

IVEMEND® 150 mg POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

(Fosaprepitant)

I. CLASE TERAPÉUTICA

IVEMEND (fosaprepitant dimeglumina administración intravenosa, al que en lo sucesivo se le denominará fosaprepitant) es un profármaco de aprepitant.

II. COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene fosaprepitant 150 mg (equivalente a 245,3 mg de fosaprepitant dimeglumina), Lactosa 375 mg y excipientes cs.

III. INDICACIONES

IVEMEND está indicado, en combinación con otros agentes antieméticos, para la prevención de las náuseas y el vómito agudo y tardío asociados con los ciclos iniciales y subsecuentes de:

- Quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica (Ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).
- Quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica (Ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

IV. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

IVEMEND para administración intravenosa es un profármaco liofilizado del aprepitant, que contiene polisorbato 80 (PS80).

IVEMEND se administra el día 1 como una infusión intravenosa durante 20 - 30 minutos, unos 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

IVEMEND debe administrarse en combinación con un corticosteroide y un antagonista 5-HT₃ como se especifica en las tablas siguientes. **El prospecto interno del antagonista 5-HT₃ debe ser consultado antes de iniciar el tratamiento combinado con IVEMEND 150 mg.**

Posología recomendada para la prevención de náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica:

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
IVEMEND	150 mg IV	no	no	No
Dexametasona*	12 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral bid	8 mg por vía oral bid
Antagonista 5-HT₃	Ver el prospecto interno para el antagonista 5-HT₃ seleccionado para la información sobre la posología apropiada.	no	no	no

* La dexametasona se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1, y por la mañana del día 2 al día 4. La dexametasona también se debe administrar por la noche en los días 3 y 4. La dosis de dexametasona se elige en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

Posología recomendada para la prevención de náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica:

	Día 1
IVEMEND	150 mg por vía IV
Dexametasona*	12 mg por vía oral
Antagonista 5-HT₃	Ver el prospecto interno para el antagonista 5-HT₃ seleccionado para la información sobre la posología apropiada

* La dexametasona se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1. La dosis de dexametasona se elige en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

Preparación de IVEMEND 150 mg para inyección:

1. Inyecte 5 mL de solución salina en el frasco ampolla. Asegúrese que la solución salina sea adicionada a lo largo de la pared del frasco ampolla, para evitar la formación de espuma. Gire el frasco ampolla suavemente. Evite sacudir y/o adicionar de forma violenta la solución salina en el frasco ampolla.
2. Prepare una bolsa de infusión con 145 mL de solución salina.
3. Extraiga todo el volumen del frasco ampolla e inyéctelo en la bolsa de infusión que contiene 145 mL de solución salina, para obtener un volumen total de 150 mL. Invierta la bolsa suavemente dos o tres veces.

Una vez preparada, la solución con el medicamento se mantiene estable durante 24 horas a temperatura ambiente (a 25 °C o menos).

Los productos farmacéuticos parenterales deben someterse a una inspección visual en busca de partículas flotantes y cambios de coloración antes de ser administrados.

IVEMEND es incompatible con cualquier solución que contenga cationes divalentes (por ejemplo Ca⁺², Mg⁺²), incluyendo las soluciones de Hartman y de Ringer Lactato. IVEMEND no debe ser reconstituido o mezclado con soluciones para las cuales no se ha establecido compatibilidad física y química.

INFORMACIÓN GENERAL

Véase INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, para mayor información sobre la administración de IVEMEND con corticosteroides.

Consulte la información para prescribir completa para obtener información sobre la coadministración de fármacos antieméticos.

No es necesario ajustar la dosificación en función de la edad, género, raza o índice de masa corporal (IMC).

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 mL/min) ni en los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. (Puntuación de Child-Pugh de 5 a 9). No hay datos clínicos relativos a los pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

V. CONTRAINDICACIONES

IVEMEND está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a **IVEMEND, aprepitant, polisorbato 80** o a cualquiera de los componentes de la fórmula. IVEMEND está contraindicado en pacientes de edad pediátrica.

