

## **1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

EMEND 125 mg cápsulas duras  
EMEND 80 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada cápsula de 125 mg contiene 125 mg de aprepitant. Cada cápsula de 80 mg contiene 80 mg de aprepitant.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura

La cápsula de 125 mg es opaca con cuerpo blanco y tapa rosa con “462” y “125 mg” impreso en forma radial en tinta negra en el cuerpo. Las cápsulas de 80 mg son opacas con cuerpo y tapa blancos con “461” y “80 mg” impresos en forma radial en tinta negra en el cuerpo.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos que se asocian con la quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en el cisplatino.

Prevención de las náuseas y los vómitos que se asocian con la quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena.

EMEND se administra como parte de un tratamiento de combinación (véase el apartado 4.2).

EMEND también está disponible en cápsulas duras de 40 mg para la prevención de náuseas y vómitos posquirúrgicos (ver otro Resumen de las Características del Producto).

### **4.2 Posología y forma de administración**

EMEND se administra durante 3 días como parte de un régimen que incluye un corticoesteroide y un antagonista 5-HT<sub>3</sub>. La dosis recomendada de EMEND es de 125 mg por vía oral el día 1 y 80 mg una vez al día los días 2 y 3.

En estudios clínicos, se usaron los siguientes regímenes de administración para la prevención de las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia antineoplásica emetógena:

#### Régimen de quimioterapia altamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND	125 mg	80 mg	80 mg	nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral
Ondansetrón	32 mg IV	nada	nada	nada

EMEND se administró por vía oral 1 hora antes de la quimioterapia el día 1 y por la mañana los días 2 y 3.

Dexametasona se administró 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1 y por la mañana los días 2 a 4. La dosis de dexametasona se eligió en función de las interacciones medicamentosas.

Ondansetrón se administró por vía intravenosa 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1.

#### Régimen de quimioterapia moderadamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3
EMEND	125 mg	80 mg	80 mg
Dexametasona	12 mg vía oral	nada	nada
Ondansetrón	2 x 8 mg vía oral	nada	nada

EMEND se administró por vía oral 1 hora antes de la quimioterapia el día 1 y por la mañana los días 2 y 3.

Dexametasona se administró 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1. La dosis de dexametasona se eligió en función de las interacciones medicamentosas.

Se administró una cápsula de 8 mg de ondansetrón de 30 a 60 minutos antes de la quimioterapia y se administró una cápsula de 8 mg 8 horas después de la primera dosis el día 1.

#### Información general

Los datos de eficacia en combinación con otros corticoesteroides y antagonistas 5-HT<sub>3</sub> son limitados. Para información adicional sobre la administración de EMEND con corticoesteroides, véase el apartado 4.5.

Consulte la información de producto completa en relación con la coadministración de fármacos antieméticos.

EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

Las cápsulas duras deben tragarse enteras.

#### Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal ni en los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis (véase el apartado 5.2).

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave (véanse los apartados 4.4 y 5.2).

#### Niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes. Por consiguiente, no se recomienda su uso en pacientes menores de 18 años.

### **4.3    Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

EMEND no debe administrarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por aprepitant podría dar lugar a una elevación de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que podría provocar reacciones graves o potencialmente mortales (véase el apartado 4.5).

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

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. Aprepitant debe usarse con precaución en estos pacientes (véase el apartado 5.2).

EMEND debe usarse con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante medicamentos, administrados por vía oral, metabolizados principalmente a través de CYP3A4 (véase el apartado 4.5). El efecto de EMEND sobre la farmacocinética de sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral, es mayor que el efecto de EMEND sobre la farmacocinética de sustratos de CYP3A4 administrados por vía intravenosa (véase el apartado 4.5). Los antineoplásicos metabolizados a través de CYP3A4 deberán usarse con precaución (véase el apartado 4.5). Adicionalmente, la administración concomitante con irinotecano debe abordarse con especial prudencia ya que esta combinación puede provocar un aumento de la toxicidad.

La administración conjunta de EMEND con derivados de los alcaloides del cornezuelo, que son sustratos de CYP3A4, puede dar lugar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Por lo tanto, se aconseja precaución debido al riesgo potencial de toxicidad relacionada con el cornezuelo del centeno.

