

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IVEMEND 150 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține fosaprepitant dimeglumină echivalent cu fosaprepitant 150 mg, care corespunde la aprepitant 130,5 mg. După reconstituire și diluare, 1 ml soluție conține fosaprepitant 1 mg (1 mg/ml) (vezi pct. 6.6).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.  
Pulbere amorfă albă până la aproape albă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase cu potențial emetogen crescut și moderat la adulți, adolescenți, copii, copii mici și sugari începând cu vârsta de 6 luni.

IVEMEND 150 mg se administrează în cadrul unui tratament asociat (vezi pct. 4.2).

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

#### Adulți

Doza recomandată este de 150 mg administrată sub forma unei perfuzii **pe durata a 20-30 minute**, în Ziua 1, inițiată cu aproximativ 30 minute înaintea chimioterapiei (vezi pct. 6.6). IVEMEND trebuie administrat în asociere cu un corticosteroid și un antagonist 5-HT<sub>3</sub> după cum este specificat în tabelele de mai jos.

Următoarele scheme terapeutice sunt recomandate pentru prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor asociate chimioterapiei anticanceroase cu potențial emetogen.

*Schemă chimioterapică cu potențial emetogen crescut*

	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4
IVEMEND	150 mg intravenos	fără	fără	fără
Dexametazonă	12 mg oral	8 mg oral	<b>8 mg oral de două ori pe zi</b>	<b>8 mg oral de două ori pe zi</b>
Antagoniști ai receptorilor 5-HT <sub>3</sub>	Doza standard de antagoniști ai receptorilor 5-HT <sub>3</sub> . A se vedea informațiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT <sub>3</sub> selectat, pentru informații corespunzătoare privind dozarea	fără	fără	fără

**Dexametazona** trebuie administrată cu 30 minute înainte de chimioterapie în Ziua 1 și dimineața în Zilele 2 până la 4. Dexametazona trebuie administrată și seara în Zilele 3 și 4. Doza de dexametazonă este responsabilă de interacțiunile cu substanța activă.

*Schemă chimioterapică cu potențial emetogen moderat*

	Ziua 1
IVEMEND	150 mg intravenos
Dexametazonă	12 mg oral
Antagoniști ai receptorilor 5-HT <sub>3</sub>	Doza standard de antagoniști ai receptorilor 5-HT <sub>3</sub> . A se vedea informațiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT <sub>3</sub> selectat, pentru informații corespunzătoare privind dozarea

**Dexametazona** trebuie administrată în Ziua 1, cu 30 minute înainte de chimioterapie. Doza de dexametazonă este responsabilă de interacțiunile cu substanța activă.

Copii și adolescenți

*Adolescenți, copii, copii mici, sugari (începând cu vârsta de 6 luni și peste 6 kg)*

În Tabelul 1 este prezentată schema de tratament recomandată cu IVEMEND, pentru a fi administrată împreună cu un antagonist 5-HT<sub>3</sub>, cu sau fără un corticosteroid, pentru prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor asociate cu administrarea schemelor de tratament cu chimioterapice de o zi sau de mai multe zile cu chimioterapie cu potențial emetogen crescut (CPEC) sau chimioterapie cu potențial emetogen moderat (CPEM). Schemele de tratament cu chimioterapice de o zi includ acele scheme de tratament în care CPEC sau CPEM este administrată numai pentru o singură zi. Schemele de tratament cu chimioterapice pentru mai multe zile includ scheme de tratament cu chimioterapice în care CPEC sau CPEM este administrată timp de 2 sau mai multe zile.

O schemă de tratament alternativă care poate fi utilizată cu scheme de tratament cu chimioterapice de o zi este prezentată în Tabelul 2.

*Dozarea pentru schemele de tratament cu chimioterapice de o zi sau de mai multe zile*

În cazul pacienților copii și adolescenți care urmează scheme de tratament de o zi sau de mai multe zile cu CPEC sau CPEM, IVEMEND se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central în Zilele 1, 2 și 3. În zilele 2 și 3, EMEND capsule sau EMEND pentru suspensie orală se pot utiliza ca substitut al IVEMEND, așa cum

este prezentat în Tabelul 1. Pentru informații corespunzătoare privind dozarea, a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru EMEND capsule sau EMEND pentru suspensie orală.

Tabelul 1

Dozarea recomandată pentru a preveni greața și vărsăturile asociate cu schemele de tratament de o zi sau de mai multe zile cu CPEC sau CPEM

	<b>Populație</b>	<b>Ziua 1</b>	<b>Ziua 2</b>	<b>Ziua 3</b>
IVEMEND*	Pacienți copii și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani	115 mg intravenos	80 mg intravenos SAU 80 mg oral (EMEND capsule)	80 mg intravenos SAU 80 mg oral (EMEND capsule)
	Pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 6 luni până la mai puțin de 12 ani și peste 6 kg	3 mg/kg intravenos  Doza maximă 115 mg	2 mg/kg intravenos SAU 2 mg/kg oral (EMEND suspensie orală)  Doza maximă 80 mg	2 mg/kg intravenos SAU 2 mg/kg oral (EMEND suspensie orală)  Doza maximă 80 mg
Dexametazonă**	Toți pacienții copii și adolescenți	Dacă un corticosteroid, cum este dexametazona, este administrat concomitent, 50% din doza recomandată de corticosteroid se administrează în zilele 1 până la 4		
Antagonist 5-HT <sub>3</sub>	Toți pacienții copii și adolescenți	Pentru dozele recomandate, a se vedea informațiile de prescriere ale antagonistului 5-HT <sub>3</sub> selectat		

\* Pentru pacienții copii și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, administrați IVEMEND intravenos timp de 30 minute, terminând perfuzia cu aproximativ 30 minute înainte de chimioterapie. Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani, administrați IVEMEND intravenos timp de 60 minute, terminând perfuzia cu aproximativ 30 minute înainte de chimioterapie.

\*\* **Dexametazona** trebuie administrată cu 30 minute înainte de chimioterapia din Ziua 1.

*Dozarea alternativă pentru schemele de tratament de o zi*

În cazul pacienților copii și adolescenți cărora li se administrează CPEC sau CPEM de o zi, IVEMEND poate fi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă printr-un cateter venos central în Ziua 1.

Tabelul 2

Dozarea alternativă pentru prevenirea senzației de greață și vărsături asociate schemelor de tratament de o zi cu CPEC sau CPEM

	<b>Populație</b>	<b>Ziua 1</b>
IVEMEND*	Pacienți copii și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani	150 mg intravenos
	Pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 2 până la mai puțin de 12 ani	4 mg/kg intravenos Doza maximă 150 mg
	Pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 6 luni până la mai puțin de 12 ani și peste 6 kg	5 mg/kg intravenos Doza maximă 150 mg
Dexametazonă**	Toți pacienții copii și adolescenți	Dacă un corticosteroid, cum este dexametazona, este administrat concomitent, 50% din doza recomandată de corticosteroid se administrează în zilele 1 și 2.
Antagonist 5-HT <sub>3</sub>	Toți pacienții copii și adolescenți	Pentru dozele recomandate, a se vedea informațiile de prescriere ale antagonistului 5-HT <sub>3</sub> selectat

\* Pentru pacienții copii și adolescenți începând cu vârsta de 12 ani, administrați IVEMEND intravenos timp de 30 minute, terminând perfuzia cu aproximativ 30 minute înainte de chimioterapie. Pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani, administrați IVEMEND intravenos timp de 60 minute, terminând perfuzia cu aproximativ 30 minute înainte de chimioterapie.

\*\* **Dexametazona** trebuie administrată cu 30 minute înainte de chimioterapia din Ziua 1.

Siguranța și eficacitatea IVEMEND la sugarii cu vârsta mai mică de 6 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Generalități

Datele referitoare la eficacitate în asociere cu alți corticosteroizi și antagoniști ai receptorilor 5-HT<sub>3</sub> sunt limitate. Pentru informații suplimentare referitoare la administrarea în asociere cu corticosteroizi, vezi pct. 4.5.

Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru medicamentele antagoniști ai receptorilor 5-HT<sub>3</sub> administrate în asociere.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

##### *Sex*

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții cu afecțiuni renale în stadiu terminal care fac hemodializă (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sunt limitate, iar pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă nu există date (vezi pct. 4.4 și 5.2).

### Mod de administrare

IVEMEND 150 mg trebuie administrat intravenos și nu trebuie administrat pe cale intramusculară sau subcutanată. Administrarea intravenoasă la adulți se realizează, de preferat, printr-o perfuzie intravenoasă continuă, pe durata a 20-30 minute. Se recomandă ca administrarea intravenoasă la adolescenți, copii, copiii mici și sugari începând cu vârsta de 6 luni să se realizeze printr-un cateter venos central, timp de 30 minute la pacienți începând cu vârsta de 12 ani, sau timp de 60 minute la pacienți cu vârsta mai mică de 12 ani (Vezi pct. 6.6). Nu administrați IVEMEND sub forma unei injecții în bolus sau a unei soluții nediluate.

