

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fosaprepitant Zentiva 150 mg polvo para solución para perfusión EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene fosaprepitant dimeglumina equivalente a 150 mg de fosaprepitant, que corresponde a 130,5 mg de aprepitant. Después de la reconstitución y dilución cada ml de solución contiene 1 mg de fosaprepitant (1 mg/ml) (ver sección 6.6).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo amorfo de color entre blanco y blanquecino.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia antineoplásica moderada y altamente emetógena en adultos y pacientes pediátricos a partir de 6 meses de edad.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### Adultos

La dosis recomendada es de 150 mg administrada mediante perfusión **durante 20-30 minutos** el día 1, iniciada aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia (ver sección 6.6). Este medicamento se debe administrar junto con un corticosteroide y un antagonista 5-HT<sub>3</sub> como se especifica en las tablas siguientes.

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

**Tabla 1: Pauta posológica recomendada para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia altamente emetógena en adultos**

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Fosaprepitant	150 mg vía intravenosa	nada	nada	nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	<b>8 mg vía oral 2 veces al día</b>	<b>8 mg vía oral 2 veces al día</b>
Antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT <sub>3</sub> . Ver la información de producto del antagonista 5-HT <sub>3</sub> escogido para obtener información sobre la dosis adecuada	nada	nada	nada

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

**Tabla 2: Pauta posológica recomendada para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a quimioterapia moderadamente emetógena en adultos**

	Día 1
Fosaprepitant	150 mg vía intravenosa
Dexametasona	12 mg vía oral
Antagonistas 5-HT <sub>3</sub>	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT <sub>3</sub> . Ver la información de producto del antagonista 5-HT <sub>3</sub> escogido para obtener información sobre la dosis adecuada

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

### Población pediátrica

#### *Pacientes pediátricos a partir de 6 meses de edad y con más de 6 kg de peso*

En la Tabla 3 se muestra la pauta posológica recomendada de fosaprepitant, para administrar junto con un antagonista 5-HT<sub>3</sub>, con o sin un corticosteroide, para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a la administración de tratamientos de uno o varios días de quimioterapia altamente emetógena (HEC) o de quimioterapia moderadamente emetógena (MEC). Las pautas de un solo día de quimioterapia incluyen aquellos tratamientos en los que se administra HEC o MEC durante un solo día. Las pautas de varios días de quimioterapia incluyen tratamientos de quimioterapia en los que se administra HEC o MEC durante 2 días o más.

En la Tabla 4 se muestra una pauta posológica alternativa que se puede usar con los tratamientos de quimioterapia de un solo día.

#### *Pauta posológica para quimioterapia de un solo día o de varios días*

En pacientes pediátricos que reciben tratamientos de un solo día o de varios días de HEC o MEC, administrar fosaprepitant como perfusión intravenosa a través de un catéter venoso central los días 1, 2 y 3. Como se muestra en la Tabla 3, se puede usar fosaprepitant cápsulas o fosaprepitant para suspensión oral los días 2 y 3 en lugar de fosaprepitant. Ver la Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto de fosaprepitant cápsulas o de fosaprepitant para suspensión oral, para consultar las instrucciones sobre la dosis adecuada.

**Tabla3 : Pauta posológica recomendada para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a HEC o MEC de un solo día o de varios días en pacientes pediátricos**

	Población	Día 1	Día 2	Día 3
Fosaprepitant*	Pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad	115 mg vía intravenosa	80 mg vía intravenosa O 80 mg vía oral (cápsulas)	80 mg vía intravenosa O 80 mg vía oral (cápsulas)
	Pacientes pediátricos entre 6 meses y 12 años de edad y con más de 6 kg de peso	3 mg/kg vía intravenosa  Dosis máxima 115 mg	2 mg/kg vía intravenosa O 2 mg/kg vía oral (suspensión oral)  Dosis máxima 80 mg	2 mg/kg vía intravenosa O 2 mg/kg vía oral (suspensión oral)  Dosis máxima 80 mg
Dexametasona**	Todos los pacientes pediátricos	Si se administra junto con un corticosteroide, como dexametasona, administrar el 50% de la dosis recomendada del corticosteroide los días 1 a 4		

Antagonista 5-HT <sub>3</sub>	Todos los pacientes pediátricos	Ver la información de prescripción del antagonista 5-HT <sub>3</sub> seleccionado para la dosis recomendada
-------------------------------	---------------------------------	---

\* En pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad, administrar fosaprepitant por vía intravenosa durante 30 minutos, terminando la perfusión aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia. En pacientes pediátricos menores de 12 años de edad, administrar fosaprepitant por vía intravenosa durante 60 minutos, terminando la perfusión aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia.

