL}$ ) |
|-------------------|-------------------------------------|--|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 12 - 17 anni      | 115 mg, 80 mg, 80 mg                | 21.172   | 2.475                                      | 454                                | 424                                | 417                                |
| 6 - < 12 anni     | 3mg/kg, 2mg/kg, 2mg/kg              | 25.901   | 2.719                                      | 518                                | 438                                | 418                                |
| 2 - < 6 anni      |                                     | 20.568   | 2.335                                      | 336                                | 248                                | 232                                |
| 6 mesi – < 2 anni |                                     | 16.979   | 1.916                                      | 256                                | 179                                | 167                                |

Nel contesto di fosaprepitant e.v. di 1 giorno, l' $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  mediana simulata di aprepitant con la concentrazione plasmatica di picco mediana ( $\text{C}_{\text{max}}$ ) al Giorno 1 e le concentrazioni mediane alla fine del Giorno 1, del Giorno 2 e del Giorno 3 nei pazienti pediatrici (da 6 mesi a < 12 anni di età) e l' $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$  media osservata con la concentrazione plasmatica di picco mediana ( $\text{C}_{\text{max}}$ ) al Giorno 1 e le concentrazioni medie alla fine del Giorno 1, del Giorno 2 e del Giorno 3 nei pazienti pediatrici (da 12 a 17 anni di età) sono mostrate nella Tabella 10.

**Tabella 10: Parametri farmacocinetici di aprepitant per regimi e.v.di 1 giorno di fosaprepitant in pazienti pediatrici**

| Popolazione       | Dosaggio di 1 giorno e.v. | AUC <sub>0-24 hr.</sub> (ng*hr/mL) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | C <sub>24</sub> (ng/mL) | C <sub>48</sub> (ng/mL) | C <sub>72</sub> (ng/mL) |
|-------------------|---------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 12 - 17 anni      | 150 mg                    | 30.400                             | 3.500                    | 735                     | NR                      | NR                      |
| 6 - < 12 anni     | 4 mg/kg                   | 35.766                             | 3.637                    | 746                     | 227                     | 69,2                    |
| 2 - < 6 anni      |                           | 28.655                             | 3.150                    | 494                     | 108                     | 23,5                    |
| 6 mesi – < 2 anni | 5 mg/kg                   | 30.484                             | 3.191                    | 522                     | 112                     | 24,4                    |

NR = Non riportato

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione relativa alla somministrazione di aprepitant a pazienti pediatrici (da 6 mesi fino a 17 anni di età) suggerisce che il sesso e la razza non producono effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di aprepitant.

#### Relazione fra concentrazione ed effetto

Studi con la tomografia ad emissione di positroni (PET), condotti utilizzando traccianti altamente specifici per i recettori NK<sub>1</sub>, in uomini sani giovani ai quali veniva somministrata una dose singola per via endovenosa da 150 mg di fosaprepitant (N=8) hanno dimostrato un'occupazione dei recettori NK<sub>1</sub> cerebrali  $\geq 100\%$  al T<sub>max</sub>, e a 24 ore,  $\geq 97\%$  a 48 ore, e tra 41 % e 75 % a 120 ore, dopo la dose. L'occupazione dei recettori NK<sub>1</sub> cerebrali, in questo studio, si correla bene con le concentrazioni plasmatiche di aprepitant.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici ottenuti con la somministrazione endovenosa di fosaprepitant e con la somministrazione orale di aprepitant rivelano assenza di rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità (inclusi test *in vitro*) e tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

Il potenziale carcinogeno nei roditori è stato studiato solo con aprepitant somministrato per via orale. Si deve, tuttavia, notare che il valore degli studi di tossicità eseguiti su roditori, conigli e scimmie compresi gli studi di tossicità riproduttiva, sono limitati poiché le esposizioni sistemiche a fosaprepitant ed aprepitant sono state solo simili o addirittura più basse rispetto alla esposizione terapeutica nell'uomo adulto. Negli studi di sicurezza farmacologica e di tossicità con dosi ripetute fatti sui cani, il valore della C<sub>max</sub> di fosaprepitant e il valore di AUC di aprepitant sono stati fino a 3 e fino a 40 volte, rispettivamente, maggiori rispetto ai valori clinici.