Pentru instrucțiuni cu privire la reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la polisorbit 80 sau la oricare dintre ceilalți excipienți enumerați la pct. 6.1.

Administrarea în asociere cu pimozidă, terfenadină, astemizol sau cisapridă (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă

Există informații limitate referitoare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, iar pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă nu există date. IVEMEND trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

#### Interacțiuni CYP3A4

IVEMEND trebuie utilizat cu precauție la pacienții cărora li se administrează concomitent substanțe active care sunt metabolizate în principal pe calea CYP3A4 și au un indice terapeutic mic, cum sunt ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivați ai alcaloizilor din ergot, fentanil și chinidină (vezi pct. 4.5). În plus, sunt necesare precauții speciale la administrarea concomitentă cu irinotecan, deoarece asocierea poate determina o toxicitate crescută.

#### Administrarea în asociere cu warfarină (un substrat CYP2C9)

La pacienții aflați în cursul unui tratament cronic cu warfarină, raportul internațional normalizat (INR) trebuie atent monitorizat timp de 14 zile după utilizarea fosaprepitantului (vezi pct. 4.5).

#### Administrarea în asociere cu contraceptive hormonale

Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă pe durata administrării fosaprepitantului și timp de 28 zile după aceea. Pe durata tratamentului cu fosaprepitant și timp de 2 luni după administrarea de fosaprepitant trebuie utilizate metode contraceptive alternative non hormonale suplimentare (vezi pct. 4.5).

#### Reacții de hipersensibilitate

În timpul perfuzării fosaprepitantului sau imediat după aceea, au apărut reacții de hipersensibilitate imediată, incluzând hiperemie cutanată tranzitorie, eritem dispnee și anafilaxie/șoc anafilactic. Aceste reacții de hipersensibilitate au răspuns în general la oprirea perfuzării și administrarea tratamentului adecvat. Nu este recomandată reluarea perfuzării la pacienții care prezintă reacții de hipersensibilitate.

#### Administrare și reacții la nivelul locului de perfuzare

IVEMEND nu trebuie administrat sub forma unei injecții în bolus, ci trebuie întotdeauna diluat și administrat sub forma unei perfuzii intravenoase cu viteză mică (vezi pct. 4.2). IVEMEND nu trebuie administrat intramuscular sau subcutanat (vezi pct. 5.3). La doze mai mari au fost observate tromboze ușoare la locul de injectare. Dacă apar semne sau simptome de iritație locală, injectarea sau perfuzarea trebuie întrerupte și reluate într-o altă venă.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La administrarea intravenoasă, fosaprepitantul este transformat rapid în aprepitant.

Fosaprepitant 150 mg, administrat în doză unică, este un inhibitor slab al CYP3A4. Fosaprepitantul nu pare să interacționeze cu transportorul glicoproteinei P, fapt demonstrat de absența interacțiunii aprepitantului oral cu digoxina. Se anticipează că fosaprepitantul va determina o inducție mai mică sau egală a CYP2C9, CYP3A4 și a glucuronoconjugării față de cea determinată de administrarea de aprepitant oral. Lipsesc date cu privire la efectele asupra CYP2C8 și CYP2C19.

După administrarea intravenoasă a fosaprepitantului, interacțiunile cu alte medicamente apar cel mai probabil cu substanțe active care interacționează cu aprepitantul administrat oral. Se estimează că potențialul de interacțiuni cu schemele de tratament cu fosaprepitant pentru mai multe zile nu este mai mare decât cel pentru schemele de tratament cu aprepitant oral. Prin urmare, recomandările de utilizare a IVEMEND împreună cu alte medicamente, la pacienții copii și adolescenți, se bazează pe datele obținute din studiile clinice efectuate la adulți cu fosaprepitant și aprepitant. În cazul utilizării schemelor de tratament asociate cu IVEMEND și EMEND, vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), punctul 4.5 pentru EMEND capsule sau EMEND pentru suspensie orală.

Următoarele informații au fost obținute din studii clinice efectuate cu aprepitant oral și din studii clinice efectuate cu fosaprepitant administrat intravenos în doză unică, în asociere cu dexametazonă, midazolam sau diltiazem.

### Efectul fosaprepitantului asupra farmacocineticii altor substanțe active

#### *Inhibarea CYP3A4*

Fiind un inhibitor slab al activității CYP3A4, fosaprepitantul 150 mg doză unică poate determina o creștere tranzitorie a concentrațiilor plasmatice ale substanțelor active administrate în asociere care sunt metabolizate pe calea CYP3A4. Expunerea totală pentru substraturile CYP3A4 poate crește până la de 2 ori în Zilele 1 și 2 după administrarea în asociere cu o doză unică de fosaprepitant 150 mg. Fosaprepitantul nu trebuie administrat concomitent cu pimozidă, terfenadină, astemizol sau cisapridă. Inhibarea CYP3A4 de către fosaprepitant poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestor substanțe active, cu posibila apariție a unor reacții adverse grave sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.3). Se recomandă prudență la administrarea concomitentă a fosaprepitantului cu substanțe active care sunt metabolizate în principal pe calea CYP3A4 și au un indice terapeutic mic, cum ar fi ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamină, ergotamină, fentanil și chinidină (vezi pct. 4.4).

#### *Corticosteroizi*

Dexametazonă: Doza orală de dexametazonă trebuie redusă cu aproximativ 50 % în cazul administrării în asociere cu fosaprepitant (vezi pct. 4.2). Fosaprepitant 150 mg administrat ca doză unică intravenoasă în Ziua 1 a crescut  $ASC_{0-24ore}$  a dexametazonei, un substrat al CYP3A4, cu 100 % în Ziua 1, 86 % în Ziua 2 și 18 % în Ziua 3, când dexametazona a fost administrată în asociere ca doză unică orală de 8 mg în Zilele 1, 2 și 3.

#### *Medicamente chimioterapice*

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu fosaprepitant 150 mg și medicamente chimioterapice; cu toate acestea, pe baza studiilor cu aprepitant oral și docetaxel și vinorelbina, nu este de așteptat ca IVEMEND 150 mg să prezinte o interacțiune relevantă clinic cu docetaxel și vinorelbina administrate intravenos. Nu poate fi exclusă o interacțiune cu medicamentele chimioterapice administrate oral, metabolizate în principal sau parțial de către CYP3A4 (de exemplu etopozidă, vinorelbina). La pacienții cărora li se administrează medicamente metabolizate în principal sau parțial de către CYP3A4 se recomandă precauție și monitorizare suplimentară (vezi pct. 4.4). După punerea pe piață, în timpul administrării concomitente de aprepitant cu ifosfamidă, au fost raportate evenimente de neurotoxicitate, o posibilă reacție adversă a ifosfamidei.

### *Medicamente imunosupresoare*

În urma unei doze unice de fosaprepitant 150 mg, este de așteptat o creștere tranzitorie moderată posibil timp de două zile urmată de o scădere ușoară a expunerii imunosupresoarelor metabolizate pe calea CYP3A4 (de exemplu ciclosporină, tacrolimus, everolimus și sirolimus). Datorită duratei scurte a expunerii crescute, nu este recomandată scăderea dozei de imunosupresor pe baza monitorizării dozei terapeutice în ziua administrării și în ziua următoare administrării IVEMEND.

### *Midazolam*

Fosaprepitant 150 mg administrat în doză unică intravenoasă în Ziua 1 a crescut  $ASC_{0-\infty}$  a midazolamului cu 77 % în Ziua 1 și nu a avut niciun efect în Ziua 4 când midazolamul a fost administrat în asociere ca doză unică orală de 2 mg în Ziua 1 și 4. Fosaprepitant 150 mg administrat ca doză unică în Ziua 1 este un inhibitor slab al CYP3A4 fără nicio dovadă de inhibare sau inducție a CYP3A4 observată în Ziua 4.

Trebuie luate în considerare posibilele efecte de creștere a concentrațiilor plasmatice de midazolam sau alte benzodiazepine metabolizate pe calea CYP3A4 (alprazolam, triazolam) când aceste medicamente sunt administrate în asociere cu IVEMEND.

### *Diltiazem*

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu fosaprepitant 150 mg și diltiazem; cu toate acestea, următorul studiu cu 100 mg fosaprepitant trebuie luat în considerare la utilizarea IVEMEND 150 mg cu diltiazem. La pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, perfuzarea a 100 mg fosaprepitant timp de 15 minute împreună cu administrarea diltiazemului 120 mg de 3 ori pe zi a determinat o creștere a ASC a diltiazemului de 1,4 ori și o scădere mică, dar importantă din punct de vedere clinic, a presiunii sanguine, fără să determine însă o modificare a frecvenței cardiace sau a intervalului PR importante din punct de vedere clinic.