\*\* **Dexametasona** se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1.

#### *Pauta posológica alternativa para quimioterapia de un solo día*

En pacientes pediátricos que reciban HEC o MEC de un solo día, fosaprepitant se puede administrar como perfusión intravenosa a través de un catéter venoso central el día 1.

**Tabla 4: Pautas posológicas alternativas para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a HEC o MEC de un solo día en pacientes pediátricos**

	Población	Día 1
Fosaprepitant*	Pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad	150 mg vía intravenosa
	Pacientes pediátricos entre 2 y 12 años de edad	4 mg/kg vía intravenosa Dosis máxima 150 mg
	Pacientes pediátricos entre 6 meses y 2 años de edad y con más de 6 kg de peso	5 mg/kg vía intravenosa Dosis máxima 150 mg
Dexametasona**	Todos los pacientes pediátricos	Si se administra junto con un corticosteroide, como dexametasona, administrar el 50% de la dosis recomendada del corticosteroide los días 1 y 2.
Antagonista 5-HT <sub>3</sub>	Todos los pacientes pediátricos	Ver la información de prescripción del antagonista 5-HT <sub>3</sub> seleccionado para la dosis recomendada

\* En pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad, administrar fosaprepitant por vía intravenosa durante 30 minutos, terminando la perfusión aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia. En pacientes pediátricos menores de 12 años de edad, administrar Fosaprepitant Zentiva por vía intravenosa durante 60 minutos, terminando la perfusión aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia.

\*\* **Dexametasona** se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de fosaprepitant en lactantes menores de 6 meses de edad. No se dispone de datos.

#### General

Los datos de eficacia en combinación con otros corticosteroides y antagonistas 5-HT<sub>3</sub> son limitados. Para información adicional sobre la administración conjunta con corticosteroides, ver sección 4.5.

Consulte el Resumen de las Características del Producto de los medicamentos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> que se administran de forma conjunta.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (≥65 años)*

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

##### *Sexo*

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

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

#### Forma de administración

Fosaprepitant Zentiva 150 mg se debe administrar por vía intravenosa y no por vía intramuscular o subcutánea. La administración intravenosa en adultos se realiza preferiblemente mediante una perfusión intravenosa continua durante 20-30 minutos. En pacientes pediátricos a partir de 6 meses de edad, se recomienda la administración intravenosa, a través de un catéter venoso central y se debe administrar durante 30 minutos en pacientes a partir de 12 años de edad o durante 60 minutos en pacientes menores de 12 años de edad (ver sección 6.6). No administrar Fosaprepitant Zentiva como una inyección intravenosa rápida o una solución no diluida.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o al polisorbato 80 o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave

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

#### Interacciones con el CYP3A4

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

#### Administración conjunta con warfarina (un sustrato CYP2C9)

En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el coeficiente internacional normalizado (INR, International Normalised Ratio) se debe vigilar cuidadosamente durante 14 días después del uso de fosaprepitant (ver sección 4.5).

#### Administración conjunta con anticonceptivos hormonales

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y hasta 28 días después de la administración de fosaprepitant. Durante el tratamiento con fosaprepitant y, en los 2 meses siguientes a la última dosis de fosaprepitant, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales adicionales (ver sección 4.5).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han producido reacciones de hipersensibilidad inmediata incluyendo rubor, eritema, disnea y anafilaxia/shock anafiláctico, durante la perfusión de fosaprepitant o poco después de la misma. Estas reacciones de hipersensibilidad generalmente han respondido a la interrupción de la perfusión y a la administración de tratamiento adecuado. No se recomienda reiniciar la perfusión en pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad.

#### Reacciones en la zona de administración y en la zona de perfusión

Se han notificado reacciones en la zona de perfusión con el uso de este medicamento (ver sección 4.8). La mayoría de las reacciones graves en la zona de perfusión, incluidas tromboflebitis y vasculitis, fueron notificadas con la administración concomitante de quimioterapia vesicante (por ej., basada en antraciclinas), en particular cuando se asociaba con extravasación. También se notificó necrosis en algunos pacientes con quimioterapia vesicante concomitante. A dosis más altas sin quimioterapia vesicante concomitante, se han observado casos leves de trombosis en la zona de inyección.

Fosaprepitant no se debe administrar como una inyección intravenosa rápida, sino que siempre se debe diluir y administrar como una perfusión intravenosa lenta (ver sección 4.2). Fosaprepitant no se debe administrar ni por vía intramuscular ni por vía subcutánea (ver sección 5.3). Si aparecen signos o síntomas de irritación local, se debe finalizar la inyección o perfusión y a continuación reiniciarla en otra vena.