La administración conjunta de EMEND con warfarina da lugar a una disminución del tiempo de protrombina, comunicado como coeficiente internacional normalizado (INR, International Normalised Ratio). En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el INR debe vigilarse estrechamente durante el tratamiento con EMEND y durante 2 semanas después de cada ciclo de 3 días de EMEND en el caso de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (véase el apartado 4.5).

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de EMEND y durante 28 días después de la administración. Durante el tratamiento con EMEND y en los 2 meses siguientes a la última dosis de EMEND, deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de refuerzo (véase el apartado 4.5).

La administración concomitante de EMEND con medicamentos que sean inductores potentes de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) debe evitarse ya que la combinación provoca reducciones de las concentraciones plasmáticas de aprepitant (véase el apartado 4.5). No se recomienda la administración concomitante de EMEND con hipérico (*Hypericum perforatum*).

La administración concomitante de EMEND con medicamentos que sean inhibidores de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, ketoconazol, claritromicina, telitromicina) debe abordarse con precaución ya que la combinación provoca una elevación de las concentraciones plasmáticas de aprepitant (véase el apartado 4.5).

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, absorción insuficiente de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

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

Aprepitant (125 mg/80 mg) es un sustrato, un inhibidor moderado, y un inductor de CYP3A4. Aprepitant es también un inductor de CYP2C9. Durante el tratamiento con EMEND, CYP3A4 se inhibe. Después de terminar el tratamiento, EMEND produce una inducción transitoria moderada de CYP2C9 y una inducción transitoria suave de CYP3A4 y glucuronidación.

### Efecto de aprepitant sobre la farmacocinética de otros fármacos

#### Inhibición de CYP3A4

Como inhibidor moderado de CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan a través de CYP3A4 cuando se administran conjuntamente. El AUC de los sustratos de CYP3A4 que se administran por vía oral puede aumentar hasta aproximadamente tres veces durante el tratamiento de 3 días con EMEND; se estima que el efecto de aprepitant sobre las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 que se administran por vía intravenosa sea menor. Se aconseja precaución durante la administración concomitante de EMEND y sustratos de CYP3A4.

EMEND no debe usarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de CYP3A4 por aprepitant podría dar lugar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que podría provocar reacciones graves o potencialmente mortales.

#### Inducción

Como inductor moderado de CYP2C9 e inductor suave de CYP3A4 y de la glucuronidación, aprepitant puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los sustratos eliminados por estas vías. Este efecto puede hacerse evidente únicamente después de finalizar el tratamiento con EMEND. Para los sustratos de CYP2C9 y CYP3A4, la inducción es transitoria con un efecto máximo alcanzado a los 3-5 días después de finalizar el tratamiento de 3 días con EMEND. El efecto se mantiene durante unos pocos días, después desciende lentamente y es clínicamente insignificante a las 2 semanas después de finalizar el tratamiento con EMEND. La inducción suave de la glucuronidación también se observa con 80 mg de aprepitant oral administrado durante 7 días. Se carece de datos relativos a los efectos sobre CYP2C8 y CYP2C19. Se aconseja precaución al administrar durante este periodo de tiempo warfarina, acenocumarol, tolbutamida, fenitoína u otros medicamentos que se sabe que son metabolizados por CYP2C9.

EMEND no parece interactuar con el transportador de la P-glucoproteína, como queda demostrado por la ausencia de interacción de EMEND con digoxina.

#### Corticoesteroides:

*Dexametasona:* La dosis habitual de dexametasona oral debe reducirse aproximadamente en un 50% cuando se administra conjuntamente con un tratamiento de 125 mg/80 mg de EMEND. La dosis de dexametasona utilizada en los ensayos clínicos de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, se eligió en función de las interacciones medicamentosas (véase el apartado 4.2). EMEND, administrado en un régimen de 125 mg conjuntamente con 20 mg de dexametasona oral el día 1, y EMEND, administrado en un régimen de 80 mg/día conjuntamente con 8 mg de dexametasona oral los días 2 a 5, aumentó el AUC de dexametasona, un sustrato de CYP3A4, 2,2 veces los días 1 y 5.

*Metilprednisolona:* La dosis habitual de metilprednisolona intravenosa debe reducirse aproximadamente un 25%, y la dosis habitual de metilprednisolona oral debe reducirse aproximadamente un 50% al administrarse conjuntamente con un tratamiento de 125 mg/80 mg de EMEND. EMEND, administrado en un régimen de 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3, aumentó el AUC de metilprednisolona, un sustrato de CYP3A4, 1,3 veces el día 1 y 2,5 veces el día 3, al administrarse conjuntamente metilprednisolona por vía intravenosa, 125 mg el día 1, y por vía oral, 40 mg los días 2 y 3.