### *Inducție*

În studiul de interacțiune cu midazolam, doza unică de fosaprepitant 150 mg nu a indus CYP3A4 în Zilele 1 și 4. Se anticipează că IVEMEND va determina o inducție mai mică sau egală a CYP2C9, CYP3A4 și a glucuronoconjugării față de cea determinată de administrarea unei scheme terapeutice de 3 zile cu aprepitant oral, pentru care a fost observată o inducție tranzitorie cu efectul maxim atins la 6-8 zile după prima doză de aprepitant. Schema de tratament de 3 zile cu aprepitant oral a avut ca rezultat o reducere cu aproape 30-35 % a ASC a substraturilor CYP2C9 și o reducere de până la 64 % a concentrațiilor minime de etinilestradiol. Nu sunt disponibile date referitoare la efectele asupra CYP2C8 și CYP2C19. Se recomandă precauție atunci când warfarina, acenocumarolul, tolbutamida, fenitoina sau alte substanțe active cunoscute a fi metabolizate pe calea CYP2C9 sunt administrate împreună cu IVEMEND.

### *Warfarină*

La pacienți aflați în tratament cronic cu warfarină, timpul de protrombină (INR) trebuie monitorizat cu atenție în timpul tratamentului și timp de 14 zile după utilizarea IVEMEND pentru prevenirea senzației de greutate și a vărsăturilor induse de chimioterapie (vezi pct. 4.4).

### *Contraceptive hormonale*

Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă în timpul administrării fosaprepitantului și timp de 28 zile după aceea. Pe durata tratamentului cu fosaprepitant și timp de 2 luni după utilizarea de fosaprepitant, trebuie utilizate metode contraceptive alternative non hormonale suplimentare.

### *Antagoniști 5-HT<sub>3</sub>*

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu fosaprepitant 150 mg și antagoniști 5-HT<sub>3</sub>; cu toate acestea în studiile clinice privind interacțiunea, schema de tratament pe bază de aprepitant oral nu a prezentat efecte importante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii ondansetronului, granisetronului sau hidrodolasetronului (metabolitul activ al dolasetronului). Prin urmare, nu există dovezi de interacțiune la utilizarea IVEMEND 150 mg împreună cu antagoniști 5-HT<sub>3</sub>.



### Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii aprepitantului rezultat din administrarea de fosaprepitant 150 mg

Administrarea concomitentă de fosaprepitant cu substanțe active care inhibă activitatea CYP3A4 (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicină, telitromicină, nefazodonă și inhibitori de protează) trebuie efectuată cu prudență, deoarece este de așteptat ca asocierea să determine creșterea de mai multe ori a concentrațiilor plasmatice de aprepitant (vezi pct. 4.4). Ketoconazolul a crescut de aproape 3 ori timpul de înjumătățire plasmatică terminal al aprepitantului oral.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a fosaprepitantului cu substanțe active puternic inductoare ale activității CYP3A4 (de exemplu rifampicină, fenitoină, carbamazepină, fenobarbital), deoarece asocierea poate determina reducerea concentrațiilor plasmatice de aprepitant, cu posibila reducere a eficacității. Nu este recomandată administrarea concomitentă de fosaprepitant cu preparate din plante conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*). Rifampicina a scăzut cu 68 % timpul mediu de înjumătățire plasmatică al aprepitantului oral.

### Diltiazem

Nu au fost efectuate studii de interacțiune cu fosaprepitant 150 mg și diltiazem; cu toate acestea, următorul studiu cu 100 mg fosaprepitant trebuie luat în considerare la utilizarea IVEMEND 150 mg cu diltiazem. Perfuzarea a 100 mg fosaprepitant timp de 15 minute împreună cu administrarea diltiazemului 120 mg de 3 ori pe zi a determinat o creștere a ASC a aprepitantului de 1,5 ori. Acest efect nu a fost considerat important din punct de vedere clinic.

### Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Contracepția la bărbați și femei

Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă pe perioada administrării și timp de 28 zile după administrarea fosaprepitantului. Trebuie folosite metode contraceptive alternative non hormonale de rezervă în timpul tratamentului cu fosaprepitant și timp de 2 luni după ultima doză de aprepitant (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### Sarcina

Nu sunt disponibile date clinice privind expunerea gravidelor la fosaprepitant și aprepitant. Nu s-a stabilit complet potențialul toxicităților fosaprepitantului și aprepitantului asupra funcției de reproducere, deoarece în studiile la animale nu au putut fi atinse nivele de expunere superioare celor ale expunerii umane la doza terapeutică. Aceste studii nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Nu se cunosc efectele potențiale ale modificărilor în reglarea neurokininei asupra funcției de reproducere. IVEMEND nu trebuie administrat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

### Alăptarea

După administrarea intravenoasă de fosaprepitant, ca și după administrarea orală de aprepitant, aprepitantul este excretat în laptele femelelor de șobolani. Nu se cunoaște dacă aprepitantul este excretat în laptele uman. De aceea, alăptarea nu este recomandată în timpul tratamentului cu IVEMEND.

### Fertilitatea

Nu s-a stabilit în mod cert potențialul fosaprepitantului și aprepitantului de a afecta fertilitatea, deoarece în studiile la animale nu au putut fi atinse nivele de expunere superioare celor ale expunerii umane la doza terapeutică. Aceste studii de fertilitate nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte asupra capacității de reproducere, fertilității, dezvoltării embrionare/fetale sau numărului și motilității spermatozoizilor (vezi pct. 5.3).

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

IVEMEND poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. După utilizarea IVEMEND pot să apară amețeală și fatigabilitate (vezi pct. 4.8).

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, diverse formulări farmaceutice care conțin fosaprepitant au fost administrate unui număr total de 2687 adulți, incluzând 371 subiecți sănătoși și 2084 pacienți, și 199 copii și adolescenți cu greață și vărsături induse de chimioterapie (GVIC). Deoarece fosaprepitantul este transformat în aprepitant, acele reacții adverse asociate cu administrarea aprepitantului sunt așteptate să apară și la administrarea fosaprepitantului. Profilul de siguranță al aprepitantului a fost evaluat la aproximativ 6500 adulți și 184 copii și adolescenți.

##### Aprepitant oral

Cele mai frecvente reacții adverse raportate cu o incidență mai mare la adulții tratați cu o schemă terapeutică pe bază de aprepitant, comparativ cu cei cărora li s-a administrat terapie standard, în cursul CPEC, au fost: sughiț (4,6 % față de 2,9 %), creșterea alanin aminotransferazei (ALAT) (2,8 % față de 1,1 %), dispepsie (2,6 % față de 2,0 %), constipație (2,4 % față de 2,0 %), cefalee (2,0 % față de 1,8 %) și scăderea apetitului (2,0 % față de 0,5 %). Cea mai frecventă reacție adversă raportată cu o incidență mai mare la pacienții tratați cu o schemă terapeutică pe bază de aprepitant, comparativ cu cei cărora li s-a administrat tratament standard, în cursul CPEM a fost fatigabilitatea (1,4 % față de 0,9 %).

În timpul administrării chimioterapiei anticanceroase cu potențial emetogen, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent, cu o incidență mai mare la pacienții copii și adolescenți care urmează o schemă de tratament cu aprepitant comparativ cu schema de tratament de control, au fost sughiț (3,3% comparativ cu 0%) și hiperemie (1,1% comparativ cu 0%).

##### Lista reacțiilor adverse în format tabelar - aprepitant

Următoarele reacții adverse au fost observate într-o analiză cumulativă a studiilor CPEC și CPEM cu o incidență mai mare la aprepitant oral decât la tratamentul standard la adulți sau la pacienți copii și adolescenți sau în utilizarea după punerea pe piață.

Categoriile de frecvență prezentate în tabel se bazează pe studiile efectuate la adulți, frecvențele de apariție observate în studiile la copii și adolescenți au fost similare sau mai scăzute, cu excepția cazurilor prezentat în tabel. Unele RA mai puțin frecvente la adulți nu au fost observate în studiile efectuate la copii și adolescenți.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Infecții și infestări	candidoză, infecție stafilococică	rare
Tulburări hematologice și limfatice	neutropenie febrilă, anemie	mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de hipersensibilitate incluzând reacțiile anafilactice	mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	scăderea apetitului	frecvente
	polidipsie	rare
Tulburări psihice	anxietate	mai puțin frecvente
	dezorientare, dispoziție euforică	rare
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	frecvente
	amețeală, somnolență	mai puțin frecvente

