

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EMEND 40 mg cápsulas duras

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 40 mg de aprepitant.

### **Excipiente con efecto conocido:**

Cada cápsula contiene 40 mg de sacarosa.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas son opacas con cuerpo blanco y tapa amarillo mostaza, con “464” y “40 mg” impreso en forma radial en tinta negra en el cuerpo.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

EMEND 40 mg está indicado para la prevención de náuseas y vómitos posquirúrgicos (NVPQ) en adultos.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Se deben considerar las directrices de tratamiento clínico en cuanto a la necesidad de tratamiento preventivo frente a las náuseas y vómitos posquirúrgicos (NVPQ).

La dosis oral recomendada de EMEND es una dosis única de 40 mg en el transcurso de las 3 horas anteriores a la inducción de la anestesia.

#### Poblaciones especiales

##### *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. Aprepitant se debe usar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EMEND en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Las cápsulas duras se deben tragar enteras.  
EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

## **4.3 Contraindicaciones**

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

## **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. EMEND se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

### Interacciones con el CYP3A4

EMEND (40 mg) se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante la administración de pimozida, terfenadina, astemizol, cisaprida o derivados de los alcaloides del cornezuelo. La inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por aprepitant podría dar lugar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de estos principios activos, lo que podría provocar reacciones adversas graves (ver sección 4.5).

Se debe evitar la administración concomitante de EMEND con principios activos que sean potentes inductores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), puesto que la combinación puede provocar un descenso en las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5). No se recomienda la administración concomitante de EMEND con preparados a base de plantas que contienen hipérico (*Hypericum perforatum*; también conocido como Hierba de San Juan).

Se debe tener especial precaución cuando se administre EMEND de forma concomitante con principios activos que sean inhibidores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa), puesto que la combinación se espera que provoque un aumento de las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5).

### Administración conjunta con 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, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo (ver sección 4.5).

Para más información sobre la posible interacción de aprepitant a dosis elevadas y múltiples, consulte la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de EMEND 80 mg cápsulas duras y EMEND 125 mg cápsulas duras.

### Excipientes

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 es un sustrato, y un inhibidor dependiente de la dosis, y un inductor de CYP3A4. Aprepitant es también un inductor de CYP2C9. Durante el tratamiento, la dosis única de 40 mg de aprepitant recomendada para NVPQ da lugar a una inhibición débil de CYP3A4. Después del tratamiento, EMEND causa una inducción transitoria suave de CYP2C9, CYP3A4 y glucuronidación. Aprepitant se ha estudiado a dosis más elevadas. Durante el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ), el tratamiento de 3 días con un régimen de 125 mg/80 mg de aprepitant da lugar a una inhibición moderada de CYP3A4. Aprepitant no parece que interactúe con el transportador de la P-glucoproteína, 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 débil de CYP3A4, aprepitant (40 mg) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los principios activos coadministrados por vía oral, que se metabolizan a través de CYP3A4. La exposición total de los sustratos de CYP3A4 que se administran por vía oral puede aumentar hasta aproximadamente 1,5 veces después de una dosis única de 40 mg de aprepitant; 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 40 mg se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo pimizida, terfenadina, astemizol, cisaprida o derivados de los alcaloides del cornezuelo. 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.

#### *Corticoesteroides*

Dexametasona: Una dosis única de 40 mg de aprepitant, cuando se administra conjuntamente con una dosis única oral de 20 mg de dexametasona, aumenta el AUC de dexametasona en 1,45 veces. No se recomienda el ajuste de dosis.

Metilprednisolona: Aunque no se ha estudiado la administración concomitante de metilprednisolona con una dosis única de 40 mg de aprepitant, una dosis única de 40 mg de aprepitant produce una inhibición débil de CYP3A4 y no se espera que altere las concentraciones plasmáticas de metilprednisolona a un nivel clínicamente significativo. Por tanto, no se recomienda el ajuste de dosis.

#### *Midazolam*

El AUC de midazolam aumentó en 1,2 veces cuando una dosis única de 40 mg de aprepitant se administró conjuntamente con una dosis oral única de 2 mg de midazolam; este efecto no se consideró clínicamente importante.

#### Inducción

Como inductor suave de CYP2C9, CYP3A4 y glucuronidación, aprepitant puede disminuir las concentraciones plasmáticas de sustratos eliminados por estas vías durante las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento. Para los sustratos CYP2C9 y CYP3A4 la inducción es transitoria con un efecto máximo alcanzado después de 3-5 días. El efecto se puede mantener durante unos pocos días y se espera que sea clínicamente insignificante a las 2 semanas después de terminar el tratamiento con EMEND. No existen datos relativos a los efectos sobre CYP2C8 y CYP2C19. La administración conjunta de EMEND con principios activos que se sabe que son metabolizados por CYP2C9 (por ej. fenitoína, warfarina) puede dar lugar a concentraciones plasmáticas más bajas de estos principios activos. En base a los ensayos de interacciones con tolbutamida y anticonceptivos orales, la exposición total de principios activos metabolizados por CYP2C9 o CYP3A4 administrados conjuntamente puede reducirse hasta el 15-30%.

#### *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, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo.

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

En ensayos 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 medicamentos 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) 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).

La administración concomitante de EMEND con principios activos que inducen fuertemente la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) se debe evitar ya que la combinación provoca reducciones en las concentraciones plasmáticas de aprepitant lo que podría provocar una disminución de la eficacia. 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 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Anticoncepción en varones y mujeres

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

### Embarazo

No hay datos clínicos disponibles sobre la exposición a aprepitant durante el embarazo. En estudios en animales, no hubo indicios de efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del 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 se debe utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

### Lactancia

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.

### Fertilidad

Los estudios de fertilidad no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del estado de apareamiento, fertilidad, desarrollo embrionario/fetal, o recuento de espermatozoides y movilidad (ver sección 5.3).

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

EMEND puede tener influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se pueden producir mareos y fatiga después de la administración de EMEND (ver sección 4.8).

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6.500 sujetos.

Las reacciones adversas se notificaron en aproximadamente un 4% de los pacientes tratados con 40 mg de aprepitant en comparación con aproximadamente un 6% de los pacientes que recibieron 4 mg de ondansetrón vía intravenosa. En ensayos clínicos controlados en pacientes recibiendo anestesia general, se administraron 40 mg de aprepitant por vía oral a 564 pacientes y se administraron 4 mg de ondansetrón vía intravenosa a 538 pacientes. La mayoría de las reacciones adversas en estos ensayos clínicos fueron descritas con intensidad de leve a moderada.

La reacción adversa más frecuente, notificada con mayor incidencia en pacientes tratados con 40 mg de aprepitant (1,1 %) que con ondansetrón (1,0 %) fue ALT elevada.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se observaron en ensayos en NVPQ en pacientes tratados con aprepitant con una incidencia mayor que con ondansetrón o en el uso después de la comercialización:

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
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	no conocida
Trastornos psiquiátricos	insomnio	poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	disartria, hipoestesia, alteración sensitiva	poco frecuentes
Trastornos oculares	miosis, agudeza visual disminuida	poco frecuentes
Trastornos cardiacos	bradicardia	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	disnea, sibilancia	poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal alto, ruidos intestinales anormales, boca seca, náuseas, molestias en el estómago, estreñimiento*, subfleo*	poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	prurito, erupción, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica	no conocida
Exploraciones complementarias	ALT elevada	frecuentes

\*Notificadas en pacientes que tomaban una dosis más alta de aprepitant.

##### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se observaron otras reacciones adversas en pacientes tratados con el régimen de aprepitant (125 mg/80 mg) para náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), con una incidencia mayor que con el tratamiento estándar: distensión abdominal, dolor abdominal, acné, anemia, ansiedad, AST elevada, astenia, fosfatasa alcalina aumentada, sodio disminuido en sangre, candidiasis, trastorno cardiovascular, malestar torácico, trastorno cognoscitivo, conjuntivitis, tos, apetito disminuido, desorientación, mareo, perforación de úlcera duodenal, disgeusia, dispepsia, disuria, eructos, estado de ánimo eufórico, heces duras, fatiga, neutropenia febril, flatulencia, alteración de la marcha, enfermedad por reflujo gastroesofágico, presencia de glucosuria, hipo, acaloramiento,

hiperhidrosis, letargia, malestar general, espasmos musculares, debilidad muscular, náuseas\*, colitis neutropénica, recuento disminuido de neutrófilos, edema, dolor orofaríngeo, palpitaciones, reacción de fotosensibilidad, polaquiuria, polidipsia, goteo postnasal, erupción prurítica, hematíes en orina positivos, seborrea, lesión de la piel, estornudos, somnolencia, infección estafilocócica, estomatitis, irritación de garganta, acúfenos, excreción urinaria aumentada, vómitos\*, peso disminuido.