IVEMEND no debe usarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos y causar reacciones serias o potencialmente mortales (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

VI. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Ya que fosaprepitant se convierte con rapidez en aprepitant (un inhibidor débil a moderado de la isoenzima CYP3A4), fosaprepitant debe usarse con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos por vía oral que son metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4; algunos fármacos quimioterapéuticos son metabolizados por la enzima CYP3A4 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). La inhibición moderada de la isoenzima CYP3A4 por aprepitant e inhibición débil de CYP3A4 por fosaprepitant podría aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos administrados por vía oral. El efecto de aprepitant por vía oral en la farmacocinética de sustratos de la isoenzima CYP3A4 administrados por vía oral es más grande que el efecto de aprepitant por vía oral en la farmacocinética de sustratos de la isoenzima CYP3A4 administrados por vía intravenosa (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata, incluyendo enrojecimiento, eritema, disnea, y anafilaxis/shock anafiláctico se han producido durante o poco después de la infusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad por lo general han respondido a la interrupción de la infusión y la administración de un tratamiento adecuado. No se recomienda reiniciar la infusión en pacientes que experimenten reacciones de hipersensibilidad.

La coadministración oral de aprepitant con warfarina puede ocasionar una reducción clínicamente significativa en la Relación Internacional Normalizada del tiempo de protrombina (conocido por las siglas INR). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, debe vigilarse estrechamente el INR durante un periodo de dos semanas, y en particular entre los días 7 y 10, después de iniciado el régimen de tres días de administración de fosaprepitant seguido de aprepitant por vía oral de cada ciclo de quimioterapia (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant o aprepitant oral y en los 28 días siguientes. Deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosaprepitant o aprepitant oral y durante un mes después de la última dosis (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

VII. EMBARAZO

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

VIII. MADRES LACTANTES

IVEMEND administrado por vía intravenosa se convierte rápidamente en aprepitant. El aprepitant es excretado en la leche en las ratas lactantes. No se sabe si este medicamento es excretado con la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados con la leche humana y a los posibles efectos adversos de aprepitant en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de este para la madre.

IX. USO PEDIÁTRICO

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de IVEMEND en pacientes pediátricos.

X. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En los estudios clínicos, la eficacia y la seguridad de aprepitant en los pacientes de edad avanzada (> 65 años) fueron comparables a las observadas en pacientes de menor edad (< 65 años). No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

XI. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Después de la administración de fosaprepitant, es probable que ocurran interacciones medicamentosas con los fármacos que interactúan con aprepitant. La siguiente información se obtuvo a partir de estudios conducidos con aprepitant por vía oral y de estudios realizados con fosaprepitant coadministrado con dexametasona, midazolam o diltiazem.

Aprepitant actúa como sustrato, inhibidor de débil a moderado e inductor de la isoenzima CYP3A4. También actúa como inductor de la isoenzima CYP2C9.

IVEMEND administrado como una dosis única, es un inhibidor débil de CYP3A4, y no induce la isoenzima CYP3A4. Se prevé que IVEMEND causaría menos o una inducción no mayor de la isoenzima CYP2C9 que la causada por la administración de aprepitant oral.

Efectos del fosaprepitant/aprepitant sobre la farmacocinética de otros fármacos.

Aprepitant, como inhibidor leve a moderado de CYP3A4, y fosaprepitant, como inhibidor débil de CYP3A4, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados por vía oral que se metabolizan a través del CYP3A4.

Fosaprepitant no debe usarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisapride. La inhibición de la isoenzima CYP3A4 por aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos y causar reacciones graves o potencialmente mortales (ver CONTRAINDICACIONES).

Se ha demostrado que aprepitant induce el metabolismo de la S(-) warfarina y de la tolbutamida, que se metabolizan por la isoenzima CYP2C9. La coadministración de fosaprepitant o aprepitant con estos u otros medicamentos que son metabolizados por la CYP2C9, como la fenitoína, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos.

Es poco probable que fosaprepitant o aprepitant interactúen con los fármacos que son sustratos del transportador de P-glucoproteínas, como lo demostró la ausencia de interacción de aprepitant por vía oral con digoxina en un estudio clínico sobre interacciones medicamentosas.

Antagonistas de la 5-HT₃: En los estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas, aprepitant cuando fue administrado en un régimen de 125 mg en el Día 1 y 80 mg en los Días 2 y 3, no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetron o hidroclasetron (el metabolito activo de dolasetron).