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
	tulburare cognitivă, letargie, disgeuzie	rare
Tulburări oculare	conjunctivită	rare
Tulburări acustice și vestibulare	tinitus	rare
Tulburări cardiace	palpitații	mai puțin frecvente
	bradicardie, tulburări cardiovasculare	rare
Tulburări vasculare	bufeuri/hiperemie	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	sughiț	frecvente
	durere orofaringiană, strănut, tuse, creșterea secrețiilor nazale, iritație faringiană	rare
Tulburări gastro-intestinale	constipație, dispepsie	frecvente
	eructație, greață*, vărsături*, boală de reflux gastro-esofagian, durere abdominală, xerostomie, flatulență	mai puțin frecvente
	ulcer duodenal perforat, stomatită, distensie abdominală, materii fecale tari, colită neutropenică	rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupții cutanate tranzitorii, acnee	mai puțin frecvente
	fotosensibilitate, hiperhidroză, seboree, leziuni cutanate, erupții cutanate tranzitorii pruriginoase, sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică	rare
	prurit, urticarie	cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	slăbiciune musculară, spasme musculare	rare
Tulburări renale și ale căilor urinare	disurie	mai puțin frecvente
	polakiurie	rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	fatigabilitate	frecvente
	astenie, stare de rău general	mai puțin frecvente
	edeme, disconfort toracic, tulburări de mers	rare
Investigații diagnostice	creșterea concentrațiilor ALT	frecvente
	creșterea concentrațiilor AST, creșterea concentrațiilor fosfatazei alcaline	mai puțin frecvente
	hematurie pozitivă, hiponatremie, scădere ponderală, scăderea numărului de neutrofile, glicozurie, creșterea debitului urinar	rare

\*Greața și vărsăturile au reprezentat parametrii de eficacitate în primele 5 zile ale tratamentului post-chimioterapic și au fost raportate ca reacții adverse numai după aceea.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Profilurile reacțiilor adverse pentru extensia Multiple-Cycle (cicluri multiple) din studiile la adulți CPEC și CPEM de până la 6 cicluri suplimentare de chimioterapie au fost, în general, similare cu cele observate în Ciclul 1.

Într-un studiu clinic suplimentar controlat cu comparator activ, la 1169 pacienți adulți cărora li s-a administrat apreptant și CPEC, profilul reacțiilor adverse a fost, în general, similar celui observat în alte studii CPEC cu apreptant.

Reacții adverse suplimentare au fost observate la pacienții adulți tratați cu apreptant pentru greața și vărsăturile postoperatorii (GVPO) și cu o incidență mai mare decât cu ondasetron: dureri în etajul abdominal superior, zgomote intestinale anormale, constipație\*, disartrie, dispnee, hipoestezie,

insomnie, mioză, greață, perturbări senzoriale, disconfort gastric, subileus\*, acuitate vizuală redusă, wheezing.

\*Raportat la pacienții care utilizează o doză mai mare de apreipitant.

### Fosapreipitant

Într-un studiu clinic controlat cu comparator activ la pacienții adulți cărora li s-a administrat CPEC, siguranța a fost evaluată la 1143 pacienți care au urmat schema de tratament de 1 zi cu IIVEMEND 150 mg comparativ cu 1169 pacienți care au urmat schema de tratament de 3 zile cu apreipitant. În plus, într-un studiu clinic placebo-controlat efectuat la pacienții adulți cărora li s-a administrat CPEM, siguranța a fost evaluată la 504 pacienți cărora li s-a administrat o singură doză de IIVEMEND 150 mg comparativ cu 497 pacienți care au urmat schema de tratament de control.

Într-o analiză cumulativă a 3 studii clinice cu comparator activ efectuate la copii și adolescenți (începând cu vârsta de 6 luni până la 17 ani), cărora li s-a administrat CPEC sau CPEM și o doză unică de IIVEMEND egală sau mai mare decât doza recomandată pentru schema de tratament de 1 zi, siguranța a fost evaluată pentru 139 pacienți care au urmat schema de tratament de 1 zi cu IIVEMEND. În aceeași analiză, siguranța a fost evaluată pentru 199 pacienți cărora li s-a administrat fie CPEC sau CPEM și o doză unică de IIVEMEND egală sau mai mare decât doza recomandată pentru schema de tratament de 3 zile. Au fost incluse și datele privind siguranța obținute după administrarea schemelor de tratament de 3 zile i.v./oral/oral.

La pacienți copii și adolescenți nu sunt disponibile date privind administrarea schemei de tratament cu fosapreipitant i.v. de 3 zile. La pacienți copii și adolescenți, profilul de siguranță al schemei de tratament de 3 zile cu fosapreipitant i.v. se estimează a fi similar cu cel al schemei de tratament de 1 zi cu fosapreipitant întrucât valorile scăzute ale concentrațiilor plasmatice minime zilnice nu cresc semnificativ expunerile în zilele următoare.

Profilul de siguranță al fosapreipitantului la adulți și pacienți copii și adolescenți a fost, în general, similar celui observat pentru apreipitant.

### Lista reacțiilor adverse în format tabelar - fosapreipitant

Următoarele reacții adverse au fost raportate la pacienții adulți cărora li s-a administrat fosapreipitant în studiile clinice sau după punerea pe piață și nu au fost raportate la apreipitant după cum s-a descris mai sus. Categoriile de frecvență din tabel se bazează pe studiile clinice efectuate la adulți; frecvențele de apariție observate în studiile clinice efectuate la copii și adolescenți au fost similare sau mai mici. Unele reacții adverse care sunt observate frecvent la adulți nu au fost observate în studiile clinice efectuate la copii și adolescenți.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
Tulburări vasculare	hiperemie cutanată tranzitorie, tromboflebită (predominant, tromboflebită la locul perfuzării)	mai puțin frecvente
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	eritem	mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	eritem la locul perfuzării, durere la locul perfuzării, prurit la locul perfuzării	mai puțin frecvente
	indurație la locul perfuzării	rare
	reacții de hipersensibilitate imediată, incluzând hiperemie cutanată tranzitorie, eritem, dispnee, reacții anafilactice/șoc anafilactic	cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	creșterea tensiunii arteriale	mai puțin frecvente

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

În cazul unui supradozaj trebuie întreruptă administrarea fosaprepitantului și trebuie efectuate tratament general de susținere a funcțiilor vitale și monitorizare. Datorită acțiunii antiemetice a aprepitantului, este posibil ca emeza indusă de medicamente să nu fie eficientă în aceste cazuri.

Aprepitantul nu poate fi îndepărtat prin hemodializă.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antiemetice și medicamente pentru combaterea grețurilor, codul ATC: A04AD12.

Fosaprepitantul este promedicamentul aprepitantului iar la administrarea intravenoasă este transformat rapid în aprepitant (vezi pct. 5.2). Contribuția fosaprepitantului la efectul antiemetic global nu a fost caracterizată pe deplin, dar o contribuție trecătoare în timpul fazei inițiale nu poate fi exclusă. Aprepitantul este un antagonist selectiv, cu afinitate înaltă, al receptorilor neurokininici 1 (NK<sub>1</sub>) pentru substanța P umană. Efectul farmacologic al fosaprepitantului este atribuit aprepitantului.

Schema de tratament de 1 zi cu fosaprepitant la adulți

#### Chimioterapie cu potențial emetogen crescut (CPEC)

Într-un studiu randomizat, paralel, dublu-orb, controlat cu comparator activ, IVEMEND 150 mg (N = 1147) a fost comparat cu o schemă terapeutică de 3 zile cu aprepitant (N = 1175) la pacienți adulți cărora li s-a administrat o schemă terapeutică CPEC care a inclus cisplatină ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). Schemă terapeutică incluzând fosaprepitant a constat în fosaprepitant 150 mg în Ziua 1 în asociere cu ondansetron 32 mg i.v. în Ziua 1 și dexametazonă 12 mg în Ziua 1, 8 mg în Ziua 2 și 8 mg de două ori pe zi în Zilele 3 și 4. Schema de tratament incluzând aprepitant a constat în aprepitant 125 mg în Ziua 1 și 80 mg/zi în Zilele 2 și 3 în asociere cu ondansetron 32 mg i.v. în Ziua 1 și dexametazonă 12 mg în Ziua 1 și 8 mg zilnic în Zilele 2 până la 4. Fosaprepitant placebo, aprepitant placebo și dexametazonă placebo (seara în Zilele 3 și 4) au fost utilizate pentru a menține mascarea (vezi pct. 4.2). Deși în studiile clinice a fost folosită doza de 32 mg ondansetron administrat intravenos, aceasta nu mai este doza recomandată. A se vedea informațiile despre medicament pentru antagonistul receptorilor 5-HT<sub>3</sub> selectat pentru informații corespunzătoare privind dozarea.

Evaluarea eficacității s-a bazat pe următoarele obiective compuse: răspuns complet atât în faza globală cât și în fazele întârziate și absența vărsăturilor în faza globală. S-a demonstrat că IVEMEND 150 mg nu este inferior schemei terapeutice de 3 zile cu aprepitant. Un rezumat al criteriilor principale și secundare finale de evaluare este prezentat în Tabelul 1.

Tabelul 3  
Procentul răspunsurilor la pacienții adulți cărora li s-a administrat chimioterapie cu potențial emetogen crescut, pe grupe de tratament și fază — Ciclul 1

CRITERII FINALE DE EVALUARE*	Schemă terapeutică pe bază de fosaprepitant (N = 1106)** %	Schemă terapeutică pe bază de aprepitant (N = 1134)** %	Diferențe† (ÎI 95 %)
<b>Răspuns complet‡</b>			
Global§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1, 3,3)
Fază întârziată§§	74,3	74,2	0.1 (-3.5, 3.7)
Fără vărsături			
Global§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3, 2,0)

\*Criteriul final principal de evaluare este îngroșat.