In uno studio di tossicità condotto su giovani cani trattati con fosaprepitant dal giorno 14 post-natale al giorno 42 è stata osservata una riduzione del peso dei testicoli e delle dimensioni delle cellule di Leydig negli esemplari di sesso maschile alla dose di 6 mg/kg/die e sono stati osservati aumento del peso dell'utero, ipertrofia dell'utero e della cervice ed edema dei tessuti vaginali negli esemplari di sesso femminile a partire da 4 mg/kg/die. In uno studio di tossicità giovanile condotto su ratti trattati con aprepitant dal giorno 10 post-natale al giorno 63, sono stati osservati un'apertura vaginale precoce negli esemplari di sesso femminile a partire da 250 mg/kg b.i.d. e una separazione ritardata del prepuzio negli esemplari di sesso maschile a partire da 10 mg/kg b.i.d. Non sono stati evidenziati effetti correlati al trattamento sull'accoppiamento, sulla fertilità o sulla sopravvivenza embrio-fetale, né sono state riscontrate alterazioni patologiche negli organi riproduttivi. Non ci sono stati margini

per un'esposizione clinicamente rilevante di aprepitant. Per il trattamento a breve termine, si ritiene improbabile che questi dati abbiano rilevanza clinica.

Negli animali da laboratorio, fosaprepitant in formulazioni non commerciali ha causato tossicità vascolare ed emolisi a concentrazioni inferiori a 1 mg/mL ed oltre, a seconda della formulazione. In cellule umane del sangue lavate si è avuta evidenza di emolisi con le formulazioni non commerciali a concentrazioni di fosaprepitant di 2,3 mg/mL ed oltre, sebbene gli esami nel sangue umano intero fossero negativi. Non c'è stata evidenza di emolisi con la formulazione commerciale fino ad una concentrazione di fosaprepitant di 1 mg/mL nel sangue intero umano e negli eritrociti umani lavati.

Nei conigli, fosaprepitant ha causato una iniziale transitoria infiammazione locale acuta dopo somministrazione paravenosa, sottocutanea e intramuscolare. Alla fine del periodo di follow-up (giorno 8 post-dose), dopo somministrazione paravenosa e intramuscolare è stata notata una lieve infiammazione locale subacuta e inoltre una moderata degenerazione/necrosi muscolare focale con rigenerazione muscolare dopo somministrazione intramuscolare.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Disodio edetato (E386)  
Polisorbato 80 (E433)  
Lattosio anidro  
Sodio idrossido (E524) (per aggiustamento del pH) e/o  
Acido cloridrico diluito (E507) (per aggiustamento del pH)

### **6.2 Incompatibilità**

IVEMEND è incompatibile con qualsiasi soluzione contenente cationi bivalenti (ad es.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) incluse le soluzioni di Hartman e Ringer lattato. Questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo ricostituzione e diluizione la stabilità dal punto di vista fisico-chimico durante l'uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C.

Da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'operatore e non dovrebbero di norma durare più di 24 ore a 2-8°C.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 10 mL in vetro trasparente Tipo I, con un tappo di gomma in clorobutile o bromobutile ed un sigillo di alluminio con capsula di chiusura a strappo in plastica grigia.

Confezioni: 1 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

IVEMEND deve essere ricostituito e successivamente diluito prima della somministrazione.