Durante el tratamiento continuo con metilprednisolona, el AUC de metilprednisolona puede disminuir en puntos de tiempo posteriores en el transcurso de las 2 semanas siguientes al inicio de la administración de EMEND, debido al efecto inductor de aprepitant sobre CYP3A4. Puede ser que este efecto sea más pronunciado para prednisolona administrada oralmente.

Antineoplásicos: En estudios clínicos, EMEND (tratamiento de 125 mg/80 mg) se administró con los siguientes antineoplásicos que se metabolizan principal o parcialmente a través de CYP3A4: etopósido, vinorelbina, docetaxel y paclitaxel. Las dosis de estos fármacos no se ajustaron para tener en cuenta las posibles interacciones medicamentosas. Se aconseja precaución, y puede ser adecuada una vigilancia adicional en los pacientes que reciben estos fármacos (véase el apartado 4.4).

Docetaxel: En un estudio clínico, EMEND, administrado en un régimen de 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3, no influyó en la farmacocinética de docetaxel administrado por vía intravenosa el día 1.

Midazolam: Los posibles efectos de aumentos en las concentraciones plasmáticas de midazolam u otras benzodiazepinas metabolizadas a través de CYP3A4 (alprazolam, triazolam) deben tenerse en cuenta al administrar estos fármacos conjuntamente con EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND aumentó el AUC de midazolam, un sustrato sensible de CYP3A4, 2,3 veces el día 1 y 3,3 veces el día 5, al administrarse conjuntamente una dosis oral única de midazolam 2 mg los días 1 y 5 de un régimen de EMEND 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 a 5.

En otro estudio con administración intravenosa de midazolam, EMEND se administró como 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3, y midazolam 2 mg se administró por vía intravenosa antes de la administración del régimen de 3 días de EMEND y en los días 4, 8 y 15. EMEND aumentó el AUC de midazolam un 25% el día 4 y disminuyó el AUC de midazolam un 19% el día 8 y un 4% el día 15. Estos efectos no se consideraron clínicamente importantes.

En un tercer estudio con administración intravenosa y oral de midazolam, se administraron 125 mg de EMEND en el día 1 y 80 mg/día en los días 2 y 3, junto con 32 mg de ondansetrón el día 1, 12 mg de dexametasona el día 1 y 8 mg los días 2-4. Esta combinación (esto es, EMEND, ondansetrón y dexametasona) disminuyó el AUC de midazolam oral un 16 % el día 6, un 9 % el día 8, un 7 % el día 15 y un 17 % el día 22. Estos efectos no se consideraron clínicamente importantes.

Se finalizó otro estudio con administración intravenosa de midazolam y EMEND. Una hora después de la administración oral de una dosis única de EMEND 125 mg, se administraron por vía intravenosa 2 mg de midazolam. El AUC plasmático de midazolam aumentó en 1,5 veces. Este efecto no se consideró clínicamente importante.

Warfarina: En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el tiempo de protrombina (INR) debe vigilarse estrechamente durante el tratamiento con EMEND y durante 2 semanas después de cada ciclo de 3 días de EMEND en el caso de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (véase el apartado 4.4). Al administrarse una dosis única de 125 mg de EMEND el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3 a sujetos sanos estabilizados en un tratamiento crónico con warfarina, no se observó ningún efecto de EMEND sobre el AUC plasmático de R(+) o S(-) warfarina determinado el día 3; sin embargo, se observó un descenso del 34% en la concentración mínima de S(-) warfarina (un sustrato de CYP2C9) acompañado de un descenso del 14% en el INR 5 días después de finalizar la administración de EMEND.

Tolbutamida: EMEND, administrado como 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3, disminuyó el AUC de tolbutamida (un sustrato de CYP2C9) en un 23% el día 4, un 28% el día 8 y un 15% el día 15, al administrarse una dosis única de tolbutamida 500 mg por vía oral antes de la administración de un régimen de 3 días de EMEND y en los días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos orales: La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de EMEND y durante 28 días después de la administración. Durante el tratamiento con EMEND y en los 2 meses siguientes a la última dosis de EMEND, deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de refuerzo. Aprepitant, administrado una vez al día durante 14 días en forma de cápsula de 100 mg junto con un anticonceptivo oral que contiene 35 mcg de etinil estradiol y 1 mg de noretindrona, disminuyó el AUC del etinil estradiol en un 43% y disminuyó el AUC de noretindrona en un 8%.