Corticosteroides:

Dexametasona: Fosaprepitant 150 mg administrado como dosis única por vía intravenosa en el día 1 aumentó el área bajo la curva ABC_{0-24h} de dexametasona, un sustrato de CYP3A4, por aproximadamente 2 veces en los días 1 y 2 cuando la dexametasona es coadministrada en una sola dosis de 8 mg por vía oral en los días 1, 2 y 3. La dosis de dexametasona oral en los días 1 y 2 debería reducirse aproximadamente un 50% cuando se coadministra con osaprepitant 150 mg IV en el día 1 para alcanzar concentraciones de dexametasona similares a las obtenidas cuando se administra sin fosaprepitant 150 mg (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Cuando se administró aprepitant por vía oral en un régimen de 125 mg combinados con 20 mg de dexametasona por vía oral en el día 1, y cuando se administró aprepitant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinados con 8 mg de dexametasona por vía oral en los días 2 al 5, aprepitant aumento 2,2 veces el ABC de la dexametasona, un sustrato de la isoenzima CYP3A4, en los días 1 y 5. Las dosis habituales de dexametasona deben reducirse aproximadamente 50% cuando se coadministra con un régimen de fosaprepitant seguido por aprepitant, para lograr concentraciones de la dexametasona similares a las que se obtienen cuando se administra sin aprepitant. En los estudios clínicos para tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) (con aprepitant por vía oral, la dosis diaria de dexametasona administrada refleja una reducción aproximada de 50% (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Metilprednisolona: Cuando se administró aprepitant por vía oral en un régimen de 125 mg combinado con 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa en el día 1, y aprepitant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinado con 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa en los días 2 y 3, aprepitant aumentó 1,3 veces el ABC de la metilprednisolona en el día 1 y 2,5 veces en el día 3. Las dosis habituales de metilprednisolona por vía intravenosa deben reducirse aproximadamente 25%, y las dosis habituales de metilprednisolona por vía oral deben reducirse aproximadamente 50%, cuando se coadministra con un régimen de fosaprepitant seguido por aprepitant, para lograr concentraciones de metilprednisolona similares a las que se obtienen cuando se administra sin aprepitant.

Agentes quimioterapéuticos: En los estudios clínicos, se coadministró el régimen de aprepitant con los siguientes agentes quimioterapéuticos, que son metabolizados principalmente o parcialmente por la isoenzima CYP3A4: etopósido, vinorelbina, docetaxel, **ifosfamida**, **ciclofosfamida**, **irinotecán**, y paclitaxel. Las dosis de estos medicamentos no se ajustaron en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

Se aconseja precaución y monitoreo cuidadoso en pacientes que reciben estos agentes u otra quimioterapia de agentes metabolizados principalmente por la enzima CYP3A4. Se han reportado eventos post-marketing de neurotoxicidad, una potencial reacción adversa de la ifosfamida, después de la coadministración de aprepitant e ifosfamida (ver PRECAUCIONES).

Docetaxel: En un estudio farmacocinético separado, aprepitant por vía oral (en un régimen para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia) no influyó en la farmacocinética de docetaxel.

Vinorelbina: En un estudio farmacocinético separado, aprepitant por vía oral (en un régimen para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia) no influyó en la farmacocinética de vinorelbina.

Warfarina: Se administró una dosis única de 125 mg de aprepitant por vía oral en el día 1 y 80 mg/día en los días 2 y 3 en sujetos sanos estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina. Aunque aprepitant por vía oral no tuvo ningún efecto sobre el ABC de warfarina R(+) o S(-) medida en el día 3, cinco días después de terminar la administración de aprepitant por vía oral se observó una disminución de 34% en la concentración mínima de warfarina S(-), acompañada de una reducción de 14% en el tiempo de protrombina. En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, debe vigilarse estrechamente el tiempo de protrombina (INR) durante el periodo de dos semanas, y en particular entre el día 7 y 10, después de iniciar el régimen de tres días de administración de fosaprepitant seguido de aprepitant por vía oral en cada ciclo de quimioterapia.

Tolbutamida: La administración de aprepitant por vía oral en dosis de 125 mg en el día 1 y de 80 mg/día en los días 2 y 3 redujo el ABC de la tolbutamida (un sustrato de la isoenzima CYP2C9) 23% en el día 4, 28% en el día 8 y 15% en el día 15, cuando se administró una dosis de 500 mg de tolbutamida por vía oral antes de administrar el régimen de tres días de aprepitant por vía oral y en los días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos orales: La administración de una cápsula de 100 mg de aprepitant por vía oral una vez al día durante 14 días junto con un anticonceptivo por vía oral con 35 mcg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona disminuyó 43% el ABC de etinilestradiol y 8% el ABC de noretindrona.