#### **Fosaprepitant Zentiva contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

Después de la administración de fosaprepitant intravenoso, es probable que se produzcan interacciones con otros medicamentos con principios activos con los que interacciona aprepitant oral. Se espera que las interacciones potenciales con pautas posológicas de fosaprepitant de varios días no sean mayores que las de las pautas de aprepitant oral. Por tanto, las recomendaciones de uso de Fosaprepitant Zentiva con otros medicamentos en pacientes pediátricos se basan en los datos en adultos de ensayos con fosaprepitant y aprepitant. Cuando se usen tratamientos combinados de Fosaprepitant Zentiva y fosaprepitant, consultar la sección 4.5 de la Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto de fosaprepitant cápsulas o de fosaprepitant para suspensión oral.

La información incluida a continuación proviene de los ensayos llevados a cabo con aprepitant oral y de los ensayos llevados a cabo con fosaprepitant intravenoso a dosis única administrado de forma conjunta con dexametasona, midazolam o diltiazem.

#### Efecto de fosaprepitant sobre la farmacocinética de otros principios activos

##### Inhibición del CYP3A4

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

concomitante de fosaprepitant y principios activos que son metabolizados principalmente a través del CYP3A4 y con un rango terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina (ver sección 4.4).

#### *Corticosteroides*

Dexametasona: La dosis de dexametasona oral se debe reducir aproximadamente en un 50 % cuando se administra de forma conjunta con fosaprepitant (ver sección 4.2). Fosaprepitant 150 mg, administrado como una dosis única intravenosa el día 1, aumentó el  $AUC_{0-24\text{ h}}$  de dexametasona, un sustrato del CYP3A4, un 100 % el día 1, un 86 % el día 2 y un 18 % el día 3, cuando se administró dexametasona de forma conjunta como una dosis única oral de 8 mg los días 1, 2 y 3.

#### *Antineoplásicos*

No se han llevado a cabo estudios de interacción con fosaprepitant 150 mg y antineoplásicos; sin embargo, en base a los estudios con aprepitant oral y docetaxel y vinorelbina, Fosaprepitant no se espera que tenga interacciones clínicamente relevantes con docetaxel y vinorelbina administrados intravenosamente. No se puede descartar una interacción con medicamentos antineoplásicos administrados por vía oral que se metabolizan principal o parcialmente a través del CYP3A4 (p. ej. Etopósido, vinorelbina). Se debe tener precaución cuando los pacientes reciban medicamentos que se metabolizan principal o parcialmente a través de CYP3A4 y puede ser conveniente una vigilancia adicional (ver sección 4.4). Se han notificado acontecimientos adversos de neurotoxicidad postcomercialización, una reacción adversa potencial de ifosfamida, tras la administración simultánea de aprepitant e ifosfamida.

#### *Inmunosupresores*

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

#### *Midazolam*

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

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

#### *Diltiazem*

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

#### *Inducción*

La dosis única de fosaprepitant 150 mg no induce el CYP3A4 los días 1 y 4 en el estudio de interacción con midazolam. Se anticipa que Fosaprepitant causaría inducción menor que la causada por la administración de una pauta posológica de tratamiento de 3 días con aprepitant oral o no causaría inducción del CYP2C9, del CYP3A4 y de las reacciones de glucuronidación, ya que se ha observado una inducción transitoria con efecto máximo en los 6-8 días después de la primera dosis de aprepitant. La pauta posológica de tratamiento de 3 días de aprepitant oral produjo una reducción de aproximadamente el 30-35 % del AUC de sustratos del CYP2C9 y hasta un 64 % de disminución de las concentraciones mínimas de

etinil estradiol. No existen datos de los efectos sobre el CYP2C8 y CYP2C19. Se aconseja precaución cuando se administren con Fosaprepitant warfarina, acenocumarol, tolbutamida, fenitoína u otros principios activos que se sabe son metabolizados por el CYP2C9.

#### *Warfarina*

En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el tiempo de protrombina (INR) se debe vigilar cuidadosamente durante el tratamiento con Fosaprepitant y durante 14 días después del uso de Fosaprepitant para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (ver sección 4.4).

#### *Anticonceptivos hormonales*

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant y durante 28 días después de la administración. Durante el tratamiento con fosaprepitant y en los 2 meses siguientes después del uso de fosaprepitant, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales adicionales.