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

#### 4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de EMEND y proporcionar tratamiento de apoyo 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

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

En 2 ensayos clínicos en fase III de grupos paralelos, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con un comparador activo, se comparó aprepitant con ondansetrón en la prevención de NVPQ en 1.658 pacientes sometidos a cirugía abdominal abierta. La mayoría de los pacientes eran mujeres (>90%), principalmente sometidas a cirugía ginecológica. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 40 mg de aprepitant, 125 mg de aprepitant o 4 mg de ondansetrón. Se administró aprepitant por vía oral con 50 ml de agua de 1 a 3 horas antes de la anestesia. Ondansetrón se administró por vía intravenosa inmediatamente antes de la inducción de la anestesia. Se evaluó la actividad antiemética de aprepitant durante el periodo de 0 a 48 horas después de finalizar la operación.

Los resultados muestran que un porcentaje mayor de pacientes posquirúrgicos experimentaron una respuesta completa (sin emesis y sin utilizar medicación de rescate) con 40 mg de aprepitant que con 4 mg de ondansetrón (el límite inferior del IC es 0,0, lo que indica significación limítrofe), como se describe en la Tabla 1:

Tabla 1  
Porcentaje de pacientes posquirúrgicos que respondieron por grupo de tratamiento  
Resultados combinados de 2 ensayos en fase III

	Aprepitant 40 mg, vía oral (N=541)		Ondansetrón 4 mg, vía intravenosa (N=526)		Diferencia de puntos de porcentaje (%) § e IC del 95% #	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	IC del 95%
Respuesta completa (0-24 horas) †	298/541	(55,1)	258/526	(49,0)	5,9	(0,0, 11,8)

† Respuesta completa: sin emesis y sin medicación de rescate

§ Diferencia (%) calculada como aprepitant 40 mg menos ondansetrón 4 mg

# Diferencia (%) e IC del 95% calculado usando el método estratificado de Miettinen-Nurminen, usando los pesos de Cochran-Mantel-Haenszel

La reducción del riesgo de un episodio de vómitos en el periodo de 0 a 24 horas, con 40 mg de aprepitant en relación con 4 mg de ondansetrón fue del 53,3 % (IC del 95%: 35,3 a 66,3), en un análisis que no tuvo en cuenta a los pacientes en el momento de usar la medicación de rescate.

### Población pediátrica

Los ensayos clínicos para evaluar el uso de aprepitant en pacientes pediátricos están en curso (ver sección 4.2 para la información sobre el uso pediátrico).

## **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 ( $t_{max}$ ).

Tras la administración oral de una dosis única de 40 mg de EMEND en ayunas, el  $AUC_{0-\infty}$  (media  $\pm$  DE) fue  $8,0 \pm 2,1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  y la  $C_{max}$  fue de  $0,7 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$ . La  $t_{max}$  media fue de 3,0 h.

La ingesta concomitante de una dosis de 40 mg con un desayuno estándar, sólo disminuyó la  $C_{max}$  de aprepitant en un 18 % pero no afectó al AUC. Esto no se consideró clínicamente importante.

### 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.

### Biotransformación

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 es de aproximadamente 9 horas después de la administración de una dosis única de 40 mg.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada:* 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 pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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 pacientes de edad avanzada



respecto de los adultos más jóvenes. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. EMEND no requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

*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  $AUC_{0-\infty}$  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 de EMEND.

#### Relación entre concentración y efecto

Usando un trazador altamente específico del receptor  $NK_1$ , 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  $NK_1$  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  $NK_1$  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. Se deberá tener en cuenta que la exposición sistémica en ratas macho fue inferior a la exposición terapéutica en seres humanos a la dosis de 40 mg.

Consecuentemente, no se puede hacer una evaluación adecuada de los posibles efectos sobre la fertilidad en ratas macho. Sin embargo, en un estudio de 9 meses en perros, no se observaron cambios en el peso de los órganos, ni hallazgos macroscópicos ni histomorfológicos en órganos reproductores masculinos a niveles de exposición sistémica 35 veces superior a la exposición terapéutica en seres humanos a la dosis de 40 mg. Aunque no se observaron efectos adversos en los estudios sobre la reproducción cuando animales hembra se expusieron a 3,5 a 4 veces por encima de la exposición terapéutica en seres humanos con 40 mg, se desconocen los posibles efectos sobre la reproducción de alteraciones en la regulación de la neurocinina.

## **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

Gelatina

Dióxido de titanio (E 171)

Óxido férrico amarillo (E 172)

#### 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:

Blister de aluminio conteniendo una cápsula de 40 mg.

5 blisters de aluminio conteniendo cada uno una cápsula de 40 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **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/1/03/262/007

EU/1/03/262/008

**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**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 80 mg cápsulas duras

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

Cada cápsula contiene 80 mg de aprepitant.

### **Excipiente con efecto conocido:**

Cada cápsula contiene 80 mg de sacarosa.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura.

Las cápsulas son opacas con cuerpo y tapa blancos y con “461” y “80 mg” impreso 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 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 dosis recomendada es de 125 mg por vía oral, una vez al día, una hora antes de empezar la quimioterapia el día 1 y 80 mg por vía oral, una vez al día, los días 2 y 3.

Se recomiendan 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 vía oral	80 mg vía oral	80 mg vía oral	nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral	8 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	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. La dosis de dexametasona es responsable de las interacciones del principio activo.

### *Régimen de quimioterapia moderadamente emetógena*

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

**Dexametasona** se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1. La dosis de dexametasona es responsable de las interacciones del principio activo.

Los datos de eficacia en combinación con otros corticoesteroides y antagonistas 5-HT<sub>3</sub> son limitados. Para información adicional sobre la co-administración con corticoesteroides, ver sección 4.5. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de los medicamentos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> coadministrados.

#### *Poblaciones especiales*

##### *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. Aprepitant se debe usar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EMEND en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Las cápsulas duras se deben tragar enteras.  
EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Co-administración 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. EMEND se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

#### Interacciones con el CYP3A4

EMEND se debe usar 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 se debe abordar 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.

Se debe evitar la administración concomitante de EMEND con principios activos que sean potentes inductores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), puesto que la combinación puede provocar un descenso en las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5). No se recomienda la administración concomitante de EMEND con preparados a base de plantas que contienen hipérico (*Hypericum perforatum*; también conocido como Hierba de San Juan).

Se debe tener especial precaución cuando se administre EMEND de forma concomitante con principios activos que sean inhibidores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa), puesto que la combinación se espera que provoque un aumento de las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5).

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

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 se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento con EMEND y durante 14 días después de cada ciclo de 3 días de EMEND (ver sección 4.5).

#### Administración conjunta con 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, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo (ver sección 4.5).

#### Excipientes

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 se debe usar 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 de 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 se debe reducir 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 se debe reducir aproximadamente un 25 %, y la dosis habitual de metilprednisolona oral se debe reducir 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 ensayos 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 medicamentos 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) se deben tener en cuenta al administrar estos medicamentos 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 ensayo 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 ensayo 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 ensayo 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 durante las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento. Este efecto puede hacerse evidente únicamente después de finalizar el tratamiento de 3 días 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) se debe vigilar 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 el tratamiento con 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, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo.

En un ensayo 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 ensayo, 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 ensayos 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 medicamentos 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) 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).

La administración concomitante de EMEND con principios activos que inducen fuertemente la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) se debe evitar 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 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Anticoncepción en varones y mujeres

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

### Embarazo

No hay datos clínicos disponibles sobre la exposición a aprepitant durante el embarazo. La capacidad de aprepitant para provocar toxicidad sobre la reproducción no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios animales no se pudieron alcanzar niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en seres humanos a la dosis de 125 mg/80 mg. Estos estudios no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del 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 se debe utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

### Lactancia

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.

### Fertilidad

El potencial efecto de 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 sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del estado de apareamiento, fertilidad, desarrollo embrionario/fetal, o recuento de espermatozoides y movilidad (ver sección 5.3).

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

EMEND puede tener influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se pueden producir mareos y fatiga después de la administración de EMEND (ver sección 4.8).

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6.500 sujetos.

Las reacciones adversas más frecuentes que se notificaron 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 (HEC) fueron: hipo (4,6 % versus 2,9 %), alanina aminotransferasa (ALT) elevada (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), estreñimiento (2,4 % versus 2,0 %), cefalea (2,0 % versus 1,8 %) y apetito disminuido (2,0 % versus 0,5 %). La reacción adversa más frecuente notificada 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 (MEC) fue fatiga (1,4 % versus 0,9 %).

### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se observaron en un análisis combinado de los ensayos en HEC y en MEC con una incidencia mayor con aprepitant que con el tratamiento estándar o en el uso después de la comercialización:

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
Infecciones e infestaciones	candidiasis, infección estafilocócica	raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia febril, anemia	poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	apetito disminuido	frecuentes
	polidipsia	raras
Trastornos psiquiátricos	ansiedad	poco frecuentes
	desorientación, estado de ánimo eufórico	raras
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	frecuentes
	mareo, somnolencia	poco frecuentes
	trastorno cognoscitivo, letargia, disgeusia	raras
Trastornos oculares	conjuntivitis	raras
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos	raras
Trastornos cardiacos	palpitaciones	poco frecuentes
	bradicardia, trastorno cardiovascular	raras
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 por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, boca seca, flatulencia	poco frecuentes
	perforación de úlcera de duodeno, estomatitis, distensión abdominal, heces duras, colitis neutropénica	raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, acné	poco frecuentes
	reacciones de fotosensibilidad, hiperhidrosis, piel grasa, lesión en la piel, exantema pruriginoso, síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica	raras
	prurito, urticaria	frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	debilidad muscular, calambres musculares	raras
Trastornos renales y urinarios	disuria	poco frecuentes
	polaquiuria	raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	frecuentes
	astenia, malestar general	poco frecuentes
	edema, malestar torácico, alteración de la marcha	raras
Exploraciones complementarias	ALT elevada	frecuentes
	AST elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada	poco frecuentes

Clasificación de órganos del Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
	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 experiencias adversas.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los perfiles de reacciones adversas en la extensión de Ciclos Múltiples de ensayos 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.

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

Se observaron otras reacciones adversas en pacientes tratados con aprepitant para las náuseas y los vómitos posquirúrgicos (NVPQ), con una incidencia mayor que con ondansetrón: dolor en la zona superior del abdomen, ruidos intestinales anormales, estreñimiento\*, disartria, disnea, hipoestesia, insomnio, miosis, náuseas, alteración sensitiva, molestias en el estómago, subíleo\*, agudeza visual disminuida, sibilancia.

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

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de EMEND y proporcionar tratamiento de apoyo 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

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

#### Régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant

En 2 ensayos 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). 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 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 ensayo individual y para los 2 ensayos combinados.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los resultados clave del ensayo 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

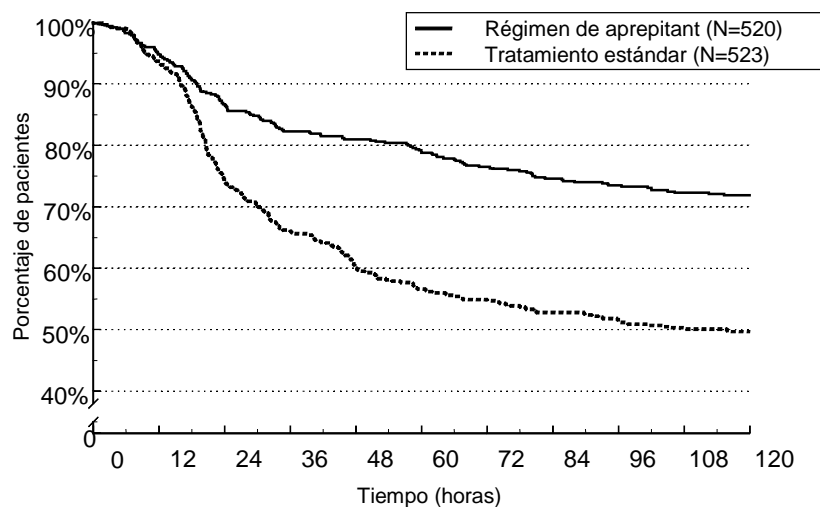
MEDIDAS COMPUESTAS	Régimen con aprepitant (N= 521) †	Tratamiento estándar (N= 524) †	Diferencias*	
	%	%	%	(IC del 95%)
<b>Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)</b>				
Global (0-120 horas)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 horas	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 horas	71,5	51,2	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 ensayos individuales.

En los mismos 2 ensayos 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 ensayo 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 ensayo.

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.

† 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 ensayo 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 vía intravenosa de oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamida vía intravenosa (<1.500 mg/m<sup>2</sup>); o citarabina vía intravenosa (>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 náuseas 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.

#### Población pediátrica

Los ensayos clínicos para evaluar el uso de aprepitant en pacientes pediátricos están en curso (ver sección 4.2 para la información sobre el uso pediátrico).

## 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  $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  y  $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  los días 1 y 3, respectivamente. La  $C_{max}$  fue  $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$  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.

### Biotransformación

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

*Pacientes de edad avanzada:* 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 pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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 pacientes de edad avanzada respecto de los adultos más jóvenes. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. EMEND no requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

*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  $NK_1$ , 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  $NK_1$  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  $NK_1$  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, se deberá tener 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  
Gelatina  
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 80 mg.

Blister de aluminio conteniendo dos cápsulas de 80 mg.

5 blisters de aluminio conteniendo cada uno una cápsula de 80 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **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/1/03/262/001

EU/1/03/262/002

EU/1/03/262/003

## **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**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 125 mg cápsulas duras

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

Cada cápsula contiene 125 mg de aprepitant.

### **Excipiente con efecto conocido:**

Cada cápsula contiene 125 mg de sacarosa.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura.

Las cápsulas son opacas con cuerpo blanco y tapa rosa con “462” y “125 mg” impreso 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 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 dosis recomendada es de 125 mg por vía oral una vez al día una hora antes de empezar la quimioterapia el día 1 y 80 mg por vía oral, una vez al día, los días 2 y 3.

Se recomiendan 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 vía oral	80 mg vía oral	80 mg vía oral	nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral	8 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	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. La dosis de dexametasona es responsable de las interacciones del principio activo.

*Régimen de quimioterapia moderadamente emetógena*

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

**Dexametasona** se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1. La dosis de dexametasona es responsable de las interacciones del principio activo.

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. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de los medicamentos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> coadministrados.

*Poblaciones especiales*

*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. Aprepitant se debe usar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EMEND en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Las cápsulas duras se deben tragar enteras.  
EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

### **4.3 Contraindicaciones**

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

Co-administración 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. EMEND se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

#### Interacciones con el CYP3A4

EMEND se debe usar 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 se debe abordar 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.

Se debe evitar la administración concomitante de EMEND con principios activos que sean potentes inductores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), puesto que la combinación puede provocar un descenso en las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5). 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).

Se debe tener especial precaución cuando se administre EMEND de forma concomitante con principios activos que sean inhibidores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa), puesto que la combinación se espera que provoque un aumento de las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5).

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

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 se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento con EMEND y durante 14 días después de cada ciclo de 3 días de EMEND (ver sección 4.5).

#### Administración conjunta con 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, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo (ver sección 4.5).

#### Excipientes

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 se debe usar 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 de 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 se debe reducir 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 se debe reducir aproximadamente un 25%, y la dosis habitual de metilprednisolona oral se debe reducir 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 ensayos 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 medicamentos 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) se deben tener en cuenta al administrar estos medicamentos 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 ensayo 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 ensayo 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 ensayo 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 durante las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento. Este efecto puede hacerse evidente únicamente después de finalizar el tratamiento de 3 días 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) se debe vigilar 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 el tratamiento con 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, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo.

En un ensayo 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 ensayo, 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 ensayos 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 medicamentos 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) 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).

La administración concomitante de EMEND con principios activos que inducen fuertemente la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) se debe evitar 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 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Anticoncepción en varones y mujeres

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

### Embarazo

No hay datos clínicos disponibles sobre la exposición a aprepitant durante el embarazo. La capacidad de aprepitant para provocar toxicidad sobre la reproducción no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios animales no se pudieron alcanzar niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en seres humanos a la dosis de 125 mg/80 mg. Estos estudios no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del 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 se debe utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

### Lactancia

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.

### Fertilidad

El potencial efecto de 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 sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del estado de apareamiento, fertilidad, desarrollo embrionario/fetal, o recuento de espermatozoides y movilidad (ver sección 5.3).

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

EMEND puede tener influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se pueden producir mareos y fatiga después de la administración de EMEND (ver sección 4.8).

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6.500 sujetos.

Las reacciones adversas más frecuentes que se notificaron 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 (HEC) fueron: hipo (4,6 % versus 2,9 %), alanina aminotransferasa (ALT) elevada (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), estreñimiento (2,4 % versus 2,0 %), cefalea (2,0 % versus 1,8 %) y apetito disminuido (2,0 % versus 0,5 %). La reacción adversa más frecuente notificada 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 (MEC) fue fatiga (1,4 % versus 0,9%).

### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se observaron en un análisis combinado de los ensayos en HEC y en MEC con una incidencia mayor con aprepitant que con el tratamiento estándar o en el uso después de la comercialización:

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
Infecciones e infestaciones	candidiasis, infección estafilocócica	raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia febril, anemia	poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	apetito disminuido	frecuentes
	polidipsia	raras
Trastornos psiquiátricos	ansiedad	poco frecuentes
	desorientación, estado de ánimo eufórico	raras
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	frecuentes
	mareo, somnolencia	poco frecuentes
	trastorno cognoscitivo, letargia, 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	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 por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, boca seca, flatulencia	poco frecuentes
	perforación de úlcera de duodeno, estomatitis, distensión abdominal, heces duras, colitis neutropénica	raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, acné	poco frecuentes
	reacción de fotosensibilidad, hiperhidrosis, seborrea, lesión de la piel, erupción prurítica, síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica	raras
	prurito, urticaria	no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	debilidad muscular, calambres musculares	raras
Trastornos renales y urinarios	disuria	poco frecuentes
	polaquiuria	raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	frecuentes
	astenia, malestar general	poco frecuentes
	edema, malestar torácico, alteración de la marcha	raras
Exploraciones complementarias	ALT elevada	frecuentes
	AST elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada	poco frecuentes

Clasificación de órganos del Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
	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 experiencias adversas.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los perfiles de reacciones adversas en la extensión de Ciclos Múltiples de ensayos 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.

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

Se observaron otras reacciones adversas en pacientes tratados con aprepitant para las náuseas y los vómitos posquirúrgicos (NVPQ), con una incidencia mayor que con ondansetrón: dolor en la zona superior del abdomen, ruidos intestinales anormales, estreñimiento\*, disartria, disnea, hipoestesia, insomnio, miosis, náuseas, alteración sensitiva, molestias en el estómago, subíleo\*, agudeza visual disminuida, sibilancia.

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

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de EMEND y proporcionar tratamiento de apoyo 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: A04A D12

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

#### Régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant

En 2 ensayos 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). 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 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 ensayo individual y para los 2 ensayos combinados.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los resultados clave del ensayo 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

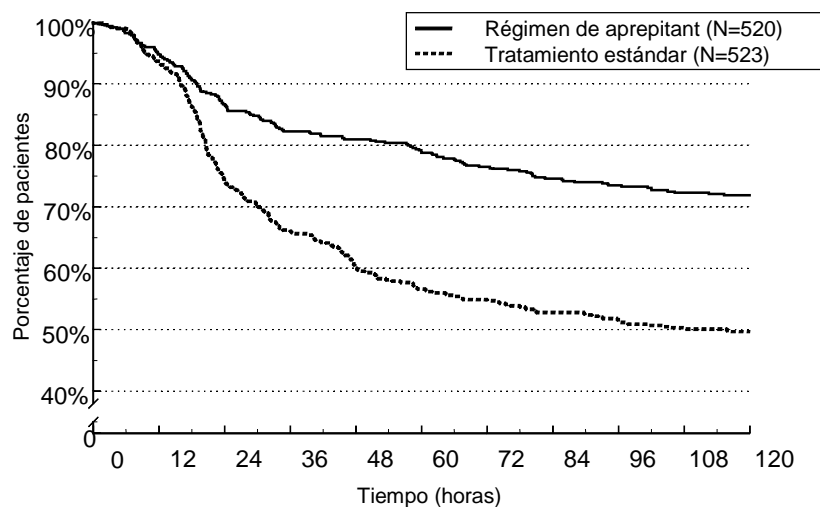
MEDIDAS COMPUESTAS	Régimen con aprepitant (N= 521) †	Tratamiento estándar (N= 524) †	Diferencias*	
	%	%	%	(IC del 95%)
<b>Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)</b>				
Global (0-120 horas)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 horas	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 horas	71,5	51,2	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 ensayos individuales.

En los mismos 2 ensayos 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 ensayo aleatorizado, doble ciego con un total de 866 pacientes (864 mujeres, 2 varones) que estaban recibiendo quimioterapia, que incluía ciclofosfamida 750-1.500 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 ensayo.

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.

†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 ensayo 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 vía intravenosa de oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamida vía intravenosa (<1500 mg/m<sup>2</sup>); o citarabina vía intravenosa (>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 náuseas 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.

#### Población pediátrica

Los ensayos clínicos para evaluar el uso de aprepitant en pacientes pediátricos están en curso (ver sección 4.2 para la información sobre el uso pediátrico).

## 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  $19,6 \pm 2,5 \mu g \cdot h/ml$  y  $21,2 \pm 6,3 \mu g \cdot h/ml$  los días 1 y 3, respectivamente. La  $C_{max}$  fue  $1,6 \pm 0,36 \mu g/ml$  y  $1,4 \pm 0,22 \mu g/ml$  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.

### Biotransformación

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

*Pacientes de edad avanzada:* 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 pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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 pacientes de edad avanzada respecto de los adultos más jóvenes. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. EMEND no requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

*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  $NK_1$ , 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  $NK_1$  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  $NK_1$  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, se deberá tener 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

Gelatina

Dióxido de titanio (E 171)

Óxido férrico rojo (E 172)

Óxido férrico amarillo (E 172)

## 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.

5 blisters de aluminio conteniendo cada uno una cápsula de 125 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

## **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/1/03/262/004

EU/1/03/262/005

## **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**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.



## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 165 mg cápsulas duras

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

Cada cápsula contiene 165 mg de aprepitant.

### **Excipiente con efecto conocido:**

Cada cápsula contiene 165 mg de sacarosa.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura.

Las cápsulas son opacas con tapa azul claro y cuerpo blanco con “466” y “165 mg” impreso en forma radial en tinta negra en una parte el cuerpo y el logo de Merck en la otra parte.

## **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 165 mg se administra como parte de un tratamiento de combinación (ver sección 4.2).

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

#### Posología

EMEND 165 mg se administra sólo el día 1, aproximadamente una hora antes de empezar la quimioterapia como parte de un régimen de tratamiento que incluye un corticosteroide y un antagonista 5-HT<sub>3</sub>.

Se recomiendan los siguientes regímenes de tratamiento 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	165 mg vía oral	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 también se debe administrar por las noches los días 3 y 4. La dosis de dexametasona es responsable de las interacciones del principio activo.

*Régimen de quimioterapia moderadamente emetógena*

	Día 1
EMEND	165 mg vía oral
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 es responsable de las interacciones del principio activo.

Los datos de eficacia en combinación con otros corticoesteroides y antagonistas 5-HT<sub>3</sub> son limitados. Para información adicional sobre la co-administración con corticoesteroides, ver sección 4.5. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de los medicamentos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> coadministrados.

Fosaprepitant 150 mg, un profármaco liofilizado de aprepitant para administración intravenosa, está también disponible en dosis única y se puede usar como una alternativa a EMEND 165 mg vía oral.

*Poblaciones especiales*

*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. Aprepitant se debe usar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de EMEND en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

### Forma de administración

Las cápsulas duras se deben tragar enteras.

EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

## **4.3 Contraindicaciones**

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

Co-administración 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. EMEND se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

### Interacciones CYP3A4

EMEND se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo de forma concomitante principios activos 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 se debe abordar 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 concomitante de EMEND con principios activos que sean inductores potentes de la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) se debe evitar, 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) se debe abordar con precaución, ya que la combinación se espera que provoque una elevación de las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5).

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

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 se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento con EMEND y durante 14 días después del uso de EMEND (ver sección 4.5).

#### Administración conjunta con anticonceptivos hormonales

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

#### Excipientes

EMEND contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción 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 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 hasta 4 días. EMEND produce una inducción transitoria suave de CYP2C9, de CYP3A4 y glucuronidación, aproximadamente una semana después del tratamiento. 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 CYP3A4

Como inhibidor moderado de CYP3A4, aprepitant 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 3 veces durante 2 días tras el tratamiento con una dosis única de EMEND 165 mg y disminuir hasta la línea basal aproximadamente 4 días después de la dosis de EMEND 165 mg. 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 se debe usar 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 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 4.4).

##### *Corticoesteroides*

Dexametasona: No se han llevado a cabo ensayos de interacción con aprepitant 165 mg y dexametasona; sin embargo, se debe tener en cuenta el siguiente ensayo con 200 mg de aprepitant cuando se use EMEND 165 mg con dexametasona. Aprepitant, administrado como una dosis única de 200 mg en estado alimentado (desayuno ligero estándar) el día 1 con dexametasona oral, administrada concomitantemente vía oral 12 mg el día 1 y 8 mg los días 2 a 4, aumentó el AUC<sub>0-24 h</sub> de dexametasona 2,1 y 2,3 veces los días 1 y 2, en una menor cantidad (aumento de 1,4 veces) el día 3 y sin efecto el día 4 (1,1 veces). La dosis diaria de dexametasona los días 1 y 2 se debe reducir aproximadamente un 50 % cuando se administra conjuntamente con EMEND 165 mg el día 1 para alcanzar exposiciones de dexametasona similares a las obtenidas cuando se administra sin EMEND 165 mg.