En otro estudio, dosis únicas de un anticonceptivo oral que contenía etinil estradiol y noretindrona se administraron en los días 1 hasta el 21 con EMEND, administrado con una pauta posológica de 125 mg en el día 8 y 80 mg/día en los días 9 y 10 con ondansetrón 32 mg IV en el día 8 y dexametasona oral administrada como 12 mg en el día 8 y 8 mg/día los Días 9, 10 y 11. Durante los días 9 hasta el 21 en este estudio, hubo un descenso hasta del 64% en las concentraciones mínimas de etinil estradiol y hasta del 60% en las concentraciones mínimas de noretindrona.

Antagonistas 5-HT<sub>3</sub>: En estudios clínicos de interacción, aprepitant no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetrón ni hidrodolasetrón (el metabolito activo de dolasetrón).

#### Efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de aprepitant

La administración concomitante de EMEND con medicamentos que inhiben la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, ketoconazol, claritromicina, telitromicina) debe abordarse con precaución ya que la combinación provoca una elevación de las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

La administración concomitante de EMEND con medicamentos que inducen fuertemente la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) debe evitarse ya que la combinación provoca reducciones en las concentraciones plasmáticas de aprepitant lo que podría provocar una disminución de la eficacia de EMEND. No se recomienda la administración concomitante de EMEND con hipérico (*Hypericum perforatum*).

Ketoconazol: Al administrarse una dosis única de 125 mg de EMEND el día 5 de un régimen de 10 días de 400 mg/día de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, el AUC de aprepitant aumentó aproximadamente 5 veces y la semivida terminal media de aprepitant aumentó aproximadamente 3 veces.

Rifampicina: Al administrarse una dosis única de 375 mg de EMEND el día 9 de un régimen de 14 días de 600 mg/día de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, el AUC de aprepitant disminuyó un 91% y la semivida terminal media disminuyó un 68%.

## **4.6 Embarazo y lactancia**

EMEND no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La capacidad de aprepitant para provocar toxicidad sobre la reproducción no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios animales no se alcanzaron niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en seres humanos a la dosis de 125 mg/80 mg. Estos estudios no indicaron efectos nocivos directos ni indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (véase el apartado 5.3). Se desconocen los posibles efectos sobre la reproducción de alteraciones en la regulación de la neurocinina.

Aprepitant se excreta en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si aprepitant se excreta en la leche materna; por consiguiente, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con EMEND.

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

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## 4.8 Reacciones adversas

El perfil de seguridad de aprepitant se evaluó en aproximadamente 4.900 sujetos.

Se comunicaron reacciones adversas clínicas definidas como acontecimientos que el investigador consideró relacionados con el fármaco en aproximadamente un 17% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente un 13% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena. La administración de aprepitant se suspendió debido a reacciones adversas en un 0,6% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con un 0,4% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. En un estudio clínico de pacientes que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena, se comunicaron reacciones adversas clínicas en aproximadamente el 21% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 20% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. La administración de aprepitant se suspendió debido a reacciones adversas en un 1,1% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con un 0,5% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar.

Las reacciones adversas más comunes que se comunicaron con una mayor incidencia en pacientes tratados con el régimen de aprepitant que con el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena fueron: hipo (4,6%), astenia/cansancio (2,9%), aumento de ALT (2,8%), estreñimiento (2,2%), cefaleas (2,2%) y anorexia (2,0%). La reacción adversa más frecuente comunicada con una mayor incidencia en pacientes tratados con el régimen de aprepitant que con el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena fue fatiga (2,5 %).

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

*[Muy frecuentes (>1/10) Frecuentes (>1/100, <1/10) Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100) Raras (>1/10.000, <1/1.000) Muy raras (<1/10.000), incluyendo notificaciones aisladas]*

### ***Infecciones e infestaciones:***

*Poco frecuentes:* candidiasis, infección por estafilococos.

### ***Trastornos de la sangre y del sistema linfático:***

*Poco frecuentes:* anemia, neutropenia febril.

