

## **1. NOMBRE 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.

Excipiente: 125 mg de sacarosa (en la cápsula de 125 mg).

Excipiente: 80 mg de sacarosa (en la cápsula de 80 mg).

Para consultar 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 en adultos.

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

EMEND 125 mg/80 mg se administra como parte de un tratamiento de combinación (ver sección 4.2).

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

#### Posología

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

Fosaprepitant 115 mg, un profármaco liofilizado de aprepitant, puede sustituir a EMEND oral (125 mg), 30 minutos antes de la quimioterapia, sólo el día 1 del régimen de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), como una perfusión intravenosa administrada durante 15 minutos. Consulte la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de fosaprepitant.

En estudios clínicos con EMEND, 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 VO	80 mg VO	80 mg VO	nada
Dexametasona	12 mg VO	8 mg VO	8 mg VO	8 mg VO
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 de principio activo.

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 VO	80 mg VO	80 mg VO
Dexametasona	12 mg VO	nada	nada
Ondansetrón	2 x 8 mg VO	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 de principio activo.

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.

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

Consulte la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de antieméticos coadministrados.

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

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

#### *Sexo*

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

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal ni en los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis (ver sección 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 (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Niños y adolescentes*

No se recomienda el uso de EMEND en niños menores de 18 años, debido a que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

#### Método de administración

Las cápsulas duras deben tragarse enteras.

EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Co-administración con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida (ver sección 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. EMEND debe usarse con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

EMEND debe usarse con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante principios activos, administrados por vía oral, metabolizados principalmente a través de CYP3A4 y con un rango terapéutico estrecho, tales como ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina (ver sección 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 principios activos. 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 (ver sección 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 (ver sección 4.5).

La administración concomitante de EMEND con principios activos 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 (ver sección 4.5). No se recomienda la administración concomitante de EMEND con plantas medicinales que contienen hipérico (*Hypericum perforatum*).

La administración concomitante de EMEND con principios activos que sean inhibidores de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa) debe abordarse con precaución, ya que la combinación se espera que provoque una elevación de las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5).

EMEND contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción de glucosa o 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 suave de CYP2C9, de CYP3A4 y glucuronidación. Aprepitant no parece que interactúe con el transportador de la P-glicoproteína, como sugiere la falta de interacción de aprepitant con digoxina.

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

*Inhibición de CYP3A4* Como inhibidor moderado de CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los principios activos que se metabolizan a través de CYP3A4 cuando se administran conjuntamente. La exposición total 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. EMEND no debe usarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida (ver sección 4.3). La inhibición de CYP3A4 por aprepitant podría dar lugar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de estos principios activos, lo que podría provocar reacciones graves o potencialmente mortales. Se aconseja precaución durante la administración concomitante de EMEND y principios activos, administrados por vía oral, 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).

### 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 del principio activo (ver sección 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 metilprednisolona administrada oralmente.

*Antineoplásicos:* En estudios farmacocinéticos, 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 ni en la de vinorelbina administrada por vía intravenosa el día 1 o el día 8. Debido a que 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, no puede excluirse una interacción con antineoplásicos administrados por vía oral que se metabolizan principal o parcialmente a través de CYP3A4 (p. ej. etopósido, vinorelbina). En pacientes que reciben estos medicamentos por vía oral se aconseja precaución y puede ser conveniente una vigilancia adicional (ver sección 4.4).

### Inmunosupresores:

Durante el régimen de tratamiento de 3 días de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, se espera un incremento moderado transitorio seguido de una leve disminución en la exposición de los inmunosupresores metabolizados por CYP3A4 (por ej. ciclosporina, tacrolimus, everolimus y sirolimus). Dada la corta duración del régimen de tratamiento de 3 días y los cambios limitados en la exposición dependientes del tiempo, no se recomienda una reducción de dosis de los inmunosupresores durante los 3 días de la administración conjunta con EMEND.

*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 2 mg de midazolam 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 2 mg de midazolam 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 un estudio adicional 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.

#### *Inducción*

Como inductor suave de CYP2C9, 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 principios activos que se sabe que son metabolizados por CYP2C9.

*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 (ver sección 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 hormonales:* 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.

En un estudio clínico, 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 vía intravenosa 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, granisetron ni hidrodolasetron (el metabolito activo de dolasetron).

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

La administración concomitante de EMEND con principios activos que inhiben la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa) debe abordarse con precaución, ya que la combinación se espera que provoque una elevación de las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.4).

La administración concomitante de EMEND con principios activos 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 plantas medicinales que contienen hipérico (*Hypericum perforatum*).