\*\*N: Numărul de pacienți adulți incluși în analiza primară a răspunsului complet.

†Diferența și intervalul de încredere (ÎI) au fost calculate utilizând metoda propusă de Miettinen și Nurminen și ajustate în funcție de sex.

‡Răspuns complet = absența vărsăturilor și absența administrării tratamentului de urgență.

§Global = 0 până la 120 ore după inițierea chimioterapiei cu cisplatină.

§§Fază întârziată = 25 până la 120 ore după inițierea chimioterapiei cu cisplatină.

#### Chimioterapie cu potențial emetogen moderat (CPEM)

Într-un studiu randomizat, paralel, dublu-orb, placebo-controlat, IVEMEND 150 mg (N = 502) în asocieră cu ondansetron și dexametazonă a fost comparat cu ondansetron și dexametazonă administrate în monoterapie (schemă terapeutică de control) (N = 498), la pacienții adulți care au urmat o schemă de chimioterapie cu potențial emetogen moderat. În Ziua 1, schema de tratament pe bază de fosaprepitant a fost formată din fosaprepitant 150 mg în asocieră cu ondansetron 8 mg administrat oral în 2 doze și dexametazonă 12 mg administrată oral. În Zilele 2 și 3, pacienții din grupul în care s-a administrat fosaprepitant au utilizat placebo la fiecare 12 ore, în locul ondansetronului. În Ziua 1, schema de tratament de control a fost formată din fosaprepitant-placebo 150 mg administrat i.v. în asocieră cu ondansetron 8 mg administrat oral în 2 doze și dexametazonă 20 mg administrată oral. În zilele 2 și 3, pacienților din grupul de control li s-a administrat oral ondansetron 8 mg la fiecare 12 ore. Fosaprepitant-placebo și dexametazonă-placebo (în Ziua 1) au fost utilizate pentru a menține confidențialitatea tratamentului.

Eficacitatea fosaprepitantului a fost evaluată în funcție de criteriile finale principale și secundare de evaluare enumerate în Tabelul 2 și s-a dovedit a fi superioară schemei terapeutice de control în ceea ce privește răspunsul complet în faza întârziată și în faza globală.

Tabelul 4  
Procentul răspunsurilor la pacienții adulți cărora li s-a administrat chimioterapie cu potențial emetogen moderat, pe grupe de tratament și fază

CRITERII FINALE DE EVALUARE*	Schemă terapeutică pe bază de fosaprepitant (N = 502)** %	Schemă terapeutică de control (N = 498)** %	Valoarea-p
<b>Răspuns complet†</b>			
Fază întârziată‡	78,9	68,5	< 0,001
Răspuns complet†			
Global§	77,1	66,9	< 0,001

Fază acută§§	93,2	91	0,184
--------------	------	----	-------

\*Criteriul final principal de evaluare este îngroșat.

\*\*N: Numărul de pacienți adulți incluși în populația în intenție de tratament.

†Răspuns complet = absența vărsăturilor și absența administrării tratamentului de urgență.

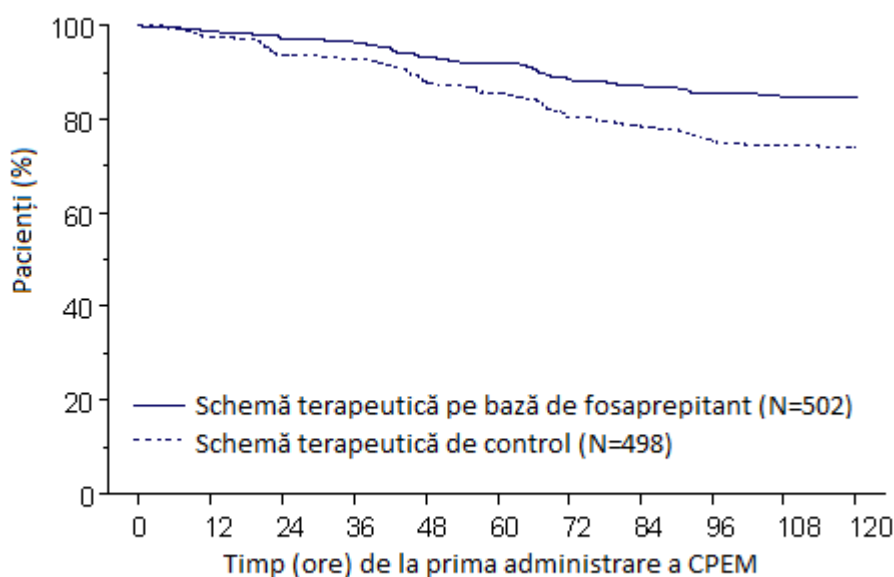
‡Fază întârziată = 25 până la 120 ore după inițierea chimioterapiei.

§Global = 0 până la 120 ore după inițierea chimioterapiei.

§§Fază acută= 0 până la 24 ore după inițierea chimioterapiei.

Timpul estimat până la prima emeză este descris de curba Kaplan-Meier din Figura 1.

Figura 1  
Procentul pacienților adulți cărora li s-a administrat chimioterapie cu potențial emetrogen moderat care nu prezintă emeză în decursul timpului



### Copii și adolescenți

În 3 studii clinice deschise, controlate cu comparator activ, pacienților copii și adolescenți începând cu vârsta de 6 luni până la 17 ani li s-a administrat chimioterapie cu potențial emetogen crescut sau moderat și o doză unică de fosaprepitant egală sau mai mare decât doza recomandată pentru schema de tratament de 1 zi (139 pacienți) sau pentru schema de tratament de 3 zile (199 pacienți), în asociere cu ondansetron, cu sau fără dexametazonă.

#### Pacienți copii și adolescenți care urmează o schemă de tratament de 1 zi cu fosaprepitant

Eficacitatea schemei de tratament de 1 zi cu fosaprepitant la pacienți copii și adolescenți a fost extrapolată de la cea demonstrată la adulții care au urmat schema de tratament de 1 zi cu fosaprepitant, așa cum este descris la subpunctul Schema de tratament de 1 zi cu fosaprepitant la adulți.

Este de așteptat ca eficacitatea schemei de tratament de 1 zi cu fosaprepitant la pacienți copii și adolescenți să fie similară cu cea de la schema de tratament de 1 zi cu fosaprepitant la adulți.

#### Pacienți copii și adolescenți care urmează o schemă de tratament de 3 zile cu fosaprepitant

Eficacitatea schemei de tratament de 3 zile cu fosaprepitant la pacienți copii și adolescenți se bazează pe cea demonstrată la pacienți copii și adolescenți care au urmat schema de tratament de 3 zile cu aprepitant administrat oral.

Este de așteptat ca eficacitatea schemei de tratament de 3 zile cu fosaprepitant la pacienți copii și adolescenți să fie similară cu cea de la schema de tratament de 3 zile cu aprepitant administrat oral. Pentru informații clinice complete privind studiile clinice realizate cu aprepitant administrat oral, a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului pentru EMEND capsule și EMEND pulbere pentru suspensie orală.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

La administrarea intravenoasă, fosaprepitantul, un promedicament al aprepitantului, este rapid transformat în aprepitant. În 30 minute de la terminarea perfuziei, concentrațiile plasmatice ale fosaprepitantului sunt sub nivelele cuantificabile.

### Aprepitant după administrarea de fosaprepitant

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 150 mg fosaprepitant, administrată sub formă de perfuzie timp de 20 minute la voluntari adulți sănătoși, media  $ASC_{0-\infty}$  a aprepitantului a fost 35,0  $\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}$  și media concentrației maxime a aprepitantului a fost 4,01  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Distribuție

Aprepitantul se leagă în proporție mare de proteine, media fiind de 97 %. La om, la starea de echilibru, media geometrică a volumului aparent de distribuție ( $V_{d,ss}$ ) a aprepitantului estimat după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 150 mg fosaprepitant este de aproximativ 82 l.

### Biotransformare

Prin incubarea *in vivo* cu preparate din ficat uman, fosaprepitantul a fost rapid transformat în aprepitant. În plus, în preparatele S9 din alte țesuturi umane incluzând rinichi, plămân și intestin, fosaprepitantul se transformă rapid și aproape complet în aprepitant. Astfel, se pare că transformarea fosaprepitantului în aprepitant poate să apară în multiple țesuturi. La om, fosaprepitantul administrat intravenos a fost rapid transformat în aprepitant, în 30 minute de la terminarea perfuziei.

Aprepitantul suferă o metabolizare marcată. După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 100 mg fosaprepitant marcat cu [ $^{14}\text{C}$ ], un promedicament pentru aprepitant, la adulți tineri sănătoși, aprepitantul este responsabil pentru aproximativ 19 % din radioactivitatea plasmatică determinată după 72 ore, ceea ce indică prezența substanțială a metabolizilor în plasmă. În plasma umană au fost identificați doisprezece metabolii ai aprepitantului. Metabolizarea aprepitantului se produce, în principal, prin oxidarea inelului morfolinic și a catenelor sale, metabolizii rezultați având o activitate slabă. Studiile *in vitro* care au utilizat microzomi hepatici umani indică faptul că aprepitantul este metabolizat în principal de către CYP3A4, cu o contribuție potențială minoră a CYP1A2 și CYP2C19.