Metilprednisolona: No se han llevado a cabo ensayos de interacción con aprepitant 165 mg y metilprednisolona; sin embargo, se debe tener en cuenta el siguiente ensayo con aprepitant 125 mg/80 mg cuando se use EMEND 165 mg con metilprednisolona. 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 los 14 días 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*

No se han llevado a cabo ensayos de interacción con aprepitant 165 mg y antineoplásicos; sin embargo, en base a ensayos con el régimen de 3 días de tratamiento de aprepitant oral y docetaxel y vinorelbina, no se espera que EMEND 165 mg tenga interacciones clínicamente significativas con la administración por vía intravenosa de docetaxel y vinorelbina. En ensayos 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*

Después de una dosis única de aprepitant 165 mg, se espera un incremento moderado transitorio durante dos días 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 de la exposición aumentada, no se recomienda una reducción de dosis de los inmunosupresores en base a la monitorización de la dosis terapéutica en el mismo día y el día después de la administración de EMEND 165 mg.

#### *Midazolam*

No se han llevado a cabo ensayos de interacción con aprepitant 165 mg y midazolam; sin embargo, se debe tener en cuenta el siguiente ensayo con 200 mg de aprepitant cuando se use EMEND 165 mg con medicamentos metabolizados vía CYP3A4. En un ensayo con 2 mg de midazolam vía oral administrado conjuntamente con 200 mg de aprepitant en estado alimentado (desayuno ligero estándar), el  $AUC_{0-\infty}$  de midazolam, un sustrato CYP3A4 sensible, aumentó 3,2 veces el día 1. No hubo un efecto clínicamente importante el día 4 (aumento del  $AUC_{0-\infty}$  de midazolam 1,2 veces) y se observó un cambio ligero del  $AUC_{0-\infty}$  de midazolam el día 8 (disminución del 35%).

Los posibles efectos de aumentos en las concentraciones plasmáticas de midazolam u otras benzodiazepinas metabolizadas a través de CYP3A4 (alprazolam, triazolam) se deben tener en cuenta al administrar estos medicamentos conjuntamente con EMEND 165 mg.

#### *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 aproximadamente 7 días después de la administración de una dosis única de EMEND 165 mg. El efecto se mantiene durante unos pocos días, después desciende lentamente y es clínicamente insignificante a los 14 días después de finalizar el tratamiento con EMEND. Una dosis única de aprepitant 200 mg el día 1 administrada junto con midazolam, un sustrato sensible de CYP3A4, los días 1, 4 y 8 produjo un 35% de reducción del  $AUC_{0-\infty}$  de midazolam el día 8. Se espera que EMEND 165 mg cause una inducción de CYP2C9, CYP3A4 y de la glucuronidación similar a la causada por la administración de un régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant oral, para el cual se ha observado una inducción transitoria, con su máximo efecto los días 6 a 8 después de la primera dosis de aprepitant. El régimen de tratamiento de 3 días con aprepitant oral produjo una reducción de aproximadamente el 30-35% en el AUC de sustratos de CYP2C9 y una disminución de hasta un 64% en las concentraciones mínimas de etinil estradiol. Se carece de datos relativos a los efectos sobre CYP2C8 y CYP2C19. Se aconseja precaución al administrar EMEND 165 mg con 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) se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento con EMEND 165 mg y durante 14 días después del uso de EMEND 165 mg para las 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, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo.

En un ensayo 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 ensayo, 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 ensayos clínicos de interacción, aprepitant, administrado como 125 mg el día 1 y 80 mg los días 2 y 3, no tuvo efectos clínicamente importantes sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetron ni hidrodolasetron (el metabolito activo de dolasetron).

### Efecto de otros medicamentos 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) 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).

La administración concomitante de EMEND con principios activos que inducen fuertemente la actividad de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) se debe evitar 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 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Anticoncepción en varones y mujeres

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

### Embarazo

No hay datos clínicos disponibles de aprepitant sobre la exposición en embarazos. La capacidad de aprepitant para provocar toxicidad sobre la reproducción no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios en animales no se alcanzaron niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en seres humanos a la dosis de 125 mg/80 mg y 165 mg. Estos estudios no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del 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 se debe utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

### Lactancia

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.

### Fertilidad

No se han caracterizado completamente los posibles efectos de aprepitant sobre la fertilidad, ya que en los estudios en animales no se alcanzaron niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en seres humanos. Estos estudios de fertilidad no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del estado de apareamiento, fertilidad, desarrollo embrionario/fetal, o recuento de espermatozoides y movilidad (ver sección 5.3)

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

EMEND puede tener influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se puede producir mareo y fatiga después de tomar EMEND (ver sección 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6.500 sujetos.

En base a un perfil comparativo farmacocinético/farmacodinámico, el régimen de tratamiento oral de 1 día de EMEND 165 mg se espera que tenga un perfil de seguridad y tolerabilidad similar al del régimen de tratamiento de 1 día de fosaprepitant 150 mg y al del régimen oral de 3 días de aprepitant en pacientes con quimioterapia (ver sección 5.2).

Las reacciones adversas más frecuentes que se notificaron con una mayor incidencia en pacientes tratados con el régimen de 3 días de aprepitant oral que con el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena (HEC) fueron: hipo (4,6 % versus 2,9 %), elevación de alanina aminotransferasa (ALT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), estreñimiento (2,4 % versus 2,0 %), cefalea (2,0 % versus 1,8 %) y apetito disminuido (2,0 % versus 0,5 %). La reacción adversa más frecuente notificada con una mayor incidencia en pacientes tratados con el régimen de 3 días de aprepitant oral que con el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena (MEC) fue fatiga (1,4 % versus 0,9 %).

### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se observaron en un análisis combinado de los ensayos en HEC y en MEC en una incidencia mayor con aprepitant que con el tratamiento estándar o en el uso después de la comercialización:

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
Infecciones e infestaciones	candidiasis, infección estafilocócica	raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia febril, anemia	poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	apetito disminuido	frecuentes
	polidipsia	raras
Trastornos psiquiátricos	ansiedad	poco frecuentes
	desorientación, estado de ánimo eufórico	raras
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	frecuentes
	mareo, somnolencia	poco frecuentes
	trastorno cognoscitivo, letargia, disgeusia	raras
Trastornos oculares	conjuntivitis	raras
Trastornos del oído y del laberinto	acúfenos	raras
Trastornos cardíacos	palpitaciones	poco frecuentes
	bradicardia, trastorno cardiovascular	raras
Trastornos vasculares	acaloramiento	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 por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, boca seca, flatulencia	poco frecuentes
	perforación de úlcera de duodeno, estomatitis, distensión abdominal, heces duras, colitis neutropénica	raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, acné	poco frecuentes
	reacciones de fotosensibilidad, hiperhidrosis, piel grasa, lesión de la piel, erupción prurítica, síndrome de Stevens-Johnson/necrosis 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	fatiga	frecuentes
	astenia, malestar general	poco frecuentes
	edema, malestar torácico, alteración de la marcha	raras
Exploraciones complementarias	ALT elevada	frecuentes

Clasificación de órganos del Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
	AST elevada, fosfatasa alcalina en sangre elevada	poco frecuentes
Trastornos oculares	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 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 comparador activo en 1.169 pacientes que recibían el régimen de 3 días de aprepitant oral y HEC, el perfil de reacciones adversas fue por lo general similar al observado en otros ensayos con el régimen de 3 días de aprepitant oral en HEC.

Se observaron reacciones adversas adicionales en pacientes tratados con aprepitant para las náuseas y los vómitos posquirúrgicos (NVPQ), con una incidencia mayor que con ondansetrón: dolor en la zona superior del abdomen, ruidos intestinales anormales, estreñimiento\*, disartria, disnea, hipoestesia, insomnio, miosis, náuseas, alteración sensitiva, molestias en el estómago, subíleo\*, agudeza visual disminuida, sibilancia.

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

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de EMEND y proporcionar 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: A04AD12

Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK<sub>1</sub>) humana. Fosaprepitant, un profármaco de aprepitant, cuando se administra por vía intravenosa se convierte rápidamente en aprepitant.

En base a un perfil comparativo farmacocinético/farmacodinámico, el régimen de tratamiento oral de 1 día de EMEND 165 mg se espera que tenga un perfil de eficacia similar al del régimen de tratamiento de 1 día de fosaprepitant 150 mg y al del régimen oral de 3 días de aprepitant (ver sección 5.2).

#### Régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant

En 2 ensayos 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). 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 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 ensayo individual y para los 2 ensayos combinados.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los resultados clave del ensayo 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

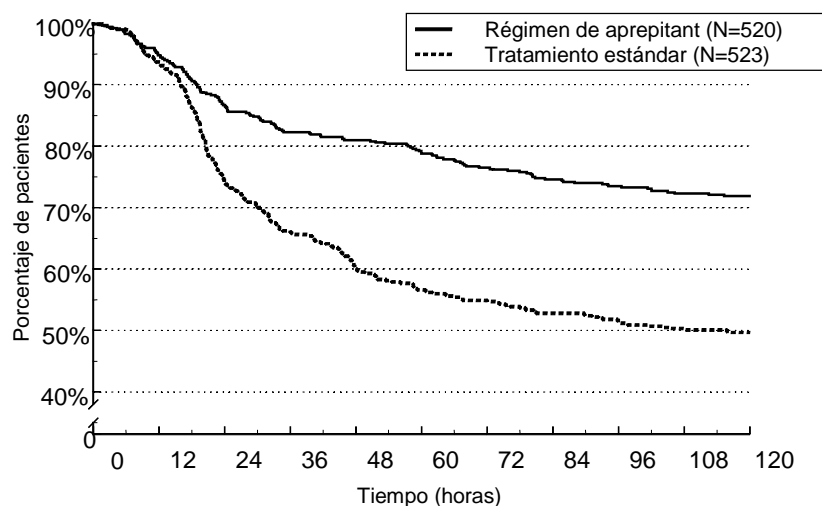
MEDIDAS COMPUESTAS	Régimen con aprepitant (N= 521) †	Tratamiento estándar (N= 524) †	Diferencias*	
	%	%	%	(IC del 95%)
<b>Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)</b>				
Global (0-120 horas)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 horas	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 horas	71,5	51,2	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 ensayos individuales.