*Ketoconazol*: Al administrarse una dosis única de 125 mg de aprepitant 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 aprepitant 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**

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 (ver sección 5.3). Se desconocen los posibles efectos sobre la reproducción de alteraciones en la regulación de la neurocinina. EMEND no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

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 de los efectos de EMEND sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, cuando se conduce o se maneja maquinaria, se debe tener en cuenta que se han notificado casos de mareos y cansancio después de tomar EMEND (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

El perfil de seguridad de aprepitant se evaluó en aproximadamente 5.300 sujetos.

Las reacciones adversas consideradas como relacionadas con el fármaco por el investigador, se notificaron 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 (HEC). 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 análisis combinado de 2 estudios clínicos de pacientes que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena (MEC), se comunicaron reacciones adversas clínicas en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 15 % de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. La administración de aprepitant se suspendió debido a reacciones adversas en un 0,7 % de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con un 0,2 % de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar.

Las reacciones adversas más frecuentes 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 % versus 2,9 %), astenia/cansancio (2,9 % versus 1,6 %), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (2,8 % versus 1,5 %), estreñimiento (2,2 % versus 2,0 %), cefaleas (2,2 % versus 1,8 %) y anorexia (2,0 % versus 0,5 %). 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 (1,4 % versus 0,9 %).

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

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

Clasificación de órganos del Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Exploraciones complementarias	aumento de ALT, aumento de AST	frecuentes
	aumento de fosfatasa alcalina, hiperglucemia, hematuria microscópica, hiponatremia, disminución de peso, recuento de neutrófilos reducido	poco frecuentes
Trastornos cardiacos	bradicardia, palpitaciones, trastorno cardiovascular	poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia febril, anemia	poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	cefalea, mareos	frecuentes
	sueños anormales, trastorno cognitivo, letargo, somnolencia	poco frecuentes
Trastornos oculares	conjuntivitis	poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	hipo	frecuentes
	faringitis, estornudos, tos, goteo postnasal, irritación de garganta	poco frecuentes

Clasificación de órganos del Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, diarrea, dispepsia, eructo	frecuentes
	úlceras duodenales perforantes, náuseas*, vómitos*, reflujo ácido, disgeusia, molestias epigástricas, estreñimiento crónico, enfermedad de reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, boca seca, enterocolitis, flatulencia, estomatitis, distensión abdominal, heces duras, colitis neutropénica	poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios	poliuria, disuria, polaquiuria	poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema, acné, fotosensibilidad, hiperhidrosis, piel grasa, prurito, lesión en la piel, exantema pruriginoso	poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	calambres musculares, mialgia, debilidad muscular	poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia	frecuentes
	aumento de peso, polidipsia	poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	candidiasis, infección por estafilococos	poco frecuentes
Trastornos vasculares	sofocos	poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia/cansancio	frecuentes
	edema, molestias torácicas, malestar, sed, escalofríos, trastorno motor	poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	desorientación, euforia, ansiedad	poco frecuentes

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

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

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 subileon.

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

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.

#### Experiencia post-comercialización

Durante la experiencia de post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas (frecuencia no conocida):

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* prurito, exantema, urticaria.

*Trastornos del sistema inmunológico:* reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas.

## 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 2 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 (ver sección 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>				

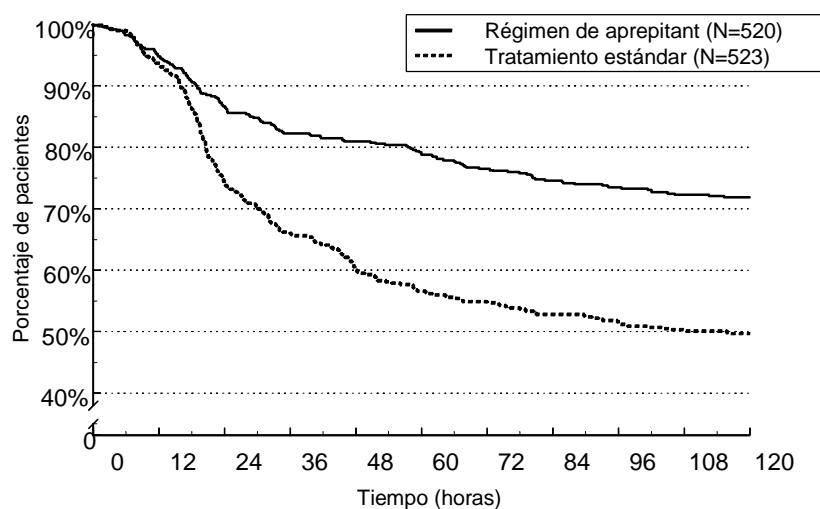
Global (0-120 horas)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 horas	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

\*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.