En otro estudio, se administró un anticonceptivo por vía oral que contenía etinilestradiol y noretindrona en una única dosis los días 1 al 21 junto con aprepitant por vía oral, administrado en un régimen de 125 mg en el día 8 y 80 mg/día los días 9 y 10 combinado con 32 mg de ondansetrón IV en el día 8 y dexametasona por vía oral, 12 mg el día 8 y 8 mg/día en los días 9, 10 y 11. En el estudio, el ABC de etinilestradiol disminuyó 19% en el día 10, y las concentraciones mínimas de etinilestradiol se redujeron hasta 64% desde el día 9 al 21. Si bien aprepitant por vía oral no tuvo efecto alguno sobre el ABC de la noretindrona en el día 10, hubo una reducción de hasta 60% en las concentraciones mínimas de noretindrona desde el día 9 al 21.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant o aprepitant y, hasta 28 días después de su administración. Deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosaprepitant o aprepitant y hasta un mes después de la última dosis.

Midazolam: Fosaprepitant 150 mg se administra como una dosis única por vía intravenosa en el día 1 aumentó el ABC_{0-∞} de midazolam en aproximadamente 1,8 veces en el día 1 y no tuvo efecto en el día 4 en administración concomitante con midazolam en una sola dosis oral de 2 mg en los días 1 y 4. Fosaprepitant 150 mg IV es un inhibidor débil del CYP3A4 como dosis única en el día 1 sin evidencia de inhibición o inducción del CYP3A4 observado en el día 4.

Adicionalmente, cuando se administró una dosis de 100 mg de fosaprepitant durante 15 minutos, junto con una dosis única de 2 mg de midazolam. El ABC de midazolam aumentó 1,6 veces. Este efecto no se consideró clínicamente importante.

El ABC de midazolam aumentó 2,3 veces en el día 1 y 3,3 veces en el día 5, cuando se coadministró una dosis por vía oral única de 2 mg de midazolam en los días 1 y 5 de un régimen de 125 mg de aprepitant por vía oral en el día 1 y 80 mg/día

en los días 2 al 5. Se deben considerar los efectos potenciales del aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam o de otras benzodicepinas que son metabolizadas por la CYP3A4 (alprazolam, triazolam) cuando se coadministran estos medicamentos con fosaprepitant y/o aprepitant.

En otro estudio en el que se administró midazolam por vía intravenosa, se administró aprepitant por vía oral en dosis de 125 mg en el día 1 y de 80 mg/día en los días 2 y 3, y se administraron 2 mg IV de midazolam antes de la administración del régimen de 3 días de aprepitant por vía oral en los días 4, 8 y 15. El aprepitant por vía oral aumento 25% el ABC de midazolam en el día 4 y disminuyó 19% el ABC de midazolam en el día 8 en relación con la administración de aprepitant por vía oral en los días 1 al 3. Estos efectos no se consideraron clínicamente importantes. El ABC de midazolam en el día 15 fue similar a la observada al inicio.

Se llevó a cabo un estudio adicional en el que se administró midazolam por vía intravenosa y aprepitant por vía oral. Se administraron 2 mg de midazolam por vía intravenosa 1 hora después de la administración por vía oral de dosis única de 125 mg de aprepitant. El ABC de midazolam en plasma aumento 1,5 veces. Este efecto no se consideró clínicamente importante.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de aprepitant.

Aprepitant es un sustrato de la isoenzima CYP3A4; por lo tanto, la coadministración de fosaprepitant o aprepitant con fármacos que inhiben la actividad de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aprepitant. Por lo que, se debe tener precaución al coadministrar fosaprepitant o aprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol), pero la coadministración de aprepitant con inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem) no ocasiona cambios de importancia clínica en las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

La coadministración de fosaprepitant o aprepitant con fármacos que inducen potentemente la actividad de la CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de aprepitant y, en consecuencia su eficacia.

Ketoconazol: Cuando se administró una sola dosis de 125 mg de aprepitant por vía oral en el día 5 de un régimen de diez días con 400 mg/día de ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, el ABC de aprepitant aumentó aproximadamente 5 veces, y su promedio de vida media terminal aumentó aproximadamente tres veces. Se debe tener precaución al coadministrar fosaprepitant o aprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4.