Preparazione di IVEMEND 150 mg per somministrazione endovenosa:

1. Iniettare 5 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) nel flaconcino. Assicurarsi che la soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) sia aggiunta nel flaconcino lungo la parete del flaconcino allo scopo di prevenire la formazione di schiuma. Roteare il flaconcino delicatamente. Evitare di scuotere e di spruzzare la soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) nel flaconcino.
2. Preparare una sacca di infusione riempita con **145 mL** di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) [per esempio rimuovendo 105 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) da una sacca per infusione da 250 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %)]
3. Aspirare l'intero volume dal flaconcino e trasferirlo in una sacca per infusione contenente 145 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) per **ottenere un volume totale di 150 mL e una concentrazione finale di 1 mg/mL**. Capovolgere delicatamente la sacca 2 – 3 volte.
4. Determinare il volume da somministrare dalla sacca di infusione preparata, basandosi sulla dose raccomandata (vedere paragrafo 4.2)

### Adulti

Deve essere somministrato l'intero volume della sacca di infusione preparata (150 mL).

### Pazienti pediatrici

In pazienti dai 12 anni in poi, il volume da somministrare è calcolato come segue:

- Il volume da somministrare (mL) è uguale alla dose raccomandata (mg)

In pazienti da 6 mesi a meno di 12 anni di età, il volume da somministrare è calcolato come segue:

- Volume da somministrare (mL) = dose raccomandata (mg/kg) x peso (kg)
  - **Nota: Non superare le dosi massime (vedere paragrafo 4.2)**

5. Se necessario, per volumi inferiori a 150 mL, il volume calcolato può essere trasferito in una sacca della grandezza appropriata o in una siringa prima della somministrazione per infusione.

L'aspetto della soluzione ricostituita è lo stesso di quello del diluente.

Il medicinale ricostituito e diluito deve essere ispezionato visivamente per escludere la presenza di particelle e alterazione del colore prima della somministrazione.

Eliminare la soluzione residua e il materiale di scarto. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Questo medicinale non deve essere ricostituito o miscelato con soluzioni per le quali non è stata stabilita la compatibilità fisica e chimica (vedere paragrafo 6.2)

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 gennaio 2008  
Data del rinnovo più recente: 11 gennaio 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO**

**SCATOLA DA 150 mg**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

IVEMEND 150 mg polvere per soluzione per infusione  
fosaprepitant

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino contiene fosaprepitant dimeglumina equivalente a 150 mg di fosaprepitant, che corrisponde a 130,5 mg di apreipitant. Dopo ricostituzione e diluizione 1 mL di soluzione contiene 1 mg di fosaprepitant (1 mg/mL).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Disodio edetato, polisorbato 80, lattosio anidro, NaOH e/o HCl diluito (per l'aggiustamento del pH)  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

polvere per soluzione per infusione  
1 flaconcino  
10 flaconcini

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Solo per uso singolo.  
Non è richiesto l'uso di apreipitant orale  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso endovenoso

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

**Dopo ricostituzione e diluizione:** 24 ore a 25°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/07/437/003 1 x 1 flaconcino  
EU/1/07/437/004 1 x 10 flaconcini

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

IVEMEND 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO DA 150 mg**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

IVEMEND 150 mg polvere per soluzione per infusione  
fosaprepitant  
Usa endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### IVEMEND 150 mg polvere per soluzione per infusione fosaprepitant

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è IVEMEND e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare IVEMEND
3. Come usare IVEMEND
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IVEMEND
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è IVEMEND e a cosa serve**

IVEMEND contiene il principio attivo fosaprepitant che è trasformato in aprepitant nel suo corpo. Appartiene ad un gruppo di medicinali chiamato "antagonisti del recettore della neurochinina 1 (NK<sub>1</sub>)". Il cervello ha un'area specifica che controlla la nausea e il vomito. IVEMEND agisce bloccando i segnali inviati a quella area, riducendo così la nausea e il vomito. IVEMEND viene utilizzato in adulti, adolescenti e bambini da 6 mesi di età in poi **insieme ad altri medicinali** per prevenire la nausea ed il vomito causati dalla chemioterapia (trattamento del cancro) che è fortemente o moderatamente in grado di indurre nausea e vomito.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare IVEMEND**

##### **Non usi IVEMEND**

- se è allergico a fosaprepitant, ad aprepitant o al polisorbato 80 o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- con medicinali che contengono pimizide (una sostanza usata per il trattamento delle malattie psichiatriche), terfenadina e astemizolo (utilizzati per la febbre da fieno ed altre allergie), cisapride (utilizzata per il trattamento di problemi digestivi). Comunichi al medico se sta prendendo questi medicinali in quanto la terapia deve essere modificata prima di cominciare a usare IVEMEND.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare IVEMEND.