En los mismos 2 ensayos 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 ensayo 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 el día 1 y cada 12 horas los días 2 y 3) más dexametasona 20 mg por vía oral 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 ensayo.

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 ensayo 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 intravenosa de oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamida por vía intravenosa (<1500 mg/m<sup>2</sup>); o citarabina por vía intravenosa (>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.

#### Régimen de tratamiento de 1 día de fosaprepitant 150 mg

En un ensayo aleatorizado, paralelo, doble ciego, controlado con comparador activo, fosaprepitant 150 mg (N=1.147) se comparó con un régimen de tratamiento de 3 días con aprepitant (N=1.175) en pacientes que recibían un régimen de HEC que incluía cisplatino ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). El régimen de tratamiento con fosaprepitant consistió en fosaprepitant 150 mg el día 1 en combinación con ondansetrón 32 mg IV 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. El régimen 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 150 mg demostró no ser inferior al régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant. En la Tabla 4 se muestra un resumen de las variables primarias y secundarias.



Tabla 4  
Porcentaje de pacientes que reciben quimioterapia altamente emetógena que respondieron por grupo de tratamiento y fase — Ciclo 1

VARIABLES*	Régimen con fosaprepitant (N =1.106) ** %	Régimen 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)
Ausencia de vómitos			
Global <sup>§</sup>	72,9	74,6	-1,7 (-5,3, 2,0)

\*La variable primaria está en negrita.

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

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

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

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

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

### Población pediátrica

Los ensayos clínicos para evaluar el uso de aprepitant en pacientes pediátricos están en curso (ver sección 4.2 para la información sobre el uso pediátrico).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

### Absorción

El AUC<sub>0-∞</sub> de aprepitant después de la administración oral de 165 mg fue equivalente al AUC<sub>0-∞</sub> de fosaprepitant 150 mg administrado por vía intravenosa, mientras que la C<sub>max</sub> fue 2,4 veces más baja.

Después de una dosis única oral de aprepitant 165 mg a voluntarios sanos, el AUC<sub>0-∞</sub> medio de aprepitant fue de 32,5 µg•h/ml y la concentración máxima media de aprepitant fue 1,67 µg/ml.

La concentración plasmática máxima media (C<sub>max</sub>) de aprepitant se alcanzó aproximadamente a las 4 horas (t<sub>max</sub>). La administración oral de la cápsula con un desayuno estándar ligero y un desayuno rico en grasas ocasionó un aumento de hasta un 8 % y un 47 % en el AUC<sub>0-∞</sub> de aprepitant, respectivamente. Este aumento no se consideró clínicamente de interés.

### Distribución

Aprepitant se une fuertemente a proteínas, con una media del 97 %. La media geométrica del volumen aparente de distribución en el estado equilibrio (Vd<sub>ec</sub>) es aproximadamente de 66 litros en el ser humano.

### Biotransformación

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<sup>14</sup>]-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

*Pacientes de edad avanzada:* 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 pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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 pacientes de edad avanzada respecto de los adultos más jóvenes. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. EMEND no requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

*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  $NK_1$ , 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  $NK_1$  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  $NK_1$  cerebrales.

Un estudio de tomografía por emisión de positrones (PET) en varones jóvenes sanos a quienes se administró una dosis única oral de 165 mg de aprepitant o una dosis única intravenosa de 150 mg de fosaprepitant demostró una ocupación similar de los receptores NK<sub>1</sub> cerebrales a la t<sub>max</sub> (≥ 99 %), 24 horas (≥ 99 %), 48 horas (≥ 97 %) y 120 horas (37 a 76 %) después de la dosis. La ocupación de los receptores NK<sub>1</sub> cerebrales por aprepitant se correlaciona bien con las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

### **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, se deberá tener en cuenta que la exposición sistémica en roedores fue similar o incluso inferior a la exposición terapéutica en seres humanos a las dosis de 125 mg/80 mg y 165 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

Gelatina

Dióxido de titanio (E 171)

Carmín índigo (E 132)

#### Tinta para impresión

Laca

Hidróxido de potasio

Óxido de hierro 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**

Blister de aluminio conteniendo una cápsula de 165 mg.

6 blisters de aluminio conteniendo cada uno una cápsula de 165 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial para su eliminación.

#### **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/1/03/262/009  
EU/1/03/262/010

#### **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**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## 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 con efecto conocido:**

Cada cápsula contiene 125 mg de sacarosa (en la cápsula de 125 mg).

### **Excipiente con efecto conocido:**

Cada cápsula contiene 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 dosis recomendada es de 125 mg por vía oral una vez al día antes de empezar la quimioterapia el día 1 y 80 mg por vía oral, una vez al día, los días 2 y 3.

Se recomiendan 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 vía oral	80 mg vía oral	80 mg vía oral	nada
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral	8 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	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. La dosis de dexametasona es responsable de las interacciones de principio activo.

### *Régimen de quimioterapia moderadamente emetógena*

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

**Dexametasona** se debe administrar 30 minutos antes de la quimioterapia el día 1. La dosis de dexametasona es responsable de las interacciones de principio activo.

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.

Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de los medicamentos antagonistas 5-HT<sub>3</sub> coadministrados.

#### *Poblaciones especiales*

##### *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. Aprepitant se debe usar con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EMEND en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Las cápsulas duras se deben tragar enteras.  
EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

## **4.3 Contraindicaciones**

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

Co-administración 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. EMEND se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

### Interacciones con el CYP3A4

EMEND se debe usar 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 irinotecán se debe abordar 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.

Se debe evitar la administración concomitante de EMEND con principios activos que sean potentes inductores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital), puesto que la combinación puede provocar un descenso en las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5). 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).

Se debe tener especial precaución cuando se administre EMEND de forma concomitante con principios activos que sean inhibidores de la actividad del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona e inhibidores de la proteasa), puesto que la combinación se espera que provoque un aumento de las concentraciones plasmáticas de aprepitant (ver sección 4.5).

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

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 se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento con EMEND y durante 14 días después de cada ciclo de 3 días de EMEND (ver sección 4.5).

### Administración conjunta con 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, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo (ver sección 4.5).

#### Excipientes

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 se debe usar 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 se debe reducir 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 se debe reducir aproximadamente un 25%, y la dosis habitual de metilprednisolona oral se debe reducir 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 ensayos 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 medicamentos 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) se deben tener en cuenta al administrar estos medicamentos 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 ensayo 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 ensayo 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 ensayo 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 durante las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento. Este efecto puede hacerse evidente únicamente después de finalizar el tratamiento de 3 días 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) se debe vigilar 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 el tratamiento con 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, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo.

En un ensayo 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 ensayo, 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 ensayos 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 medicamentos 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) se debe abordar con precaución, ya que la combinación se espera que provoque una elevación varias veces 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) se debe evitar 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 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Anticoncepción en varones y mujeres

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

### Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a aprepitant durante el embarazo. La capacidad de aprepitant para provocar toxicidad sobre la reproducción no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios animales no se pudieron alcanzar niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en seres humanos a la dosis de 125 mg/80 mg. Estos estudios no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del 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 se debe utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

### Lactancia

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.

### Fertilidad

El potencial efecto de 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 sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del estado de apareamiento, fertilidad, desarrollo embrionario/fetal, o recuento de espermatozoides y movilidad (ver sección 5.3).

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

EMEND puede tener influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se pueden producir mareos y fatiga después de la administración de EMEND (ver sección 4.8).

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6.500 sujetos.

Las reacciones adversas más frecuentes que se notificaron 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 (HEC) fueron: hipo (4,6 % versus 2,9 %), alanina aminotransferasa (ALT) elevada (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), estreñimiento (2,4 % versus 2,0 %), cefalea (2,0 % versus 1,8 %) y apetito disminuido (2,0 % versus 0,5 %). La reacción adversa más frecuente notificada 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 (MEC) fue fatiga (1,4 % versus 0,9 %).

### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas siguientes se observaron en un análisis combinado de los ensayos en HEC y en MEC con una incidencia mayor con aprepitant que con el tratamiento estándar o en el uso después de la comercialización:

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
Infecciones e infestaciones	candidiasis, infección estafilocócica	poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	neutropenia febril, anemia	poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas	no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	apetito disminuido	frecuentes
	polidipsia	raras
Trastornos psiquiátricos	ansiedad	poco frecuentes
	desorientación, estado de ánimo eufórico	raras
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	frecuentes
	mareo, somnolencia	poco frecuentes
	trastorno cognoscitivo, letargia, 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	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 por reflujo gastroesofágico, dolor abdominal, boca seca, flatulencia	poco frecuentes
	perforación de úlcera de duodeno, estomatitis, distensión abdominal, heces duras, colitis neutropénica	raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	erupción, acné	poco frecuentes
	reacción de fotosensibilidad, hiperhidrosis, seborrea, lesión de la piel, erupción prurítica, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica	raras
	prurito, urticaria	no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	debilidad muscular, calambres musculares	raras
Trastornos renales y urinarios	disuria	poco frecuentes
	polaquiuria	raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga	frecuentes
	astenia, malestar general	poco frecuentes
	edema, malestar torácico, alteración de la marcha	raras
Exploraciones complementarias	ALT elevada	frecuentes
	AST elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada	poco frecuentes

Clasificación de órganos del Sistema	Reacción adversa	Frecuencia
	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 experiencias adversas.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los perfiles de reacciones adversas en la extensión de Ciclos Múltiples de ensayos 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.

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

Se observaron otras reacciones adversas en pacientes tratados con aprepitant para las náuseas y los vómitos posquirúrgicos (VVPQ), con una incidencia mayor que con ondansetrón: dolor en la zona superior del abdomen, ruidos intestinales anormales, estreñimiento\*, disartria, disnea, hipoestesia, insomnio, miosis, náuseas, alteración sensitiva, molestias en el estómago, subíleo\*, agudeza visual disminuida, sibilancia.

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

## **4.9 Sobredosis**

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de EMEND y proporcionar tratamiento de apoyo 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

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

#### Régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant

En 2 ensayos 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). 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 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 ensayo individual y para los 2 ensayos combinados.

En la Tabla 1 se muestra un resumen de los resultados clave del ensayo 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)

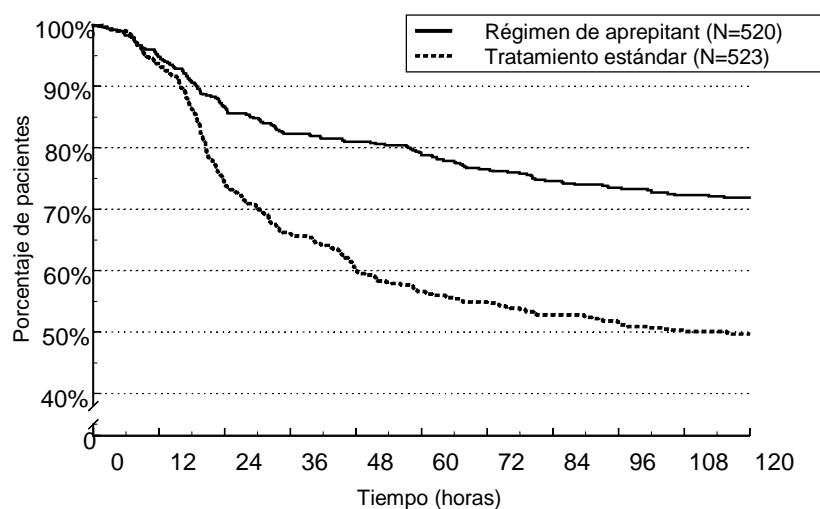
\*Los intervalos de confianza se calcularon sin ajuste por sexo ni quimioterapia concomitante, los cuales fueron incluidos en el análisis primario de cociente de posibilidades y modelos logísticos.

† 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 ensayos individuales.

En los mismos 2 ensayos 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 ensayo aleatorizado, doble ciego con un total de 866 pacientes (864 mujeres, 2 varones) que estaban recibiendo quimioterapia, que incluía ciclofosfamida 750-1.500 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 ensayo.

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.

†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 ensayo 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 vía intravenosa de oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamida vía intravenosa ( $< 1500$  mg/m<sup>2</sup>); o citarabina vía intravenosa ( $> 1$  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 náuseas 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.

#### Población pediátrica

Los ensayos clínicos para evaluar el uso de aprepitant en pacientes pediátricos están en curso (ver sección 4.2 para la información sobre el uso pediátrico).

## 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  $19,6 \pm 2,5 \mu g \cdot h/ml$  y  $21,2 \pm 6,3 \mu g \cdot h/ml$  los días 1 y 3, respectivamente. La  $C_{max}$  fue  $1,6 \pm 0,36 \mu g/ml$  y  $1,4 \pm 0,22 \mu g/ml$  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.

### Biotransformación

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

**Pacientes de edad avanzada:** 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 pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  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 pacientes de edad avanzada respecto de los adultos más jóvenes. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. EMEND no requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada.

**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<sub>0-∞</sub> del aprepitant total (no unido y unido a proteínas) disminuyó en un 21% y la C<sub>max</sub> disminuyó en un 32%, respecto de los sujetos sanos. En los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis, el AUC<sub>0-∞</sub> del aprepitant total disminuyó en un 42% y la C<sub>max</sub> 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, se deberá tener 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

Dióxido de titanio (E 171)

Óxido férrico rojo (E 172)

Óxido férrico amarillo (E 172)

Cubierta de la cápsula (80 mg)

Gelatina

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 para su eliminación.

**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**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BNHaarlem  
Países Bajos

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**



**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR – ENVASE ESTÁNDAR (CAJA)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 40 mg cápsulas duras  
Aprepitant

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 40 mg de aprepitant.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 cápsula dura  
5 x 1 cápsula dura

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

--

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/03/262/007 1 cápsula dura  
EU/1/03/262/008 5 x 1 cápsula dura

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

--

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

EMEND 40 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 40 mg cápsulas duras  
Aprepitant

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MSD

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

--

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR – ENVASE ESTÁNDAR (CAJA)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 80 mg cápsulas duras  
Aprepitant

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 80 mg de aprepitant.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 cápsula dura  
Envase para un tratamiento de 2 días conteniendo: 2 cápsulas duras de 80 mg  
5 x 1 cápsula dura

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/03/262/001 1 cápsula dura  
EU/1/03/262/002 2 x 1 cápsula dura  
EU/1/03/262/003 5 x 1 cápsula dura

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

EMEND 80 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
(QUE INCLUYE 2 CÁPSULAS DURAS DE 80 MG)**

**ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO – TRIPLE – Envase para un tratamiento de 2 días**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 80 mg cápsulas duras  
Aprepitant

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 80 mg de aprepitant.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase para un tratamiento de 2 días conteniendo:  
2 cápsulas duras de 80 mg

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.

Leer el prospecto adjunto antes de usar el producto.

Si desea información adicional sobre cómo tomar EMEND vea el prospecto adjunto.

**CUÁNDO y CÓMO tomar EMEND**

Su médico le ha recetado EMEND, un antiemético, para ayudarle a evitar las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia.

**CÓMO:**

EMEND 80 mg cápsulas duras se toma solamente una vez al día durante 2 días consecutivos.  
Las cápsulas de EMEND pueden tomarse con o sin alimentos.

No extraiga todas las cápsulas al mismo tiempo.

Para extraerlas, empuje las cápsulas desde este lado.

Comienzo del tratamiento

**CUÁNDO:**

Tome una cápsula de EMEND 80 mg cada mañana. Empiece al día siguiente a la quimioterapia.

Día 1

Día 2

EMEND 80 mg, cápsula

Dado que las náuseas y los vómitos pueden producirse en los días siguientes a la quimioterapia, es importante que tome EMEND durante 2 días consecutivos tal como le ha recetado su médico.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/03/262/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**



**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 80 mg cápsulas duras  
Aprepitant

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MSD

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR – ENVASE ESTÁNDAR (CAJA)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 125 mg cápsulas duras  
Aprepitant

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 125 mg de aprepitant.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 cápsula dura  
5 x 1 cápsula dura

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/03/262/004 1 cápsula dura  
EU/1/03/262/005 5 x 1 cápsula dura

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

EMEND 125 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 125 mg cápsulas duras  
Aprepitant

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MSD

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR – ENVASE ESTÁNDAR (CAJA)**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 165 mg cápsulas duras  
Aprepitant

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 165 mg de aprepitant.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

1 cápsula dura  
6 x 1 cápsula dura

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/03/262/009 1 cápsula dura  
EU/1/03/262/010 6 x 1 cápsula dura

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

EMEND 165 mg

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLISTERS O TIRAS**

**TEXTO DEL BLISTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 165 mg cápsulas duras  
Aprepitant

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

MSD

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR – ENVASE TRIPLE (CAJA) – Envase para un tratamiento de 3 días**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 125 mg cápsula dura  
EMEND 80 mg cápsulas duras  
Aprepitant

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase para un tratamiento de 3 días conteniendo:  
1 cápsula dura de 125 mg y  
2 cápsulas duras de 80 mg

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.