### ***Trastornos del metabolismo y la nutrición:***

*Frecuentes:* anorexia

*Poco frecuentes:* aumento de peso, polidipsia.

### ***Trastornos psiquiátricos:***

*Poco frecuentes:* desorientación, euforia, ansiedad.

### ***Trastornos del sistema nervioso:***

*Frecuentes:* cefaleas, mareos

*Poco frecuentes:* sueños anormales, trastorno cognitivo.

### ***Trastornos oculares:***

*Poco frecuentes:* conjuntivitis.

### ***Trastornos del oído y del laberinto:***

*Poco frecuentes:* acúfenos.

### ***Trastornos cardíacos:***

*Poco frecuentes:* bradicardia.

**Trastornos vasculares:**

*Poco frecuentes:* sofocos.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

*Frecuentes:* hipo

*Poco frecuentes:* faringitis, estornudos, tos, goteo postnatal, irritación de garganta.

**Trastornos gastrointestinales:**

*Frecuentes:* estreñimiento, diarrea, dispepsia, eructo

*Poco frecuentes:* náuseas\*, vómitos\*, reflujo ácido, disgeusia, molestias epigástricas, estreñimiento crónico, enfermedad de reflujo gastroesofágico, úlcera duodenal perforante, dolor abdominal, boca seca, enterocolitis, flatulencia, estomatitis.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

*Poco frecuentes:* exantema, acné, fotosensibilidad, hiperhidrosis, piel grasa, prurito, lesión en la piel.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

*Poco frecuentes:* calambres musculares, mialgia.

**Trastornos renales y urinarios:**

*Poco frecuentes:* poliuria, disuria, polaquiuria.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:**

*Frecuentes:* astenia/cansancio

*Poco frecuentes:* dolor abdominal, edema, rubor, molestias torácicas, letargo, sed.

**Exploraciones complementarias:**

*Frecuentes:* aumento de ALT, aumento de AST

*Poco frecuentes:* aumento de fosfatasa alcalina, hiperglucemia, hematuria microscópica, hiponatremia, disminución del peso.

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

Los perfiles de reacciones adversas en la extensión de Ciclos Múltiples que se prolongó durante 5 ciclos adicionales de quimioterapia fueron por lo general similares a los observados en el Ciclo 1.

Se comunicó un caso de síndrome de Stevens-Johnson como acontecimiento adverso grave en un paciente que estaba recibiendo aprepitant con quimioterapia antineoplásica.

Se observaron otras reacciones adversas en pacientes tratados con aprepitant (40 mg) para las náuseas y los vómitos posquirúrgicos, con una incidencia mayor que con ondansetrón: dolor abdominal alto, ruidos hidroaéreos abdominales anómalos, disartria, disnea, hipoestesia, insomnio, miosis, náuseas, trastornos sensitivos, molestias abdominales, agudeza visual disminuida, jadeos.

Además, en los estudios clínicos de náuseas y vómitos posquirúrgicos (NVPQ), en pacientes que tomaban dosis altas de aprepitant, se comunicaron dos reacciones adversas graves: un caso de estreñimiento y un caso de subileus.

Se comunicó como acontecimiento adverso grave un caso de angioedema y urticaria en un paciente que estaba recibiendo aprepitant, en un estudio no-NVIQ/no-NVPQ.

## **4.9 Sobredosis**

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosis con EMEND.

Se comunicó somnolencia y cefaleas en un paciente que ingirió 1.440 mg de aprepitant.

En caso de sobredosis, debe suspenderse la administración de EMEND y proporcionarse tratamiento de apoyo general y vigilancia. Debido a la actividad antiemética de aprepitant, es posible que la emesis inducida farmacológicamente no resulte eficaz.

Aprepitant no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos, código ATC: A04A D12

Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK<sub>1</sub>) humana.

En dos estudios aleatorizados, doble ciego, en los que se incluyó un total de 1.094 pacientes que recibían quimioterapia que incluía cisplatino  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, aprepitant en combinación con un régimen de ondansetrón/dexametasona (véase el apartado 4.2) se comparó con un régimen estándar (placebo más ondansetrón 32 mg administrados por vía intravenosa el día 1 más dexametasona 20 mg por vía oral el día 1 y 8 mg por vía oral dos veces al día los días 2 a 4).