Prima del trattamento con questo medicinale, informi il medico se ha una malattia del fegato perché il fegato è importante per metabolizzare il medicinale all'interno del corpo. Il medico può pertanto avere la necessità di controllare la condizione del fegato.

##### **Bambini e adolescenti**

Non somministri IVEMEND a bambini sotto i 6 mesi di età o che pesano meno di 6 kg, perché non è stato studiato in questa popolazione.

### **Altri medicinali e IVEMEND**

IVEMEND può avere effetti sugli altri medicinali sia durante che dopo il trattamento con IVEMEND. Ci sono alcuni medicinali che non devono essere presi con IVEMEND (quali pimozide, terfenadina, astemizolo, e cisapride) o che richiedono un aggiustamento della dose (vedere anche “Non usi IVEMEND”).

Gli effetti di IVEMEND o di altri medicinali potrebbero essere influenzati se usa IVEMEND insieme ad altri medicinali includendo quelli sotto elencati. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- medicinali per il controllo delle nascite che possono includere pillole per il controllo delle nascite, cerotti cutanei, impianti, ed alcuni dispositivi intrauterini (IUD) che rilasciano ormoni possono non agire bene quando assunti insieme ad IVEMEND. Durante il trattamento con IVEMEND e fino a 2 mesi dopo l'uso di IVEMEND deve essere usato un altro o un metodo aggiuntivo non ormonale di controllo delle nascite,
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus (immunosoppressori),
- alfentanil, fentanil (usati per il trattamento del dolore),
- chinidina (usata per il trattamento di un battito cardiaco irregolare),
- irinotecan, etoposide, vinorelbina, ifosfamida (medicinali usati per il trattamento del cancro),
- medicinali contenenti alcaloidi derivati dell'ergot quali ergotamina, diergotamina (utilizzati per il trattamento dell'emicrania),
- warfarin, acenocumarolo (anticoagulanti; possono essere richieste delle analisi del sangue),
- rifampicina, claritromicina, telitromicina (antibiotici usati per il trattamento di infezioni),
- fenitoina (un medicinale usato per il trattamento delle convulsioni),
- carbamazepina (usata per il trattamento della depressione e della epilessia),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (medicinali usati per dare calma o aiutare a dormire),
- erba di S. Giovanni (un preparato a base di erbe usato per il trattamento della depressione),
- inibitori della proteasi (usati per il trattamento delle infezioni da HIV),
- ketoconazolo eccetto lo shampoo (usato per trattare la sindrome di Cushing, caratterizzata da una produzione eccessiva di cortisolo da parte dell'organismo),
- itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo (antifungini),
- nefazodone (usato per il trattamento della depressione),
- diltiazem (un medicinale usato per il trattamento della pressione sanguigna alta),
- corticosteroidi (quale il desametasone),
- medicinali anti ansia (quale l'alprazolam),
- tolbutamide (un medicinale usato per il trattamento del diabete).

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto, o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale o erba medicinale.

### **Gravidanza e allattamento**

Questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Per informazioni sul controllo delle nascite, vedere “Altri medicinali e IVEMEND”.

Non si sa se IVEMEND viene escreto nel latte umano; pertanto, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento con questo medicinale. È importante comunicare al medico se sta allattando o se pensa di allattare al seno prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Si deve tenere in considerazione che alcune persone hanno capogiri o si sentono assonnate dopo aver usato IVEMEND. Se lei ha dei capogiri o si sente assonnato, evitare di guidare o utilizzare macchinari dopo aver usato questo medicinale (vedere “Possibili effetti indesiderati”).