† Sólo un paciente en el régimen de aprepitant tuvo datos en la fase aguda y se excluyó de los análisis de fase retardada y general; sólo un paciente en el régimen estándar tuvo datos en la fase retardada y se excluyó del análisis de fase aguda y general.

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 (ver sección 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, ≥55 años) ni por grupo del investigador, los cuales fueron incluidos en el análisis primario de cociente de posibilidades y modelos logísticos.

†Sólo un paciente en el régimen de aprepitant tuvo datos en la fase aguda y se excluyó de los análisis de fase retardada y general.

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.

En un segundo ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupo paralelo, el régimen de aprepitant se comparó con el tratamiento estándar en 848 pacientes (652 mujeres, 196 varones) que recibían un régimen de quimioterapia que incluía cualquier dosis IV de oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamida IV (<1500 mg/m<sup>2</sup>); o citarabina IV (>1 g/m<sup>2</sup>). Los pacientes que recibían el régimen de aprepitant, estaban recibiendo quimioterapia para diversos tipos de tumores incluyendo 52 % con cáncer de mama, 21 % con algún cáncer de tipo gastrointestinal incluido cáncer colorrectal, 13 % con cáncer de pulmón y 6 % con algún cáncer de tipo ginecológico. El régimen de aprepitant en combinación con un régimen de ondansetrón/dexametasona (ver sección 4.2) se comparó con el tratamiento estándar (placebo en combinación con ondansetrón 8 mg vía oral (dos veces al día el Día 1, y cada 12 horas los Días 2 y 3) más dexametasona 20 mg vía oral el Día 1).

La eficacia se basó en la evaluación de las siguientes variables primaria y secundaria claves: Sin vómitos en el periodo completo (0 a 120 horas después de la quimioterapia), evaluación de la seguridad y tolerancia del régimen de aprepitant para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia y respuesta completa (definida como sin vómitos y sin uso de tratamiento de rescate) en el periodo completo (0 a 120 horas después de la quimioterapia). Además, se evaluó la ausencia de náuseas significativas en el periodo completo (0 a 120 horas después de la quimioterapia) como variable exploratoria, y en las fases aguda y retardada como análisis post-hoc.

En la Tabla 3 se muestra un resumen de los resultados clave del ensayo.

**Tabla 3**

**Porcentaje de pacientes que respondieron por grupo de tratamiento y fase en el ensayo 2 –  
Ciclo 1  
Quimioterapia moderadamente emetógena**

	Régimen con aprepitant (N= 425) † %	Tratamiento estándar (N= 406) %	Diferencias* % (IC del 95 %)	
<b>Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)</b>				
Global (0-120 horas)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 horas	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 horas	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
<b>Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate)</b>				
Global (0-120 horas)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 horas	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 horas	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
<b>Sin nauseas significativas (EAV máxima &lt;25 mm en una escala de 0-100 mm)</b>				
Global (0-120 horas)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 horas	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 horas	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

\*Los intervalos de confianza se calcularon sin ajuste por sexo ni región, los cuales fueron incluidos en el análisis primario utilizando modelos logísticos.

El beneficio del tratamiento en combinación de aprepitant en la población del ensayo total fue dirigido principalmente por los resultados observados en pacientes con bajo control con el régimen estándar como en mujeres, aunque los resultados fueron numéricamente mejores independientemente de la edad, tipo de tumor o sexo. La respuesta completa al régimen de aprepitant y al tratamiento estándar, respectivamente, se alcanzó en 209/324 (65 %) y 161/320 (50 %) en mujeres y 83/101 (82 %) y 68/87 (78 %) de varones.

## 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 ( $V_{d_{ec}}$ ) 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 de [ $C^{14}$ ]-fosaprepitant, un profármaco de aprepitant, 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 de [ $C^{14}$ ]-fosaprepitant, un profármaco de aprepitant 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 aprepitant 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 aprepitant, 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.

*Insuficiencia hepática:* 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).

*Insuficiencia renal:* Se administró una dosis única de 240 mg de aprepitant 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 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 de EMEND.

#### 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 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 de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción a 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 procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Están disponibles diferentes tamaños de envase con concentraciones diferentes.

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

Puede que solamente estén comercializados 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**

Fecha de la primera autorización: 11 de noviembre de 2003

Fecha de la última renovación: 11 de noviembre de 2008

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

Enero/2010

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.