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

No se han llevado a cabo estudios de interacción con fosaprepitant 150 mg y antagonistas 5-HT<sub>3</sub>; sin embargo, en estudios de interacción clínica, la pauta posológica de tratamiento de aprepitant oral no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetron o hidrodolasetron (el metabolito activo de dolasetron). Por lo tanto, no hay evidencia de interacción con el uso de Fosaprepitant y antagonistas 5-HT<sub>3</sub>.

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

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

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

#### *Diltiazem*

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

#### *Población pediátrica*

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Anticoncepción en varones y mujeres

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant y durante 28 días después de su administración. Durante el tratamiento con fosaprepitant y en los 2 meses siguientes a la última dosis de aprepitant, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales adicionales (ver secciones 4.4 y 4.5).

### Embarazo

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

## **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Fosaprepitant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos y fatiga después de la administración de este medicamento (ver sección 4.8).

## **4.8. Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos, se han administrado varias formulaciones de fosaprepitant a un total de 2.687 adultos, incluidos 371 individuos sanos y 2.084 pacientes, con náuseas y vómitos asociados a quimioterapia. Dado que fosaprepitant se convierte en aprepitant, se espera que con fosaprepitant se produzcan las reacciones adversas asociadas a aprepitant. El perfil de seguridad de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6.500 adultos y 184 niños y adolescentes.

### Aprepitant oral

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

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas con una mayor incidencia en pacientes pediátricos tratados con la pauta posológica de aprepitant que con el grupo control, mientras recibían quimioterapia antineoplásica emetógena, fueron hipo (3,3 % versus 0,0 %) y rubefacción (1,1 % versus 0,0 %).

### Tabla de reacciones adversas – aprepitant

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

Las categorías de frecuencia dadas en la tabla se basan en los ensayos en adultos; las frecuencias observadas en los ensayos pediátricos fueron similares o menores, a menos que se muestren en la tabla.

Algunas reacciones adversas menos frecuentes en la población adulta, no se observaron en los ensayos pediátricos.

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

**Tabla 5: Tabla de reacciones adversas – aprepitant**

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	candidiasis, infección por estafilococos	raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia febril, anemia	poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacción anafiláctica	no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	disminución del apetito	frecuentes
	polidipsia	raras
Trastornos psiquiátricos	ansiedad	poco frecuentes
	desorientación, estado de ánimo eufórico	raras
Trastornos del sistema nervioso	cefaleas	frecuentes
	mareo, somnolencia	poco frecuentes
	trastorno cognoscitivo, letargo, disgeusia	raras
Trastornos oculares	conjuntivitis	raras
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos	raras
Trastornos cardiacos	palpitaciones	poco frecuentes
	bradicardia, trastorno cardiovascular	raras
Trastornos vasculares	acaloramiento/rubefacción	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	hipo	frecuentes
	dolor orofaríngeo, estornudos, tos, goteo postnasal, irritación de garganta	raras
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, dispepsia	frecuentes
	eructos, náuseas*, vómitos*, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, sequedad de boca, flatulencia	poco frecuentes
	úlceras duodenales perforantes, estomatitis, distensión abdominal, heces duras, colitis neutropénica	raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema, acné	poco frecuentes
	reacción de fotosensibilidad, hiperhidrosis, seborrea, lesión de la piel, erupción prurítica, síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica	raras
	prurito, urticaria	no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	debilidad muscular, espasmos musculares	raras
Trastornos renales y urinarios	disuria	poco frecuentes
	polaquiuria	raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	cansancio	frecuentes
	astenia, malestar	poco frecuentes
	edema, malestar torácico, alteración de la marcha	raras

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Exploraciones complementarias	ALT elevada	frecuentes
	AST elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada	poco frecuentes
	hematíes en orina positivos, sodio disminuido en sangre, peso disminuido, recuento disminuido de neutrófilos, presencia de glucosuria, excreción urinaria aumentada	raras

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

#### Ensayos no en NVIQ

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

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

#### Fosaprepitant

En un ensayo clínico con control activo en pacientes adultos que estaban recibiendo HEC, se evaluó la seguridad en 1.143 pacientes que recibían la pauta posológica de tratamiento de 1 día de Fosaprepitant en comparación con 1.169 pacientes que recibían la pauta posológica de tratamiento de 3 días de aprepitant. Además, en un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes adultos que estaban recibiendo MEC, se evaluó la seguridad en 504 pacientes que recibían una dosis única de Fosaprepitant en comparación con 497 pacientes que recibían el grupo control.

La seguridad del tratamiento intravenoso de 1 día fue respaldada por un análisis combinado de 3 ensayos clínicos controlados con tratamiento activo en 139 pacientes pediátricos (entre 6 meses y 17 años de edad) que estaban recibiendo HEC o MEC y una dosis única de Fosprepitant Zentiva igual o mayor a la pauta posológica recomendada de 1 día.