### **IVEMEND contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

### **3. Come usare IVEMEND**

Negli adulti (a partire dai 18 anni di età), la dose raccomandata di IVEMEND è di 150 mg di fosaprepitant al Giorno 1 (giorno della chemioterapia).

Nei bambini e negli adolescenti (da 6 mesi a 17 anni di età), la dose raccomandata di IVEMEND si basa sull'età e sul peso del paziente. In base al trattamento di chemioterapia, ci sono due modalità con le quali IVEMEND può essere somministrato:

IVEMEND viene somministrato solo al Giorno 1 (chemioterapia giornaliera)

IVEMEND viene somministrato al Giorno 1, 2 e 3 (chemioterapia giornaliera o di più giorni)

- Possono essere prescritte formulazioni orali di aprepitant nei Giorni 2 e 3 al posto di IVEMEND.

La polvere è ricostituita e diluita prima dell'uso. La soluzione per infusione viene somministrata da un operatore sanitario, quali un dottore o un infermiere, attraverso un'infusione endovenosa (a gocce) circa 30 minuti prima di cominciare la chemioterapia negli adulti, o 60-90 minuti prima di iniziare la chemioterapia in bambini e adolescenti. Il medico può chiederle di prendere altri medicinali compresi un corticosteroide (come il desametasone) e un “antagonista 5-HT<sub>3</sub>” (come l'ondansetron) per prevenire la nausea e il vomito. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Smetta di prendere IVEMEND e vada immediatamente da un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, che possono essere seri, e per i quali potrebbe aver bisogno di un trattamento medico urgente:**

- orticaria, eruzione cutanea, prurito, difficoltà nella respirazione o nella deglutizione, o una grave diminuzione della pressione sanguigna (frequenza non nota, non può essere definita sulla base dei dati disponibili); questi sono segni di una grave reazione allergica.
- reazioni nel sito di infusione (RSI) o vicino al sito di infusione. Le RSI più gravi si sono manifestate con un certo tipo di medicinale chemioterapico che può provocare bruciore o vescicole sulla pelle (vescicante) con effetti indesiderati, inclusi dolore, gonfiore e arrossamento. Morte del tessuto cutaneo (necrosi) si è manifestata in alcune persone che hanno ricevuto questo tipo di medicinale chemioterapico.

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati sono elencati di seguito.

**Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10) sono:**

- stitichezza, indigestione,
- mal di testa,
- stanchezza,
- perdita di appetito,
- singhiozzo,
- aumento del quantitativo degli enzimi del fegato nel sangue.

**Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100) sono:**

- capogiro, insonnia,
- acne, eruzione cutanea,

- ansia,
- eruttazione, nausea, vomito, bruciore di stomaco, dolore allo stomaco, bocca secca, emissione di aria,
- aumento di dolore o bruciore durante la minzione,
- debolezza, sensazione generale di malessere,
- arrossamento di viso/cute, vampate di calore,
- battiti cardiaci accelerati o irregolari, aumento della pressione del sangue,
- febbre con aumentato rischio di infezione, abbassamento dei globuli rossi,
- dolore nel sito dell'iniezione, arrossamento nel sito dell'iniezione, prurito nel sito dell'iniezione, infiammazione della vena nel sito dell'iniezione.

**Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000) sono:**

- difficoltà a pensare, mancanza di energia, alterazione del gusto,
- sensibilità della pelle al sole, eccessiva sudorazione, cute grassa, lesioni cutanee, eruzione cutanea pruriginosa, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica (una rara reazione grave a carico della pelle),
- euforia (sensazione di estrema felicità), disorientamento,
- infezione batterica, infezione fungina,
- stitichezza grave, ulcera dello stomaco, infiammazione del piccolo intestino e del colon, lesioni in bocca, gas intestinali,
- minzione frequente, emissione di un quantitativo di urina maggiore rispetto alla norma, presenza di zucchero o sangue nelle urine,
- fastidio al torace, gonfiore, cambiamento nel modo di camminare,
- tosse, secrezioni mucose in fondo alla gola, irritazione alla gola, starnuti, mal di gola,
- secrezione e prurito oculari,
- ronzio nelle orecchie,
- spasmi muscolari, debolezza muscolare,
- sete eccessiva,
- rallentamento del battito cardiaco, malattia del cuore e dei vasi sanguigni,
- abbassamento dei globuli bianchi, abbassamento dei livelli di sodio nel sangue, perdita di peso,
- indurimento nel sito dell'infusione.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