La eficacia se basó en la evaluación de las siguientes medidas compuestas: respuesta completa (definida como ausencia de episodios eméticos sin uso de tratamiento de rescate) principalmente durante el Ciclo 1. Los resultados se evaluaron para cada estudio individual y para los 2 estudios combinados.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los resultados clave del estudio obtenidos del análisis combinado.

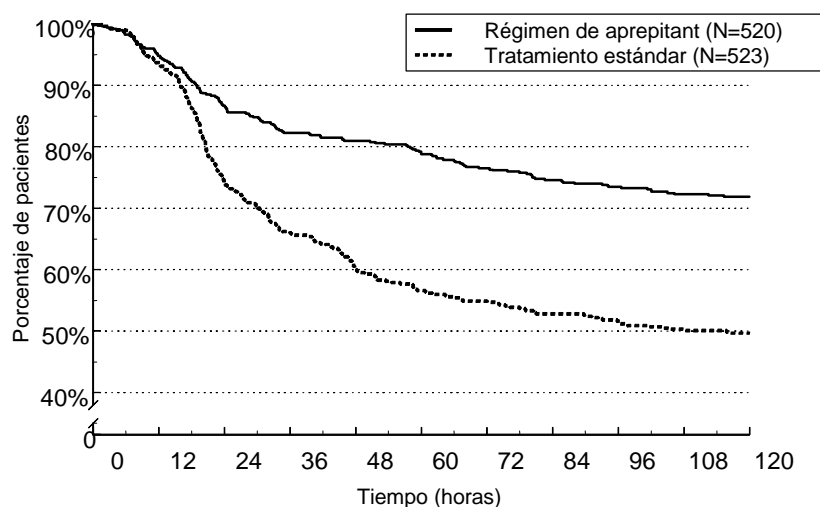
**Tabla 1**  
**Porcentaje de pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena que respondieron por grupo de tratamiento y fase - Ciclo 1**

MEDIDAS COMPUESTAS	Régimen con aprepitant (N= 521)	Tratamiento estándar (N= 524)	Diferencias*	
	%	%	%	(IC del 95%)
<b>Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)</b>				
Global (0-120 horas)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 horas	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 horas	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
<b>MEDIDAS INDIVIDUALES</b>				
<b>Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate)</b>				
Global (0-120 horas)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 horas	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 horas	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
<b>Sin náuseas significativas (EAV máxima &lt;25 mm en una escala de 0-100 mm)</b>				
Global (0-120 horas)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 horas	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

\*Los intervalos de confianza se calcularon sin ajuste por sexo ni quimioterapia concomitante, los cuales fueron incluidos en el análisis primario de cociente de posibilidades y modelos logísticos.

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

**Figura 1**  
**Porcentaje de pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena que siguieron sin padecer emesis con el tiempo – Ciclo 1**



También se observaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia en cada uno de los 2 estudios individuales.

En los mismos 2 estudios clínicos, 851 pacientes continuaron en la extensión de Ciclos Múltiples durante 5 ciclos adicionales de quimioterapia. La eficacia del régimen de aprepitant se mantuvo aparentemente durante todos los ciclos.

En un estudio aleatorizado, doble ciego con un total de 866 pacientes (864 mujeres, 2 varones) que estaban recibiendo quimioterapia, que incluía ciclofosfamida 750-1500 mg/m<sup>2</sup>; o ciclofosfamida 500-1500 mg/m<sup>2</sup> y doxorubicina ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) o epirubicina ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), se comparó aprepitant en combinación con un régimen de ondansetrón/dexametasona (véase el apartado 4.2) con el tratamiento estándar (placebo más ondansetrón 8 mg por vía oral (dos veces en el día 1 y cada 12 horas en los días 2 y 3) más dexametasona 20 mg por vía oral en el día 1).

La eficacia se basó en la evaluación de las medidas compuestas: respuesta completa (definida como ausencia de episodios eméticos sin uso de tratamiento de rescate) principalmente durante el Ciclo 1.

En la Tabla 2 se muestra un resumen de los resultados clave del estudio.