La seguridad del tratamiento intravenoso de 3 días está respaldada por un ensayo clínico con un solo grupo de tratamiento en 100 pacientes pediátricos (entre 6 meses y 17 años de edad) que estaban recibiendo HEC o MEC y un tratamiento de 3 días de Fosprepitant Zentiva a la dosis recomendada (ver sección 4.2). El perfil de seguridad del tratamiento de 3 días de fosaprepitant IV en pacientes pediátricos es similar al del tratamiento de 1 día de fosaprepitant.

El perfil de seguridad de fosaprepitant en adultos y en pacientes pediátricos fue generalmente similar al observado con aprepitant.

#### Tabla de reacciones adversas – fosaprepitant

Las siguientes son reacciones adversas notificadas en pacientes adultos que estaban recibiendo fosaprepitant en ensayos clínicos, o después de la comercialización, que no se notificaron con aprepitant como se describe arriba. Las categorías de frecuencia de la tabla se basan en los ensayos en adultos; las

frecuencias observadas en los ensayos pediátricos fueron similares o menores. Algunas reacciones adversas observadas como frecuentes en la población adulta, no se observaron en los ensayos pediátricos. Se han notificado reacciones en la zona de perfusión con el uso de Fosprepitant Zentiva (ver sección 4.4).

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

**Tabla 6: Tabla de reacciones adversas – fosaprepitant**

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **4.9. Sobredosis**

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

Aprepitant no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos, código ATC: A04AD12.

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

Pauta posológica de 1 día de fosaprepitant en adultos

#### Quimioterapia altamente emetógena (HEC)

En un ensayo aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con comparador activo, Fosaprepitant (N=1.147) se comparó con una pauta posológica de tratamiento de 3 días con aprepitant (N=1.175) en

pacientes adultos que recibían una pauta posológica de HEC que incluía cisplatino ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). La pauta posológica de tratamiento con fosaprepitant consistió en fosaprepitant 150 mg el día 1 en combinación con ondansetrón 32 mg vía intravenosa el día 1 y dexametasona 12 mg el día 1, 8 mg el día 2 y 8 mg dos veces al día los días 3 y 4. La pauta posológica de tratamiento con aprepitant consistió en aprepitant 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3 en combinación con ondansetrón 32 mg vía intravenosa el día 1 y dexametasona 12 mg el día 1 y 8 mg al día los días 2 a 4. Se usó placebo de fosaprepitant, de aprepitant y de dexametasona (por la noche los días 3 y 4) para mantener el ensayo ciego (ver sección 4.2). Aunque en ensayos clínicos se usó una dosis intravenosa de 32 mg de ondansetrón, ésta ya no es la dosis recomendada. Ver la información de producto del antagonista 5-HT<sub>3</sub> escogido para obtener información sobre la dosis adecuada.

La eficacia se basó en la evaluación de las siguientes variables compuestas: respuesta completa tanto en la fase global como en la fase retardada y ausencia de vómitos en la fase global. Fosaprepitant demostró no ser inferior a la pauta posológica de tratamiento de 3 días de aprepitant. En la Tabla 7 se muestra un resumen de las variables primarias y secundarias.

**Tabla 7: Porcentaje de pacientes adultos que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena que respondieron por grupo de tratamiento y fase — Ciclo 1**

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

\*La variable primaria está en negrita.

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

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

<sup>‡</sup> Respuesta completa = ausencia de vómitos y no uso de terapia de rescate.

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

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

#### Quimioterapia moderadamente emetógena (MEC)

En un ensayo aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con placebo, Fosaprepitant (N=502) en combinación con ondansetrón y dexametasona se comparó con ondansetrón y dexametasona solos (grupo control) (N=498) en pacientes adultos que recibían una pauta posológica de MEC. La pauta posológica de tratamiento con fosaprepitant consistió en fosaprepitant 150 mg el día 1 en combinación con ondansetrón oral 8 mg en 2 dosis y dexametasona oral 12 mg. Los días 2 y 3, los pacientes en el grupo de fosaprepitant recibieron placebo en lugar de ondansetrón cada 12 horas. El grupo control consistió en placebo de fosaprepitant 150 mg vía intravenosa el día 1 en combinación con ondansetrón oral 8 mg en 2 dosis y dexametasona oral 20 mg. Los días 2 y 3, los pacientes en el grupo de control recibieron ondansetrón oral 8 mg cada 12 horas. Para mantener el ciego, se usaron placebos de fosaprepitant y de dexametasona (el día 1).