Rifampicina: Cuando se administró una sola dosis de 375 mg de aprepitant por vía oral en el día 9 de un régimen de 14 días con 600 mg/día de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, el ABC de aprepitant se redujo aproximadamente 11 veces, y su promedio de vida media terminal disminuyó aproximadamente 3 veces. La coadministración de fosaprepitant o aprepitant con fármacos que inducen la actividad de la CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas y, en consecuencia su eficacia.

Otras interacciones

Diltiazem: En pacientes con hipertensión leve a moderada, una infusión de 100 mg de fosaprepitant en el curso de 15 minutos, simultánea con la administración de 120 mg de diltiazem tres veces al día, aumentó 1,5 veces el ABC de aprepitant y 1,4 veces el ABC de diltiazem. Los efectos farmacocinéticos ocasionaron una reducción ligera, pero clínicamente importante, de la presión arterial diastólica (reducción de 16,8 mm Hg con fosaprepitant vs. 10,5 mm Hg sin fosaprepitant), y pueden ocasionar una reducción ligera, pero clínicamente importante, de la presión arterial sistólica (reducción de 24,4 mm Hg con fosaprepitant vs. 18,8 mm Hg sin fosaprepitant), pero no se presentaron cambios clínicamente importantes en la frecuencia cardíaca ni en el intervalo PR, más allá de los cambios inducidos por diltiazem

solo.

En el mismo estudio, la administración de aprepitant una vez al día en una tableta equivalente a la cápsula de 230 mg, simultánea con la administración de 120 mg de diltiazem tres veces al día durante 5 días, aumentó al doble el ABC de aprepitant y 1,7 veces el ABC de diltiazem. Estos efectos farmacocinéticos no causaron cambios importantes en el electrocardiograma, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial mayores a los inducidos por diltiazem solo.

Paroxetina: La coadministración de dosis únicas diarias de aprepitant en una tableta equivalente a la cápsula de 85 mg o 170 mg, con 20 mg de paroxetina una vez al día, redujo el ABC aproximadamente 25% y la C_{max} aproximadamente 20%, tanto de aprepitant como de paroxetina.

XII. EFECTOS ADVERSOS

Debido a que fosaprepitant se convierte a aprepitant, los eventos adversos asociados con aprepitant pueden también ocurrir con IVEMEND.

La seguridad general de fosaprepitant se evaluó en aproximadamente 1600 individuos, y la seguridad global de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6800 individuos.

PREVENCIÓN DE LA NÁUSEA Y EL VÓMITO INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA (CINV)

Fosaprepitant IV

En un estudio cruzado de bioequivalencia, con distribución al azar, 66 sujetos recibieron 115 mg de IVEMEND por vía intravenosa y 125 mg de aprepitant por vía oral. La exposición sistémica de 115 mg de IVEMEND intravenoso es equivalente a 125 mg de aprepitant por vía oral. En los sujetos que recibieron IVEMEND, se reportaron las siguientes reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento:

[Comunes (>1/100, <1/10) Poco comunes (>1/1000, <1/100)]

Trastornos generales y del sitio de administración:

Comunes: Endurecimiento del sitio de infusión, dolor en el sitio de infusión.

Trastornos del sistema nervioso:

Común: Cefalea.

Aprepitant por vía oral

Quimioterapia Altamente Emetogénica (HEC)

En dos estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica (HEC), 544 pacientes fueron tratados con aprepitant durante el ciclo 1 de quimioterapia y 413 de estos pacientes continuaron en una extensión de múltiples ciclos hasta seis ciclos de quimioterapia. Se administró aprepitant por vía oral combinado con ondansetrón y dexametasona (régimen de aprepitant) y fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios clínicos se describieron como de intensidad leve a moderada.

En el ciclo 1, se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente 17% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente 13% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. El aprepitant se suspendió debido a reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente 0,6% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente

0,4% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el medicamento, reportadas en los pacientes tratados con el régimen de aprepitant y más frecuentes que con el tratamiento estándar, fueron: hipo (4,6%), astenia/fatiga (2,9%), aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (2,8%), estreñimiento (2,2%), cefalea (2,2%) y anorexia (2,0%).

En un estudio clínico adicional activo-controlado, en 1169 pacientes que recibieron quimioterapia altamente emetogénica y aprepitant, el perfil de acontecimientos adversos fue similar al observado en otros estudios de este tipo.