**5. Come conservare IVEMEND**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo SCAD. I primi 2 numeri indicano il mese, gli altri 4 indicano l'anno.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

La soluzione ricostituita e diluita è stabile per 24 ore a 25°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene IVEMEND

- Il principio attivo è fosaprepitant. Ogni flaconcino contiene fosaprepitant dimeglumina equivalente a 150 mg di fosaprepitant. Dopo la ricostituzione e la diluizione 1 mL di soluzione contiene 1 mg di fosaprepitant (1 mg/mL).
- Gli altri componenti sono: disodio edetato (E386), polisorbato 80 (E433), lattosio anidro, sodio idrossido (E524) (per l'aggiustamento del pH) e/o acido cloridrico diluito (E507) (per l'aggiustamento del pH).

### Descrizione dell'aspetto di IVEMEND e contenuto della confezione

IVEMEND è una polvere bianco-biancastra per soluzione per infusione.

La polvere è contenuta in un flaconcino in vetro trasparente con un tappo di gomma e un sigillo di alluminio con capsula di chiusura a strappo in plastica grigia.

Ogni flaconcino contiene 150 mg di fosaprepitant. Confezioni: 1 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**България**  
Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**Česká republika**  
Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Magyarország**  
MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**  
MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

**Malta**  
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**  
MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Nederland**  
Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la ricostituzione e diluizione di IVEMEND 150 mg

1. Iniettare 5 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) nel flaconcino. Assicurarsi che la soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) sia aggiunta nel flaconcino lungo la parete del flaconcino allo scopo di prevenire la formazione di schiuma. Roteare il flaconcino delicatamente. Evitare di scuotere e di spruzzare la soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) nel flaconcino.
2. Preparare una sacca di infusione riempita con **145 mL** di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) [per esempio rimuovendo 105 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) da una sacca per infusione da 250 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %)]
3. Aspirare l’intero volume dal flaconcino e trasferirlo in una sacca per infusione contenente 145 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per **ottenere un volume totale di 150 mL e una concentrazione finale di 1 mg/mL**. Capovolgere delicatamente la sacca 2 – 3 volte (vedere “Come usare IVEMEND”).
4. Determinare il volume da somministrare dalla sacca di infusione preparata, basandosi sulla dose raccomandata (vedere paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP))

#### Adulti

Deve essere somministrato l’intero volume della sacca di infusione preparata (150 mL).

#### Pazienti pediatrici

In pazienti dai 12 anni in poi, il volume da somministrare è calcolato come segue:

- Il volume da somministrare (mL) è uguale alla dose raccomandata (mg)

In pazienti da 6 mesi a meno di 12 anni, il volume da somministrare è calcolato come segue:

- Volume da somministrare (mL) = dose raccomandata (mg/kg) x peso (kg)
  - **Nota: Non superare le dosi massime (vedere paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP))**

5. Se necessario, per volumi inferiori a 150 mL, il volume calcolato può essere trasferito in una sacca della grandezza appropriata o in una siringa prima della somministrazione per infusione.

La soluzione finale ricostituita e diluita è stabile per 24 ore a 25°C.

I medicinali per uso parenterale devono essere controllati visivamente prima della somministrazione, per verificare la presenza di particelle o alterazioni di colore ove la soluzione ed il contenitore lo rendano possibile.

L’aspetto della soluzione ricostituita è identico all’aspetto del diluente.

Eliminare la soluzione residua e il materiale di scarto. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Questo medicinale non deve essere ricostituito o miscelato con soluzioni per le quali non è stata stabilita la compatibilità fisica e chimica (vedere paragrafo 6.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP)).