La eficacia de fosaprepitant se evaluó de acuerdo con las variables primarias y secundarias enumeradas en la Tabla 8 y se demostró que fue superior al grupo control en cuanto a la respuesta completa en las fases global y retardada.

**Tabla 8: Porcentaje de pacientes adultos que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena que respondieron por grupo de tratamiento y fase**

VARIABLES*	Pauta posológica con fosaprepitant (N =502) ** %	Grupo control (N =498) ** %	Valor de p
<b>Respuesta completa†</b>			
Fase retardada‡	78,9	68,5	<0,001
Respuesta completa †			
Global§	77,1	66,9	<0,001
Fase aguda§§	93,2	91	0,184

\*La variable primaria está en negrita.

\*\*N: Número de pacientes adultos incluidos en la población por intención de tratar.

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

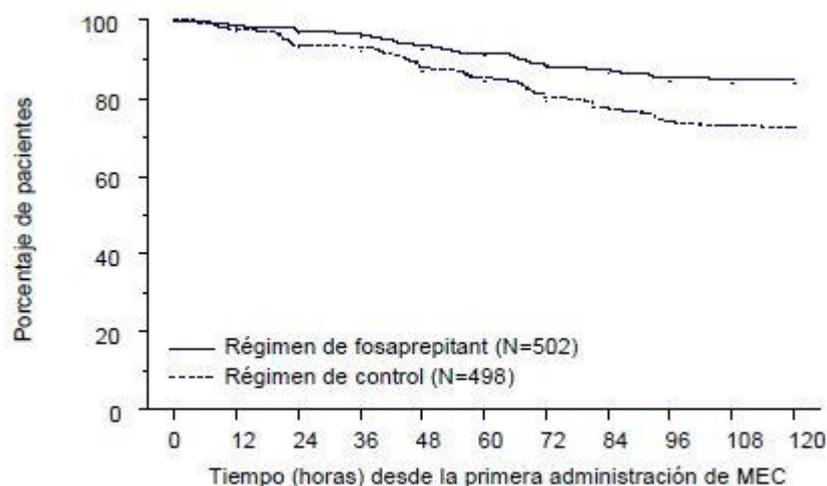
‡ Fase retardada = 25 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia.

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

§§Aguda= 0 a 24 horas después del inicio de la quimioterapia.

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

**Figura 1: Porcentaje de pacientes adultos que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena que siguieron sin padecer emesis con el tiempo**



### Población pediátrica

En 3 ensayos clínicos abiertos, controlados con tratamiento activo, los pacientes pediátricos entre 6 meses y 17 años de edad, recibieron quimioterapia alta o moderadamente emetógena y una sola dosis de fosaprepitant igual o mayor a la pauta posológica recomendada de 1 día (139 pacientes) o de 3 días (199 pacientes), en combinación con ondansetrón con o sin dexametasona.

### Pacientes pediátricos que estaban recibiendo la pauta posológica de 1 día con fosaprepitant

La eficacia de la pauta posológica de 1 día de fosaprepitant en pacientes pediátricos se extrapoló a partir de la demostrada en adultos que estaban recibiendo la pauta de 1 día de fosaprepitant como se describe en la subsección sobre la pauta posológica de 1 día de fosaprepitant en adultos.

Se espera que la eficacia de la pauta de fosaprepitant de 1 día en pacientes pediátricos sea similar a la de la pauta de fosaprepitant de 1 día en adultos.

### Pacientes pediátricos que estaban recibiendo la pauta posológica de 3 días con fosaprepitant

La eficacia de la pauta posológica de 3 días de fosaprepitant en pacientes pediátricos se basó en la evidencia en pacientes pediátricos que estaban recibiendo la pauta de 3 días de aprepitant oral.

Se espera que la eficacia de la pauta de 3 días de fosaprepitant en pacientes pediátricos sea similar a la de la pauta de 3 días de aprepitant oral. Ver la Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto de fosaprepitant cápsulas y de fosaprepitant polvo para suspensión oral para la información clínica completa sobre los ensayos realizados con aprepitant oral.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

### Aprepitant después de la administración de fosaprepitant

Después de una dosis única intravenosa de 150 mg de fosaprepitant administrada a voluntarios sanos adultos como una perfusión de 20 minutos, el  $AUC_{0-\infty}$  medio de aprepitant fue de 35,0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  y la concentración máxima media de aprepitant fue 4,01  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Distribución