Quimioterapia Moderadamente Emetogénica (MEC)

En un estudio clínico controlado en pacientes que recibieron quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica, 438 pacientes fueron tratados con aprepitant durante el ciclo 1 de quimioterapia y 385 de estos pacientes continuaron en la extensión de múltiples ciclos hasta cuatro ciclos de quimioterapia. Se administró aprepitant por vía oral combinado con ondansetrón y dexametasona (régimen de aprepitant) y fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en este estudio clínico se describieron como de intensidad leve a moderada.

En el ciclo 1, se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente 21% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente 20% de los pacientes que recibieron el tratamiento convencional. El aprepitant se discontinuó debido a reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente 1,1% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente 0,5% de los pacientes que recibieron el tratamiento convencional.

La reacción adversa más común relacionada con el medicamento, con una incidencia mayor en los pacientes con el régimen de aprepitant que con el tratamiento convencional, fue fatiga (25%).

Quimioterapia Alta y Moderadamente Emetogénica

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento se observaron en los pacientes tratados con el régimen de aprepitant con una mayor incidencia que con el tratamiento estándar:

[Comunes (>1/100, <1/10) Poco comunes (>1/1000, <1/100)]

Infección e infestaciones:

Poco comunes: Candidiasis, infección estafilocócica.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Poco comunes: Anemia, neutropenia febril.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Común: Anorexia.

Poco comunes: Aumento de peso, polidipsia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: Desorientación, euforia, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Cefalea, mareos.

Poco comunes: Alteraciones del sueño, trastorno cognitivo.

Trastornos oculares:

Poco común: Conjuntivitis.

Trastornos del oído y el laberinto:

Poco común: Tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Poco común: Bradicardia.

Trastornos vasculares:

Poco común: Sofoco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Común: Hipo.

Poco comunes: Faringitis, estornudos, tos, goteo retranasal, irritación de la garganta.

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: Estreñimiento, diarrea, dispepsia, eructos.

Poco comunes: Náusea, reflujo ácido, disgeusia, malestar epigástrico, estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera duodenal perforante, vómito, dolor abdominal, sequedad bucal, enterocolitis, flatulencia, estomatitis.

Trastornos cutáneos y subcutáneos:

Poco comunes: Erupción cutánea o dermatitis, acné, fotosensibilidad, hiperhidrosis, piel grasa, prurito, lesión cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Poco comunes: Calambres musculares, mialgia.

Trastornos renales y urinarios:

Poco comunes: Poliuria, disuria, polaquiuria.

Trastornos generales y del sitio de administración:

Comunes: Astenia/fatiga.

Poco comunes: Edema, enrojecimiento, molestia en el pecho, aletargamiento, sed.

Análisis de laboratorio:

Comunes: Elevación de la ALT (alanina aminotransferasa), elevación de la AST (aspartato aminotransferasa).

Poco comunes: Elevación de la fosfatasa alcalina, hiperglucemia, hematuria microscópica, hiponatremia, pérdida de peso.

Los perfiles de reacciones adversas en la extensión de múltiples ciclos, hasta de seis ciclos de quimioterapia, fueron generalmente similares a los observados en el ciclo 1. En otro estudio, se reportó un caso de síndrome de Stevens-Johnson como reacción adversa grave en un paciente que recibió aprepitant con la quimioterapia anticancerosa.

Fosaprepitant

Quimioterapia Moderadamente Emetogénica (MEC)

En un estudio clínico activo-controlado en pacientes que reciben MEC, la seguridad se evaluó en 504 pacientes que

recibieron una dosis única de IVEMEND en combinación con ondansetrón y dexametasona (régimen de fosaprepitant) en comparación con 497 pacientes que recibieron ondansetrón y dexametasona sola (régimen control). Las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el medicamento fueron reportados en pacientes tratados con el régimen fosaprepitant y con una incidencia mayor que en el grupo control.

[Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Poco común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)]

Trastornos cardíacos:

Poco común: Palpitaciones.

Trastornos gastrointestinales:

Común: Estreñimiento.

Poco común: Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia.

Trastornos generales y del sitio de administración:

Común: Dolor en el sitio de infusión.

Poco común: Astenia.

Infecciones e infestaciones:

Poco común: Candidiasis oral.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Poco común: Disminución del apetito.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco común: Tos, dolor orofaríngeo, irritación de la garganta.

Trastornos vasculares:

Poco común: Sofocos.