Toți metabolizii observați în urină, fecale și plasmă după administrarea intravenoasă a unei doze de 100 mg fosaprepitant marcat cu [ $^{14}\text{C}$ ] au fost, de asemenea, observați după administrarea orală a unei doze de aprepitant marcat cu [ $^{14}\text{C}$ ]. În timpul conversiei a 245,3 mg fosaprepitant dimeglumină (echivalent cu 150 mg fosaprepitant) în aprepitant, sunt eliberate 23,9 mg acid fosforic și 95,3 mg meglumină.

### Eliminare

Aprepitantul nu se elimină nemetabolizat prin urină. Metabolizii sunt excretați în urină și pe calea excreției biliare, în fecale. După administrarea intravenoasă la subiecți sănătoși a unei doze unice de 100 mg fosaprepitant marcat cu [ $^{14}\text{C}$ ], 57 % din radioactivitate a fost detectată în urină și 45 % în materiile fecale.

Farmacocinetica aprepitantului este nelineară în limitele dozelor clinice. După administrarea intravenoasă a unei doze de 150 mg fosaprepitant, timpul de înjumătățire prin eliminare al aprepitantului a fost de aproximativ 11 ore. După administrarea intravenoasă a unei doze de 150 mg fosaprepitant, media geometrică a clearance-ului plasmatic al aprepitantului a fost de aproximativ 73 ml/min.

### Farmacocinetica pentru grupe speciale de pacienți

*Insuficiență hepatică:* Fosaprepitantul este metabolizat în țesuturi extrahepatice variate; de aceea, nu este de așteptat ca insuficiența hepatică să influențeze biotransformarea fosaprepitantului în aprepitant. Insuficiența hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) nu influențează farmacocinetica aprepitantului în mod clinic semnificativ. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.



Din datele existente nu pot fi trase concluzii referitoare la influența insuficienței hepatice moderate (Child-Pugh clasa B) asupra farmacocineticii aprepitantului. Nu există date clinice sau farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

*Insuficiență renală:* La pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/min) și la cei cu afecțiuni renale în stadiu terminal care necesită hemodializă (ARST) a fost administrată o doză unică de 240 mg aprepitant oral.

La pacienții cu insuficiență renală severă,  $ASC_{0-\infty}$  a aprepitantului total (liber și legat de proteine) a scăzut cu 21 %, iar  $C_{max}$  a scăzut cu 32 %, comparativ cu subiecții sănătoși. La pacienții cu ARST care fac hemodializă,  $ASC_{0-\infty}$  a aprepitantului total a scăzut cu 42 %, iar  $C_{max}$  a scăzut cu 32 %. Datorită scăderii ușoare a legării aprepitantului de proteine la pacienții cu afecțiuni renale,  $ASC$  a aprepitantului liber, farmacologic activ, nu a fost influențată semnificativ la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu subiecții sănătoși. Hemodializa efectuată la 4 sau 48 ore după administrarea dozei nu a avut efecte semnificative asupra farmacocineticii aprepitantului; mai puțin de 0,2 % din doză a fost recuperată în dializat.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală sau la pacienți cu ARST tratați prin hemodializă.

*Copii și adolescenți:* În Tabelul 5 sunt prezentate valorile medii simulate ale  $ASC_{0-24\text{ ore}}$  pentru aprepitant, valorile medii ale concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) în Ziua 1 și concentrațiile medii la sfârșitul Zilei 1, Zilei 2 și Zilei 3, la pacienți copii și adolescenți (începând cu vârsta de 6 luni până la 17 ani) pentru schema de tratament de 3 zile i.v./i.v./i.v.

Tabelul 5: Parametrii farmacocinetici ai aprepitantului pentru schema de tratament de 3 zile cu fosaprepitant i.v. la pacienți copii și adolescenți

Populația	Doza pentru 3 zile i.v./i.v./i.v.	$ASC_{0-24\text{ ore}}$ (ng*oră/ml)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{24}$ (ng/ml)	$C_{48}$ (ng/ml)	$C_{72}$ (ng/ml)
12 – 17 ani	115 mg, 80 mg, 80 mg	21172	2475	454	424	417
6 - < 12 ani	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25901	2719	518	438	418
2 - < 6 ani		20568	2335	336	248	232
6 luni – < 2 ani		16979	1916	256	179	167

În Tabelul 6 sunt prezentate valorile medii simulate ale  $ASC_{0-24\text{ ore}}$  pentru aprepitant, valorile medii ale concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) în Ziua 1 și concentrațiile medii la sfârșitul Zilei 1, Zilei 2 și Zilei 3, la pacienți copii și adolescenți (începând cu vârsta de 6 luni până la < 12 ani) și valorile medii observate ale  $ASC_{0-24\text{ ore}}$ , valorile medii ale concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) în Ziua 1 și concentrațiile medii la sfârșitul Zilei 1, Zilei 2 și Zilei 3, la pacienți copii și adolescenți (de la 12 până la 17 ani) pentru schema de tratament de 1 zi cu fosaprepitant i.v.

Tabelul 6: Parametrii farmacocinetici ai aprepitantului pentru schema de tratament de 1 zi cu fosaprepitant i.v. la pacienți copii și adolescenți

Populația	Doza pentru 1 zi i.v.	ASC <sub>0-24 ore</sub> (ng*oră/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 ani	150 mg	30400	3500	735	NR*	NR*
6 - < 12 ani	4 mg/kg	35766	3637	746	227	69,2
2 - < 6 ani		28655	3150	494	108	23,5
6 luni – < 2 ani	5 mg/kg	30484	3191	522	112	24,4

\*NR = Nu a fost raportat

Analiza farmacocinetică populațională pentru aprepitant la pacienți copii și adolescenți (începând cu vârsta de 6 luni până la 17 ani) sugerează faptul că sexul și rasa nu au un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii aprepitantului.

#### Relația între concentrație și efect

Studiile imagistice utilizând tomografia cu emisie de pozitroni (PET) efectuate la bărbați tineri sănătoși cărora li s-a administrat intravenos o singură doză de 150 mg fosaprepitant (N = 8), utilizând un traser cu specificitate crescută pentru receptorii NK<sub>1</sub>, au demonstrat o saturare de ≥100 % a receptorilor cerebrali NK<sub>1</sub> la T<sub>max</sub> și la 24 ore, ≥97 % la 48 ore și între 41 % și 75 % la 120 ore după administrarea dozei. În acest studiu, saturarea receptorilor cerebrali NK<sub>1</sub> a fost bine corelată cu concentrațiile plasmatice de aprepitant.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice obținute prin administrarea intravenoasă a fosaprepitantului și administrarea orală a aprepitantului nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale de toxicitate după administrare unică și după doze repetate, genotoxicitate (incluzând teste *in vitro*) și de toxicitate asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării.

Potențialul carcinogen a fost investigat la rozătoare doar prin administrarea orală a aprepitantului. Cu toate acestea, trebuie reținut că rezultatele studiilor de toxicitate efectuate la rozătoare, iepuri și maimuțe, inclusiv studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, sunt limitate, deoarece expunerile sistemice la fosaprepitant și aprepitant au fost similare sau chiar inferioare expunerii terapeutice la adulți. În studii privind siguranța farmacologică și toxicitatea la doze repetate, efectuate la câine, valorile C<sub>max</sub> ale fosaprepitantului și ASC ale aprepitantului au fost de până la 3 ori și, respectiv, 40 ori mai mari decât valorile clinice.

Într-un studiu privind toxicitatea juvenilă la câinii cărora li s-a administrat fosaprepitant din ziua postnatală 14 până în ziua 42, s-a observat scăderea greutatei testiculare și a dimensiunii celulelor Leydig la masculi la doza de 6 mg/kg și zi și creșterea greutatei uterului, hipertrofia uterului și a colului uterin și edemul țesutului vaginal au fost observate la femele începând cu doza de 4 mg/kg și zi. Într-un studiu de toxicitate juvenilă efectuat la șobolani cărora li s-a administrat aprepitant din ziua postnatală 10 până în ziua 63, s-a observat o deschidere vaginală timpurie la femele începând cu doza de 250 mg/kg de două ori pe zi și la o separare prepuțială întârziată la masculi începând cu doza de 10 mg/kg de două ori pe zi. Nu s-au observat efecte corelate cu tratamentul asupra împerecherii, fertilității sau privind supraviețuirea embrionică/fetală și nici modificări patologice la nivelul organelor reproducătoare. Nu au existat limite privind expunerea relevantă clinic la aprepitant. În cazul tratamentului de scurtă durată, aceste rezultate nu sunt considerate a fi relevante clinic.