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

### Biotransformación

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

Aprepitant se metaboliza extensamente. En adultos jóvenes sanos, aprepitant representa aproximadamente el 19 % de la radiactividad plasmática durante las 72 horas posteriores a la administración de una dosis única intravenosa de 100 mg de fosaprepitant- $[C^{14}]$ , un profármaco de aprepitant, lo que indica una elevada presencia de metabolitos en el plasma. En el plasma humano se han identificado doce metabolitos de aprepitant. El metabolismo de aprepitant se produce en gran medida por oxidación en el anillo de morfolina y sus cadenas laterales y los metabolitos resultantes sólo fueron débilmente activos. Estudios *in vitro* en los que se usaron microsomas hepáticos humanos indicaron que aprepitant se metaboliza principalmente a través del CYP3A4 y posiblemente con una contribución menor a través del CYP1A2 y del CYP2C19.

Todos los metabolitos observados en orina, heces y plasma después de la administración por vía intravenosa de 100 mg de fosaprepitant- $[C^{14}]$  se observaron también después de la administración oral de aprepitant- $[C^{14}]$ . Durante la conversión de 245,3 mg de fosaprepitant dimeglumina (equivalente a 150 mg de fosaprepitant) a aprepitant, se liberaron 23,9 mg de ácido fosfórico y 95,3 mg de meglumina.

### Eliminación

Aprepitant no se elimina inalterado en la orina. Los metabolitos se eliminan en la orina y a través de excreción biliar en las heces. Después de una dosis única intravenosa de 100 mg de fosaprepitant- $[C^{14}]$  administrada a sujetos sanos, el 57 % de la radiactividad se recuperó en la orina y el 45 % en las heces.

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

### Farmacocinética en poblaciones especiales

*Pacientes con insuficiencia hepática:* Fosaprepitant se metaboliza en varios tejidos extrahepáticos; por lo tanto, no se espera que la insuficiencia hepática altere la conversión de fosaprepitant a aprepitant. La

insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no afecta a la farmacocinética de aprepitant en un grado clínicamente relevante. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. De los datos disponibles no pueden extraerse conclusiones relativas a la influencia de la insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) sobre la farmacocinética de aprepitant. No existen datos clínicos ni farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

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

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

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

*Población pediátrica:* En la Tabla 9 se muestra la mediana simulada del  $AUC_{0-24h}$  de aprepitant con la mediana de la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) el día 1 y la mediana de las concentraciones medias al final del día 1, del día 2 y del día 3 en pacientes pediátricos (entre 6 meses y 17 años de edad), como parte de una pauta de 3 días IV/IV/IV.

**Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos de aprepitant con la pauta posológica de 3 días de fosaprepitant IV en pacientes pediátricos**

Población	Dosis de 3 días IV/IV/IV	$AUC_{0-24h}$ (ng*h/ml)	$C_{max}$ (ng/ml)	$C_{24}$ (ng/ml)	$C_{48}$ (ng/ml)	$C_{72}$ (ng/ml)
12 – 17 años de edad	115 mg, 80 mg, 80 mg	21.172	2.475	454	424	417
6 – < 12 años de edad	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25.901	2.719	518	438	418
2 – < 6 años de edad		20.568	2.335	336	248	232
6 meses – < 2 años de edad		16.979	1.916	256	179	167

En la Tabla 10 se muestra la mediana simulada del  $AUC_{0-24h}$  de aprepitant con la mediana de la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) el día 1 y las mediana de las concentraciones al final del día 1, del día 2 y del día 3 en pacientes pediátricos (de 6 meses a < 12 años de edad) y la media del  $AUC_{0-24h}$  observada con la mediana de la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) el día 1 y las concentraciones medias al final del día 1, del día 2 y del día 3 en pacientes pediátricos (entre 12 y 17 años de edad), en el contexto de la pauta de 1 día con fosaprepitant IV

**Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos de aprepitant con la pauta posológica de 1 día de fosaprepitant IV en pacientes pediátricos**

Población	Dosis IV de 1 día	AUC <sub>0-24 h</sub> (ng*h/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 años de edad	150 mg	30.400	3.500	735	NN	NN
6 – < 12 años de edad	4 mg/kg	35.766	3.637	746	227	69,2
2 – < 6 años de edad		28.655	3.150	494	108	23,5
6 meses – < 2 años de edad	4 mg/kg	30.484	3.191	522	112	24,4

NN = No notificado

Un análisis de farmacocinética de poblaciones de aprepitant en pacientes pediátricos (entre 6 meses y 17 años de edad) sugiere que el sexo y la raza no tienen efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de aprepitant.