Quimioterapia Altamente Emetogénica (HEC)

En un estudio clínico activo-controlado en pacientes que recibieron quimioterapia HEC, la seguridad se evaluó en 1143 pacientes que recibieron una dosis única de IVEMEND 150 mg en comparación con 1169 pacientes que recibieron el régimen de 3 días de EMEND (aprepitant). El perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en el estudio MEC con fosaprepitant.

Las siguientes experiencias adversas adicionales clínicamente importantes relacionadas al medicamento se produjeron con fosaprepitant 150 mg y no se fueron reportadas en los primeros estudios clínicos con aprepitant oral, o en el estudio MEC con fosaprepitant.

Poco común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Poco común: Eritema en el sitio de la infusión, prurito en el sitio de la infusión, endurecimiento en el sitio de la infusión, dolor en el sitio de la infusión.

Investigaciones:

Poco común: Aumento de la presión arterial

Trastornos cutáneos y subcutáneos:

Poco común: Eritema

Trastornos vasculares:

Poco común: Enrojecimiento, tromboflebitis (en su mayoría, tromboflebitis en el lugar de la infusión).

Otros Eventos Adversos

Trastornos generales y en el sitio de administración:

Steve Johnson, urticaria, edema angioneurótico.

Trastornos psiquiátricos:

Insomnio.

Trastornos del sistema nervioso:

Disartría, hipostesia, alteraciones sensoriales, astenia, cefalea, anorexia, fatiga, hipo.

Trastornos oculares:

Miosis, disminución de la agudeza visual.

Trastornos cardíacos:

Bradycardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Disnea, sibilancias.

Trastornos gastrointestinales:

Dolor abdominal superior, ruidos intestinales anormales, boca seca, náusea, malestar estomacal, diarrea, dispepsia

Análisis de laboratorio:

Común: Elevación de ALT y AST.

Adicionalmente, en estudios clínicos de náusea y vómito postquirúrgico en pacientes que tomaron una dosis más alta de aprepitant se reportaron dos reacciones adversas graves: un caso de estreñimiento y un caso de íleo paralítico.

Otros estudios: Se reportaron angioedema y urticaria como reacciones adversas graves en un paciente que recibió aprepitant en un estudio no relacionado con NVIQ ni NVPQ.

Experiencia Post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la post-comercialización con aprepitant. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una muestra de población no determinada, no es posible obtener un estimado confiable de la frecuencia o establecer una relación causal con el fármaco.

Trastornos cutáneos y subcutáneos: Prurito, erupción, urticaria.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/shock anafiláctico.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata se han observado durante la infusión de fosaprepitant que pueden incluir las siguientes: rubor, eritema, disnea (ver PRECAUCIONES).

XIII. SOBREDOSIS

No hay información específica sobre el tratamiento de las sobredosis. Las dosis únicas de hasta 200 mg de fosaprepitant IV y 600 mg de aprepitant fueron generalmente bien toleradas en los sujetos sanos. Tres de 33 sujetos que recibieron 200 mg de fosaprepitant presentaron trombosis leve en el sitio de la inyección. El aprepitant fue generalmente bien tolerado cuando se administró en dosis de 375 mg una vez al día en pacientes en estudios no relacionados con náusea y vómito inducidos por quimioterapia. En 33 pacientes con cáncer, la administración de una dosis única de 375 mg de aprepitant en el día 1 y de 250 mg una vez al día en los días 2 al 5 fue generalmente bien tolerada.

En un paciente que ingirió 1440 mg de aprepitant se reportaron somnolencia y cefalea.

En caso de sobredosis, debe suspenderse el empleo de IVEMEND, dar tratamiento general de sostén y mantener al paciente bajo observación. Debido al efecto antiemético de aprepitant, el vómito inducido por medicamentos puede no ser efectivo.

El aprepitant no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

XIV. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Antes de la reconstitución:

Consérvese almacenado bajo refrigeración a temperaturas entre 2°C y 8°C (36 - 46°F).

Después de la reconstitución con solución de cloruro de sodio al 0,9%:

La solución es estable por 24 horas a temperaturas inferiores a 25°C o almacenada bajo refrigeración a temperaturas entre 2°C y 8°C.

XV. INFORMACIÓN LOCAL

IVEMEND 150 mg Polvo Liofilizado para Infusión Intravenosa. E.F.40.707/14



RIF. J-30623432-2