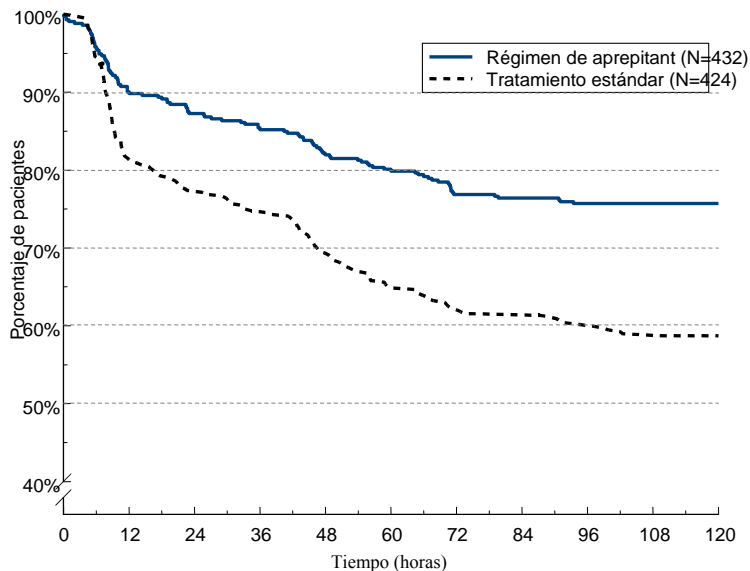
**Tabla 2**  
**Porcentaje de pacientes que respondieron por grupo de tratamiento y fase - Ciclo 1**  
**Quimioterapia moderadamente emetógena**

MEDIDAS COMPUESTAS	Régimen con aprepitant (N= 433) %	Tratamiento estándar (N= 424) %	Diferencias* (IC del 95%)	
<b>Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)</b>				
Global (0-120 horas)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 horas	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 horas	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
<b>MEDIDAS INDIVIDUALES</b>				
<b>Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate)</b>				
Global (0-120 horas)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 horas	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 horas	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
<b>Sin náuseas significativas (EAV máxima &lt;25 mm en una escala de 0-100 mm)</b>				
Global (0-120 horas)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 horas	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 horas	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

\*Los intervalos de confianza se calcularon sin ajuste por categoría de edad (<55 años,  $\geq 55$  años) ni por grupo del investigador, los cuales fueron incluidos en el análisis primario de cociente de posibilidades y modelos logísticos.

El tiempo estimado hasta la primera emesis se representa en el gráfico Kaplan-Meier de la Figura 2.

**Figura 2**  
**Porcentaje de pacientes que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena que siguieron sin padecer emesis con el tiempo – Ciclo 1**



En el mismo estudio clínico, 744 pacientes continuaron en la extensión de Ciclos Múltiples durante 3 ciclos adicionales de quimioterapia. La eficacia del régimen de aprepitant se mantuvo aparentemente durante todos los ciclos.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Aprepitant muestra una farmacocinética no lineal. Tanto el aclaramiento como la biodisponibilidad absoluta disminuyen al aumentar la dosis.

### Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de aprepitant es de 67% para la cápsula de 80 mg y de 59% para la cápsula de 125 mg. La concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) de aprepitant se alcanzó aproximadamente a las 4 horas ( $T_{max}$ ). La administración oral de la cápsula con un desayuno estándar de aproximadamente 800 Kcal ocasionó un aumento de hasta el 40% en el AUC de aprepitant. Este aumento no se consideró clínicamente de interés.

La farmacocinética de aprepitant es no lineal en el intervalo de la dosis clínica. En adultos jóvenes sanos, el aumento en el  $AUC_{0-\infty}$  fue un 26% mayor que proporcional a la dosis entre las dosis únicas de 80 mg y 125 mg administradas en estado posprandial.

Tras la administración oral de una dosis única de 125 mg de EMEND el día 1 y 80 mg una vez al día los días 2 y 3, el  $AUC_{0-24h}$  (media $\pm$ DE) fue 19,6 $\pm$ 2,5 microgramos  $\times$  h/ml y 21,2 $\pm$ 6,3 microgramos  $\times$  h/ml los días 1 y 3, respectivamente. La  $C_{max}$  fue 1,6 $\pm$ 0,36 microgramos/ml y 1,4 $\pm$ 0,22 microgramos/ml los días 1 y 3, respectivamente.

### Distribución

Aprepitant se une fuertemente a proteínas, con una media del 97%. La media geométrica del volumen aparente de distribución en el estado equilibrio ( $V_{d_{ee}}$ ) es aproximadamente de 66 litros en el ser humano.