#### Relación entre concentración y efecto

Usando un trazador altamente específico del receptor NK<sub>1</sub>, los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) en varones jóvenes sanos, a los que se les administró una dosis única intravenosa de 150 mg de fosaprepitant (n=8), mostraron una ocupación de los receptores cerebrales NK<sub>1</sub> ≥100 % en T<sub>max</sub> y a las 24 horas, ≥97 % a las 48 horas y entre 41 % y el 75 % a las 120 horas, tras la administración. La ocupación de los receptores cerebrales NK<sub>1</sub>, en este estudio, se correlaciona bien con las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos obtenidos con la administración intravenosa de fosaprepitant y la administración oral de aprepitant no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad (incluyendo pruebas *in vitro*), y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

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

En un estudio de toxicidad en perros jóvenes tratados con fosaprepitant desde el día 14 hasta el día 42 después del nacimiento, se observó en machos una disminución del peso de los testículos y del tamaño de las células de Leydig, a una dosis de 6 mg/kg/día y en hembras un aumento del peso del útero, hipertrofia del útero y del cérvix y edema de los tejidos vaginales, a partir de 4 mg/kg/día. En un estudio de toxicidad juvenil en ratas tratadas con aprepitant desde el día 10 hasta el día 63 después del nacimiento, se observó en hembras una apertura vaginal prematura, a partir de 250 mg/kg dos veces al día y en machos una separación retardada del prepucio, a partir de 10 mg/kg dos veces al día. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en el apareamiento, la fertilidad o la supervivencia embrionaria o fetal, ni alteraciones patológicas en los órganos reproductores. No hubo márgenes de exposición clínicamente relevantes de aprepitant. Para tratamientos de corta duración, se considera improbable que estos hallazgos sean clínicamente relevantes.

En animales de laboratorio, fosaprepitant en formulaciones no comerciales provocó toxicidad vascular y hemólisis a concentraciones por debajo de 1 mg/ml y superiores, en función de la formulación. También se

encontró evidencia de hemólisis en células sanguíneas humanas lavadas, con formulaciones no comerciales de fosaprepitant a concentraciones de 2,3 mg/ml y superiores, aunque las pruebas en sangre humana fueron negativas. No se observó hemólisis en sangre humana, ni en eritrocitos humanos lavados, con la formulación comercial de hasta una concentración de 1 mg/ml de fosaprepitant.

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Edetato disódico (E-386)  
Polisorbato 80 (E-433)  
Lactosa anhidra  
Hidróxido de sodio (E-524) (para ajustar el pH) y/o  
Ácido clorhídrico diluido (E-507) (para ajustar el pH)

### **6.2. Incompatibilidades**

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

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

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

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser mayores de 24 horas a temperatura de 2 a 8°C.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

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

Tamaños de envase: 1 vial.

.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Fosaprepitant Zentiva se debe reconstituir y después diluir antes de la administración.

Preparación de Fosaprepitant Zentiva 150 mg para administración intravenosa:

1. Inyectar 5 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) dentro del vial. Asegurar que la solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) se añade al vial a lo largo de la pared del mismo para evitar que se forme espuma. Mover el vial cuidadosamente. Evitar agitar y sacudir la solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) dentro del vial.
2. Preparar una bolsa de perfusión que contenga **145 ml** de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) (por ejemplo, quitando 105 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) de una bolsa de perfusión de 250 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %).
3. Retirar el volumen completo del vial y transferirlo dentro de la bolsa de perfusión que contiene 145 ml de solución para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) para **obtener un volumen total de 150 ml y una concentración final de 1 mg/ml**. Invertir delicadamente la bolsa 2-3 veces.
4. Determinar el volumen a administrar desde esta bolsa de perfusión preparada, de acuerdo con la dosis recomendada (ver sección 4.2).

#### Adultos

Se debe administrar el volumen completo de la bolsa de perfusión preparada (150 ml).

#### Pacientes pediátricos

En pacientes a partir de 12 años de edad, el volumen a administrar se calcula como sigue:

- El volumen a administrar (ml) es igual a la dosis recomendada (mg)

En pacientes entre 6 meses y 12 años de edad, el volumen a administrar se calcula como sigue:

- Volumen a administrar (ml) = dosis recomendada (mg/kg) x peso (kg)

o **Nota: No exceder las dosis máximas (ver sección 4.2).**

5. Para volúmenes inferiores a 150 ml, si es necesario, el volumen calculado se puede transferir a una bolsa de tamaño adecuado o a una jeringa antes de la administración mediante perfusión.

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

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

Desechar cualquier resto de solución y de material residual. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Zentiva, k.s.,  
U kabelovny 130,  
Praga10 – Dolní Měcholupy,  
102 37 República Checa

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Septiembre 2019

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2023