La animalele de laborator, formele farmaceutice fără destinație comercială care conțin fosaprepitant au determinat toxicitate vasculară și hemoliză la concentrații sub 1 mg/ml și mai mari, în funcție de forma farmaceutică. La administrarea de forme farmaceutice fără destinație comercială la concentrații ale fosaprepitantului de 2,3 mg/ml și mai mari, a fost prezentă, de asemenea, hemoliza la nivelul celulelor sanguine umane izolate, cu toate că testele în sângele total uman au fost negative. La administrarea formei farmaceutice comerciale, nu s-a evidențiat hemoliză, la concentrații ale fosaprepitantului de până la 1 mg/ml în sângele total uman și eritrocitele umane izolate.

După administrarea paravenoasă, subcutanată și intramusculară la iepuri, fosaprepitantul a determinat inițial inflamație locală acută tranzitorie. La sfârșitul perioadei de urmărire (după doza din ziua 8), după administrarea paravenoasă și intramusculară s-au observat modificări locale de ușoară inflamație subacută și în plus, ca urmare a administrării intramusculare, s-au observat modificări de tip degenerare/necroză musculară focală moderată însoțită de regenerare musculară.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Edetat disodic (E386)  
Polisorbat 80 (E433)  
Lactoză anhidră  
Hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului) și/sau  
Acid clorhidric diluat (E507) (pentru ajustarea pH-ului)

### **6.2 Incompatibilități**

IVEMEND este incompatibil cu soluțiile care conțin cationi bivalenți (de exemplu  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ), inclusiv soluțiile Hartman și Ringer lactat. Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

După reconstituire și diluare, stabilitatea chimică și fizică până la utilizare a fost demonstrată la 25°C pentru 24 ore.

Din punct de vedere microbiologic medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul scurs până la utilizare și condițiile de păstrare în acest interval de timp sunt responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu ar trebui să depășească 24 ore la 2 până la 8°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon de 10 ml din sticlă incoloră tip I cu un dop din cauciuc clorobutilic sau bromobutilic și un sigiliu din aluminiu, cu un capac detașabil din plastic de culoare gri.

Mărimi de ambalaj: 1 sau 10 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, IVEMEND trebuie reconstituit și apoi diluat.

Prepararea IVEMEND 150 mg pentru administrare intravenoasă:

1. Injectați 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) în interiorul flaconului. Asigurați-vă că soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) este adăugată în flacon de-a lungul peretelui flaconului pentru a preveni producerea de spumă. Învârțiți ușor flaconul. Evitați să pulverizați și să agitați soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) în flacon.
2. Preparați o pungă de perfuzie umplută cu **145 ml** soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (de exemplu, extrăgând 105 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) dintr-o pungă cu 250 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Extrageți întregul volum din flacon și transferați-l într-o pungă de perfuzie conținând 145 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a realiza un volum total de **150 ml și concentrația finală de 1 mg/ml**. Răsturnați cu grijă punga de 2-3 ori.
4. Stabiliți volumul pentru administrare din punga cu soluție perfuzabilă preparată, ținând cont de doza recomandată (vezi pct. 4.2).

### Adulți

Trebuie administrat întregul volum (150 ml) de soluție perfuzabilă preparată din pungă.

### Copii și adolescenți

La pacienți începând cu vârsta de 12 ani, volumul pentru administrare se calculează după cum urmează:

- Volumul pentru administrare (ml) este egal cu doza recomandată (mg)

La pacienți începând cu vârsta de 6 luni până la mai puțin de 12 ani, volumul pentru administrare se calculează după cum urmează:

- Volumul pentru administrare (ml) = doza recomandată (mg/kg) x greutate corporală (kg)
  - **Notă: Nu depășiți dozele maxime (vezi pct. 4.2)**

5. Dacă este necesar, pentru volume mai mici de 150 ml, volumul calculat poate fi transferat într-o pungă de dimensiuni corespunzătoare sau într-o seringă înainte de a fi administrat prin perfuzare.

Aspectul soluției reconstituite este același cu aspectul solventului.

Înainte de administrare, medicamentul reconstituit și diluat trebuie inspectat vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare.

Aruncați orice soluție rămasă și material rezidual. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Medicamentul nu trebuie reconstituit sau amestecat cu soluții pentru care compatibilitatea fizică și chimică nu a fost stabilită (vezi pct. 6.2).

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 11 ianuarie 2008  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 11 ianuarie 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE 150 mg****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

IVEMEND 150 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă  
Fosaprepitant

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține fosaprepitant dimeglumină echivalent cu fosaprepitant 150 mg, care corespunde la aprepitant 130,5 mg. După reconstituire și diluare 1 ml soluție conține fosaprepitant 1 mg (1 mg/ml).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Edetat disodic, polisorbitat 80, lactoză anhidră, NaOH și/sau HCl diluat (pentru ajustarea pH-ului). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

pulbere pentru soluție perfuzabilă  
1 flacon  
10 flacoane

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Pentru o singură administrare.  
Utilizarea aprepitantului oral nu este necesară  
A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

**După reconstituire și diluare:** 24 ore la 25°C.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/07/437/003 1 x 1 flacon  
EU/1/07/437/004 1 x 10 flacoane

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

IVEMEND 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr}  
SN: {număr}  
NN: {număr}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON 150 mg**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

IVEMEND 150 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă  
Fosaprepitant  
Administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### IVEMEND 150 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă fosaprepitant

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IVEMEND și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IVEMEND
3. Cum să utilizați IVEMEND
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IVEMEND
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este IVEMEND și pentru ce se utilizează

IVEMEND conține substanța activă fosaprepitant care este transformată în aprepitant în corpul dumneavoastră. Aparține unui grup de medicamente numite „antagoniști ai receptorilor neurokininici 1 (NK<sub>1</sub>)”. Creierul are o zonă specifică ce controlează greața și vărsăturile. IVEMEND funcționează prin blocarea semnalelor către acea zonă, astfel reducând greața și vărsăturile. IVEMEND este utilizat la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 6 luni **în asociere cu alte medicamente** pentru a preveni greața și vărsăturile cauzate de chimioterapie (tratamentul împotriva cancerului), care este un declanșator puternic sau moderat al stării de greață și vărsăturilor.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IVEMEND

##### Nu utilizați IVEMEND:

- dacă sunteți alergic la fosaprepitant, aprepitant, polisorbit 80 sau la oricare dintre celelalte componente (enumerare la pct. 6).
- concomitent cu medicamente conținând pimizidă (utilizată în tratamentul bolilor psihice), terfenadină și astemizol (utilizate pentru febra fânului și alte afecțiuni alergice), cisapridă (utilizată în tratamentul problemelor digestive). Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați aceste medicamente, deoarece este necesară modificarea tratamentului înainte de a începe să utilizați IVEMEND.

##### Atenționări și precauții

Înainte să utilizați IVEMEND, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Înainte de tratamentul cu acest medicament, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu ficatul deoarece ficatul este important în transformarea medicamentului în organism. Prin urmare, medicul dumneavoastră va trebui să vă supravegheze funcția ficatului.

##### Copii și adolescenți

Nu administrați IVEMEND copiilor cu vârsta mai mică de 6 luni sau care au greutatea mai mică de 6 kg, deoarece nu a fost studiat la această populație.

### **IVEMEND împreună cu alte medicamente**

IVEMEND poate influența acțiunea altor medicamente atât în timpul cât și după tratamentul cu IVEMEND. Există câteva medicamente care nu trebuie luate cu IVEMEND (cum sunt pimozidă, terfenadină, astemizol și cisapridă) sau care necesită ajustarea dozei (vezi, de asemenea, „Nu utilizați IVEMEND”).

Efectele IVEMEND sau a altor medicamente pot fi influențate dacă luați IVEMEND împreună cu alte medicamente inclusiv cele enumerate mai jos. Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente anticoncepționale care pot include anticoncepționale orale, plasturi, implanturi și anumite dispozitive intrauterine (DIU) care eliberează hormoni pot să nu acționeze adecvat când sunt luate împreună cu IVEMEND. O altă metodă sau o metodă suplimentară non hormonală de prevenire a sarcinii trebuie utilizată în timpul tratamentului cu IVEMEND și timp de până la 2 luni după utilizarea IVEMEND,
- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus (imunosupresoare),
- alfentanil, fentanil (utilizate în tratamentul durerii),
- chinidină (utilizată în tratamentul bătailor neregulate ale inimii),
- irinotecan, etoposid, vinorelbina, ifosfamidă (medicamente utilizate în tratamentul cancerului),
- medicamente conținând derivați de alcaloizi de ergot cum ar fi ergotamină și diergotamină (utilizate în tratamentul migrenelor),
- warfarină, acenocumarol (anticoagulante; pot fi necesare teste sanguine),
- rifampicină, claritromicină, telitromicină (antibiotice utilizate în tratamentul infecțiilor),
- fenitoină (un medicament utilizat în tratamentul convulsiilor),
- carbamazepină (utilizată în tratamentul epilepsiei),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (medicamente utilizate pentru calmare sau pentru a vă ajuta să dormiți),
- sunătoare (un preparat din plante utilizat în tratamentul depresiei),
- inhibitori de protează (utilizați în tratamentul infecțiilor cu HIV),
- ketoconazol cu excepția șamponului (utilizat pentru a trata sindromul Cushing – atunci când organismul produce cortizol în exces),
- itraconazol, voriconazol, posaconazol (antifungice),
- nefazodonă (utilizată în tratamentul depresiei),
- diltiazem (utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale),
- corticosteroizi (cum sunt dexametazona și metilprednisolona),
- medicamente anxiolitice (cum este alprazolamul),
- tolbutamidă (un medicament utilizat în tratamentul diabetului)

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente sau medicamente pe bază de plante.