### Metabolismo

Aprepitant se metaboliza extensamente. En adultos jóvenes sanos, aprepitant representa aproximadamente el 19% de la radiactividad plasmática durante 72 horas después de una dosis única intravenosa de 100 mg del profármaco aprepitant- $[C^{14}]$ , lo que indica una importante 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 de CYP3A4 y posiblemente con una contribución menor a través de CYP1A2 y CYP2C19.

### 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 del profármaco aprepitant- $[C^{14}]$  a sujetos sanos, el 57% de la radiactividad se recuperó en la orina y el 45% en las heces.

El aclaramiento plasmático de aprepitant es dependiente de la dosis, disminuyendo al aumentar la dosis y oscilando aproximadamente entre 60 a 72 ml/min en el intervalo de la dosis terapéutica. La semivida terminal osciló entre aproximadamente 9 a 13 horas.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

**Ancianos:** Tras la administración oral de una dosis única de 125 mg de EMEND el día 1 y 80 mg una vez al día los días 2 a 5, el  $AUC_{0-24h}$  de aprepitant fue un 21% superior el día 1 y un 36% superior el día 5 en ancianos ( $\geq 65$  años) respecto de los adultos más jóvenes. La  $C_{max}$  fue un 10% superior el día 1 y un 24% superior el día 5 en ancianos respecto de los adultos más jóvenes. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. EMEND no requiere ajuste de dosis en los pacientes ancianos.

**Sexo:** Tras la administración oral de una dosis única de 125 mg de EMEND, la  $C_{max}$  de aprepitant es un 16% superior en las mujeres en comparación con los varones. La semivida de aprepitant es un 25% inferior en las mujeres en comparación con los varones y su  $T_{max}$  se produce en aproximadamente el mismo tiempo. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. EMEND no requiere ajuste de dosis en función del sexo.

**Pacientes pediátricos:** No se ha evaluado la farmacocinética de EMEND en pacientes menores de 18 años de edad.

**Insuficiencia hepática:** La insuficiencia hepática leve (puntuación Child-Pugh de 5 a 6) 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 (puntuación Child-Pugh de 7 a 8) sobre la farmacocinética de aprepitant. No existen datos clínicos ni farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child-Pugh  $>9$ ).

**Insuficiencia renal:** Se administró una dosis única de 240 mg de EMEND 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  $AUC_{0-\infty}$  del 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  $AUC_{0-\infty}$  del 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 del fármaco 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 de EMEND.

*Relación entre concentración y efecto:* Usando un trazador altamente específico del receptor NK<sub>1</sub>, los estudios de PET en varones jóvenes sanos han demostrado que aprepitant penetra en el cerebro y ocupa los receptores NK<sub>1</sub> de forma dependiente de la dosis y de la concentración plasmática. Se predice que las concentraciones plasmáticas de aprepitant alcanzadas con el régimen de 3 días de EMEND proporcionarán una ocupación superior al 95% de los receptores NK<sub>1</sub> cerebrales.

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

Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para los seres humanos en función de estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad, potencial carcinógeno y toxicidad para la reproducción de dosis únicas y repetidas. Sin embargo, deberá tenerse en cuenta que la exposición sistémica en roedores fue similar o incluso inferior a la exposición terapéutica en seres humanos a la dosis de 125 mg/80 mg. En especial, aunque no se observaron efectos adversos en los estudios sobre la reproducción a los niveles de exposición en seres humanos, las exposiciones en animales no son suficientes para hacer una valoración de riesgo adecuada en el hombre.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Contenido de la cápsula

sacarosa  
celulosa microcristalina (E 460)  
hidroxipropilcelulosa (E 463)  
lauril sulfato de sodio

#### Cubierta de la cápsula (125 mg)

gelatina  
pueden usarse lauril sulfato de sodio y sílice coloidal anhidro  
dióxido de titanio (E 171)  
óxido férrico rojo (E 172)  
óxido férrico amarillo (E 172)

#### Cubierta de la cápsula (80 mg)

gelatina  
pueden usarse lauril sulfato de sodio y sílice coloidal anhidro  
dióxido de titanio (E 171)

#### Tinta para impresión

laca  
hidróxido de potasio  
óxido férrico negro (E 172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

**6.3 Periodo de validez**

4 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

**6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Están disponibles diferentes tamaños de envase con concentraciones diferentes.

Blister de aluminio conteniendo una cápsula de 125 mg y dos cápsulas de 80 mg.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

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

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Reino Unido

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

EU/1/03/262/006

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

11 de noviembre de 2003.

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

Mayo de 2006.