

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 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 OPPURE 80 mg per via orale (EMEND capsule)	80 mg per via endovenosa OPPURE 80 mg per via orale (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  Dose massima 115 mg	2 mg/kg per via endovenosa OPPURE 2 mg/kg per via orale (EMEND sospensione orale)  Dose massima 80 mg	2 mg/kg per via endovenosa OPPURE 2 mg/kg per via orale (EMEND sospensione orale)  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 per via endovenosa
	Pazienti pediatrici di età compresa tra 2 e 12 anni	4 mg/kg per via endovenosa  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 per via endovenosa  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 stravasamento. 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 pimozone, 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 299 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.

#### Studi non-CINV

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.

Il profilo di sicurezza del regime di 1 giorno e.v. è stato supportato dall'analisi globale di 3 studi clinici con controllo attivo effettuati in 139 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 del regime di 3 giorni e.v. è stato supportato da uno studio clinico a braccio singolo in 100 pazienti pediatrici (di età compresa tra 6 mesi e 17 anni) che ricevevano HEC o MEC e un regime di IVEMEND di 3 giorni alla dose raccomandata (vedere paragrafo 4.2). Il profilo di sicurezza del regime di 3 giorni e.v. di fosaprepitant nei pazienti pediatrici è simile al regime di 1 giorno di fosaprepitant.

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 (N =1.106)** %	Aprepitant (N =1.134)** %	Differenza† (95 % IC)
<b>Risposta Completa‡</b>			
<b>Totale§</b>	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 (N=502)** %	Controllo (N=498)** %	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§§	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.

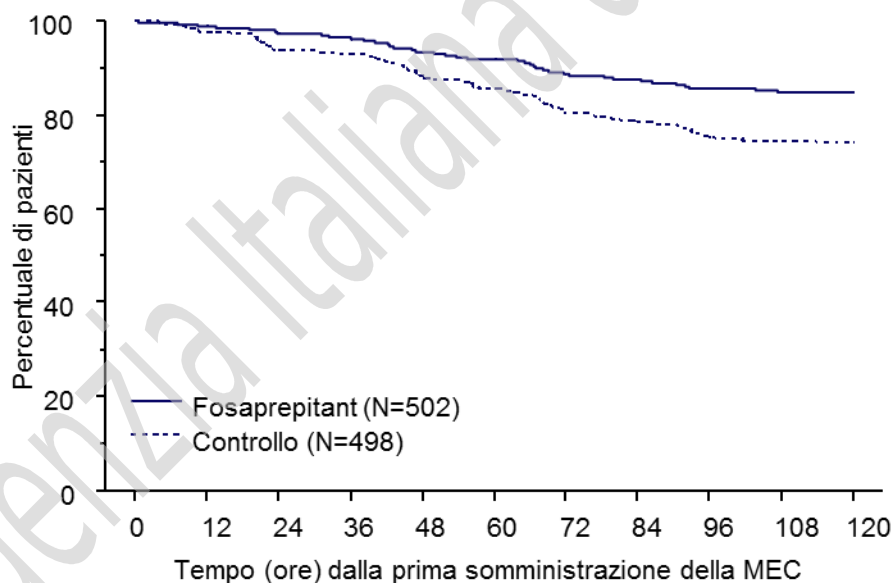
‡Fase ritardata = da 25 a 120 ore dopo l'inizio della chemioterapia.

§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 pediatrici 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 pediatrici che ricevono un regime di 1 Giorno di fosaprepitant

L'efficacia del regime di 1 giorno di fosaprepitant nei pazienti pediatrici 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 pediatrici sia simile a quella del regime di 1 giorno di fosaprepitant negli adulti.

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

L'efficacia del regime di 3 giorni di fosaprepitant nei pazienti pediatrici si basava su quella dimostrata nei pazienti pediatrici 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 [<sup>14</sup>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 (CrCl < 30 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' $AUC_{0-\infty}$  di aprepitant totale (legato e non alle proteine) è diminuita del 21 % e la  $C_{max}$  è diminuita del 32 % rispetto a soggetti sani. Nei pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, l' $AUC_{0-\infty}$  di aprepitant totale è diminuita del 42 % e la  $C_{max}$  è diminuita del 32 %. A causa delle diminuzioni modeste nel legame proteico di aprepitant nei pazienti con patologia renale, l' $AUC$  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' $AUC_{0-24hr}$  mediana simulata di aprepitant con la concentrazione plasmatica di picco mediana ( $C_{max}$ ) 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.	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	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'AUC<sub>0-24hr</sub> mediana simulata di aprepitant con la concentrazione plasmatica di picco mediana (C<sub>max</sub>) 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'AUC<sub>0-24hr</sub> media osservata con la concentrazione plasmatica di picco mediana (C<sub>max</sub>) 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 ≥ 100 % al T<sub>max</sub>, e a 24 ore, ≥ 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  $C_{max}$  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.  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ) 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: 12 novembre 2012

## **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).