### **Sarcina și alăptarea**

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Pentru informații cu privire la contracepție, vezi „IVEMEND împreună cu alte medicamente”.

Nu se știe dacă IVEMEND este excretat în laptele matern; de aceea, nu este recomandată alăptarea în timpul tratamentului cu acest medicament. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați înainte de a utiliza acest medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Trebuie avut în vedere faptul că unele persoane prezintă amețeală și somnolență după utilizarea IVEMEND. Dacă prezentați amețeală sau somnolență după utilizarea acestui medicament, evitați să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje (vezi „Reacții adverse posibile”).

### **IVEMEND conține sodiu**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per doză, practic ‘nu conține sodiu’.

### **3. Cum să utilizați IVEMEND**

La adulți (începând cu vârsta de 18 ani), doza recomandată de IVEMEND este 150 mg fosaprepitant în Ziua 1 (ziua chimioterapiei).

La copiii și adolescenții (de la 6 luni până la 17 ani), doza recomandată de IVEMEND este stabilită pe baza vârstei și greutateii pacientului. În funcție de tipul de tratament chimioterapic, există două moduri în care IVEMEND poate fi administrat:

IVEMEND este administrat numai în Ziua 1 (o singură zi de chimioterapie)

IVEMEND este administrat în Ziua 1, 2 și 3 (o singură zi sau mai multe zile de chimioterapie)

- Formele farmaceutice administrate oral care conțin aprepitant pot fi prescrise în Zilele 2 și 3 ca substitut al IVEMEND.

Pulberea este reconstituită și diluată înainte de utilizare. Soluția perfuzabilă vă este administrată de către un profesionist din domeniul sănătății, cum este un medic sau un asistent medical, printr-o perfuzie intravenoasă (picătură cu picătură) aproximativ cu 30 minute înainte de a începe tratamentul chimioterapic la adulți sau cu 30 – 60 minute înainte de a începe tratamentul chimioterapic la copii și adolescenți. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să continuați să utilizați alte medicamente incluzând un corticosteroid (cum este dexametazona) și un „antagonist 5HT<sub>3</sub>” (cum este ondansetronul) pentru a preveni greața și vărsăturile. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Opriiți utilizarea IVEMEND și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse, care pot fi grave și pentru care e posibil să aveți nevoie urgent de tratament medical:**

- Urticarie, erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, dificultate la respirație sau înghițire sau o scădere însemnată a tensiunii arteriale (cu frecvență necunoscută, nu poate fi estimată din datele disponibile); acestea sunt semnele unei reacții alergice grave.

Alte reacții adverse care au fost raportate sunt enumerate mai jos.

**Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) sunt:**

- constipație, indigestie,
- durere de cap,
- oboseală,
- pierderea poftei de mâncare,
- sughit,
- valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge.

**Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sunt:**

- amețelă, somnolență
- acnee, erupției trecătoare pe piele,
- neliniște,
- eructație, greață, vărsături, arsuri stomacale, durere de stomac, senzație de uscăciune a gurii, flatulență,
- creșterea micțiunilor dureroase sau însoțite de senzație de arsură,



- slăbiciune, stare generală de rău,
- înroșirea feței/pielii, bufeuri,
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii, creșterea tensiunii arteriale,
- febră însoțită de creșterea riscului de infecție, scăderea numărului de globule roșii din sânge,
- durere la locul injectării, înroșire la locul injectării, mâncărime la locul injectării, inflamația venei la locul injectării.

**Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane) sunt:**

- dificultate de gândire, lipsă de energie, perturbarea gustului,
- sensibilitate a pielii la soare, transpirație excesivă, ten gras, dureri la nivelul pielii, erupție trecătoare pe piele însoțită de mâncărime, sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică (reacție gravă, rară, la nivelul pielii)
- euforie (senzație de fericire extremă), dezorientare,
- infecție bacteriană, infecție fungică
- constipație severă, ulcer la nivelul stomacului, inflamația intestinului subțire și a colonului, senzație de uscăciune a gurii, dilatare abdominală,
- micțiuni frecvente, micțiuni mai dese decât normal, prezența zahărului sau sângelui în urină,
- disconfort toracic, umflare, schimbare în modul de a merge,
- tuse, scurgere de mucus în spatele gâtului, iritația gâtului, strănut, durere în gât,
- scurgere și mâncărime la nivelul ochilor,
- țiuitori în urechi,
- spasme musculare, slăbiciune musculară,
- sete excesivă
- încetinirea bătăilor inimii, boli ale inimii și vaselor de sânge,
- scăderea numărului de globule albe din sânge, valori scăzute de sodiu în sânge, scădere în greutate,
- duritate la locul injectării.

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

**5. Cum se păstrează IVEMEND**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon după EXP. Primele 2 cifre indică luna; următoarele 4 cifre indică anul.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Soluția reconstituită și diluată este stabilă pentru 24 ore la 25°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conținutul ambalajului și alte informații**

**Ce conține IVEMEND**

- Substanța activă este fosaprepitant. Fiecare flacon conține fosaprepitant dimeglumină echivalent cu 150 mg fosaprepitant. După reconstituire și diluare, 1 ml soluție conține 1 mg fosaprepitant (1 mg/ml).

- Celelalte componente sunt: edetat disodic (E386), polisorbat 80 (E433), lactoză anhidră, hidroxid de sodiu (E524) (pentru ajustarea pH-ului) și/sau acid clorhidric diluat (E507) (pentru ajustarea pH-ului).

### **Cum arată IVEMEND și conținutul ambalajului**

IVEMEND este o pulbere albă până la aproape albă pentru soluție perfuzabilă.

Pulberea este conținută într-un flacon din sticlă incoloră cu un dop din cauciuc și un sigiliu din aluminiu, cu un capac detașabil din plastic de culoare gri.

Fiecare flacon conține 150 mg fosaprepitant. Mărimi de ambalaj: 1 sau 10 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață.

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 BV  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**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

**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  
clic@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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor sau personalului medical:

Instrucțiuni pentru reconstituirea și diluarea IVEMEND 150 mg

1. Injectați 5 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) în interiorul flaconului. Asigurați-vă că soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) este adăugată în flacon de-a lungul peretelui flaconului pentru a preveni producerea de spumă. Învârțiți ușor flaconul. Evitați să pulverizați și să agitați soluția injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) în flacon.
2. Preparați o pungă de perfuzie umplută cu **145 ml** soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (de exemplu, extrăgând 105 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) dintr-o pungă cu 250 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %)).
3. Extrageți întregul volum din flacon și transferați-l într-o pungă de perfuzie conținând 145 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %), pentru a realiza un volum total de **150 ml și concentrația finală de 1 mg/ml**. Răsturnați cu grijă punga de 2-3 ori (vezi „Cum să utilizați IVEMEND”).
4. Stabiliți volumul pentru administrare din punga cu soluție perfuzabilă preparată, ținând cont de doza recomandată (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), pct. 4.2).

#### Adulți

Trebuie administrat întregul volum (150 ml) de soluție perfuzabilă preparată din pungă.

#### Copii și adolescenți

La pacienți începând cu vârsta de 12 ani, volumul pentru administrare se calculează după cum urmează:

- Volumul pentru administrare (ml) este egal cu doza recomandată (mg)

La pacienți începând cu vârsta de 6 luni până la mai puțin de 12 ani, volumul pentru administrare se calculează după cum urmează:

- Volumul pentru administrare (ml) = doza recomandată (mg/kg) x greutate corporală (kg)
  - **Notă: Nu depășiți dozele maxime (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), pct. 4.2)**

5. Dacă este necesar, pentru volume mai mici de 150 ml, volumul calculat poate fi transferat într-o pungă de dimensiuni corespunzătoare sau într-o seringă înainte de a fi administrat prin perfuzare.

Soluția reconstituită și diluată este stabilă pentru 24 ore la 25°C.

Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru evidențierea de particule și modificări de culoare înainte de administrare oricând soluția și recipientul permit acest lucru.

Aspectul soluției reconstituite este același cu aspectul solventului.

Aruncați orice soluție rămasă și material rezidual. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Medicamentul nu trebuie reconstituit sau amestecat cu soluții pentru care compatibilitatea fizică și chimică nu a fost stabilită (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), pct. 6.2).