**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/03/262/006

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACION EN BRAILLE**

EMEND 125 mg/80 mg

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
(QUE INCLUYE 1 CÁPSULA DURA DE 125 MG Y 2 CÁPSULAS DURAS DE 80 MG)**

**ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO – TRIPLE – Envase para un tratamiento de 3 días**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

EMEND 125 mg cápsula dura  
EMEND 80 mg cápsulas duras  
Aprepitant

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene sacarosa. Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Envase para un tratamiento de 3 días conteniendo:  
1 cápsula dura de 125 mg y  
2 cápsulas duras de 80 mg

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral.

Leer el prospecto adjunto antes de usar el producto.

Si desea información adicional sobre cómo tomar EMEND vea el prospecto adjunto.

**CUÁNDO y CÓMO tomar EMEND**

Su médico le ha recetado EMEND, un antiemético, para ayudarle a evitar las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia.

**CÓMO:**

EMEND se toma solamente una vez al día durante 3 días consecutivos.  
Las cápsulas de EMEND pueden tomarse con o sin alimentos.

No extraiga todas las cápsulas al mismo tiempo.

Para extraerlas, empuje las cápsulas desde este lado.

Comienzo del tratamiento

CUÁNDO:

Tome una cápsula de EMEND 125 mg por vía oral 1 hora ANTES de empezar la quimioterapia.

Día 1

EMEND 125 mg, cápsula

CUÁNDO:

Tome una cápsula de EMEND 80 mg cada mañana durante los dos días siguientes.

Día 2

Día 3

EMEND 80 mg, cápsula

Dado que las náuseas y los vómitos pueden producirse en los días siguientes a la quimioterapia, es importante que tome EMEND durante 3 días consecutivos tal como le ha recetado su médico.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

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

EU/1/03/262/006

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### EMEND 40 mg cápsulas duras aprepitant

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es EMEND y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EMEND
3. Cómo tomar EMEND
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EMEND
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es EMEND y para qué se utiliza**

EMEND se usa para evitar las náuseas y vómitos después de la cirugía en adultos.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EMEND**

##### **No tome EMEND:**

- si es alérgico a aprepitant o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar EMEND.

Antes del tratamiento con EMEND, informe a su médico si tiene una enfermedad del hígado, porque su hígado es importante para eliminar el medicamento de su cuerpo. Por lo tanto, su médico puede tener que controlar el estado de su hígado.

##### **Niños y adolescentes**

No use EMEND en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

##### **Uso de EMEND con otros medicamentos**

EMEND puede afectar a otros medicamentos.

Los efectos de EMEND o de otros medicamentos pueden estar influenciados si toma EMEND junto con otros medicamentos, incluyendo los indicados a continuación. Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos anticonceptivos que pueden incluir píldoras anticonceptivas, parches cutáneos, implantes y ciertos dispositivos intrauterinos (DIUs) que liberan hormonas, pueden no funcionar adecuadamente cuando se toman junto con EMEND. Durante el tratamiento con EMEND y hasta 2 meses después de usar EMEND, deben utilizarse otros métodos o métodos adicionales de anticoncepción no hormonales,
- pimizida (usado para tratar enfermedades psiquiátricas),
- terfenadina; astemizol (usados para la fiebre del heno y otras enfermedades alérgicas),
- cisaprida (usado para tratar problemas digestivos),

- medicamentos que contengan alcaloides derivados de la ergotamina (usados para tratar migrañas),
- rifampicina, claritromicina, telitromicina (antibióticos usados para tratar infecciones),
- fenitoína (un medicamento usado para tratar las convulsiones),
- carbamazepina (usado para tratar la depresión y la epilepsia),
- midazolam, fenobarbital (medicamentos usados para tranquilizar o para ayudar a dormir),
- hierba de San Juan (un preparado a base de plantas usado para tratar la depresión),
- inhibidores de la proteasa (usados para tratar infecciones por SIDA),
- nefazodona (usado para tratar la depresión),
- ketoconazol (excepto champú), itraconazol, voriconazol, posaconazol (antifúngicos) y
- corticosteroides (tales como dexametasona)

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

No debe usar EMEND durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Para información relacionada con el control de natalidad, ver 'Uso de EMEND con otros medicamentos'.

Se desconoce si EMEND pasa a la leche materna; por tanto, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con EMEND. Es importante que antes de tomar EMEND informe a su médico si está amamantando a su bebé o tiene previsto hacerlo.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se debe tener en cuenta que algunas personas tienen mareo y sueño después de tomar EMEND. En este caso, evite conducir o usar máquinas después de tomar EMEND (ver 'Posibles efectos adversos').

### **EMEND contiene sacarosa**

EMEND contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a algunos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

## **3. Cómo tomar EMEND**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis oral recomendada de EMEND es una cápsula de 40 mg **en las 3 horas anteriores** al inicio de la anestesia.

Trague la cápsula entera con algún líquido.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, EMEND puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Deje de tomar EMEND y acuda a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos, que pueden ser graves, y para los que puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- Ronchas, sarpullido, picor, dificultad para respirar o tragar (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles): estos son signos de una reacción alérgica.

Otros efectos adversos que se han comunicado se detallan a continuación.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:**

- aumento de la cantidad de enzimas del hígado en la sangre.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:**

- dolor alto de estómago, ruidos intestinales anómalos, boca seca, náuseas, molestias en el estómago, estreñimiento intenso, intestino delgado que no funciona adecuadamente (subíleon),
- percepción o sensibilidad disminuida (especialmente en la piel), trastornos sensitivos, dificultad para hablar,
- disminución del tamaño de la pupila, disminución de la agudeza visual (pérdida de visión),
- incapacidad para dormir,
- ritmo cardíaco lento,
- silbidos al respirar, dificultad para respirar.

**Efectos adversos de frecuencia no conocida:**

- síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica (reacción de la piel grave rara).

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## **5. Conservación de EMEND**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No extraer la cápsula del blister hasta el momento de tomarla.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de EMEND**

- El principio activo es aprepitant. Cada cápsula contiene 40 mg de aprepitant.
- Los demás componentes son: sacarosa, celulosa microcristalina (E 460), hidroxipropilcelulosa (E 463), lauril sulfato de sodio, gelatina, dióxido de titanio (E 171), laca, hidróxido de potasio, óxido férrico negro (E 172) y óxido férrico amarillo (E 172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

La cápsula dura de 40 mg es opaca con cuerpo blanco y tapa amarillo mostaza, con “464” y “40 mg” impreso en forma radial en tinta negra en el cuerpo.

Las cápsulas duras de EMEND 40 mg se suministran en los siguientes tamaños de envase:

- Blister de aluminio conteniendo una cápsula de 40 mg
- 5 blisters de aluminio conteniendo cada uno una cápsula de 40 mg

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.



## **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

### Titular de la autorización de comercialización

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

### **España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

### **Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

### **France**

MSDFrance  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

### **Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 44658 08  
clic@merck.com

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el usuario

### EMEND 80 mg cápsulas duras aprepitant

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es EMEND y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EMEND
3. Cómo tomar EMEND
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EMEND
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es EMEND y para qué se utiliza**

EMEND contiene el principio activo aprepitant y pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antagonistas del receptor de la neurocinina 1 (NK1)". El cerebro tiene un área específica que controla las náuseas y los vómitos. EMEND funciona bloqueando las señales a esta área, por tanto, reduciendo las náuseas y los vómitos. EMEND se usa en adultos **en combinación con otros medicamentos** para evitar las náuseas y los vómitos que provoca un tipo de quimioterapia (tratamiento del cáncer) que contiene cisplatino (fuerte desencadenante de náuseas y vómitos) u otra quimioterapia que desencadena de forma moderada náuseas y vómitos (como ciclofosfamida, doxorubicina o epirubicina).

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EMEND**

##### **No tome EMEND:**

- si es alérgico a aprepitant o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- con medicamentos que contengan pimizida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas), terfenadina y astemizol (utilizados para la rinitis alérgica y otros trastornos alérgicos), cisaprida (utilizado para tratar problemas digestivos). Informe a su médico si está tomando estos medicamentos ya que su tratamiento debe ser modificado antes de empezar a tomar EMEND.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar EMEND.

Antes del tratamiento con EMEND, informe a su médico si tiene una enfermedad del hígado, porque su hígado es importante para eliminar el medicamento de su cuerpo. Por lo tanto, su médico puede tener que controlar el estado de su hígado.

##### **Niños y adolescentes**

No use EMEND en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

### **Uso de EMEND con otros medicamentos**

EMEND puede afectar a otros medicamentos durante y después del tratamiento con EMEND. Hay algunos medicamentos que no deben tomarse con EMEND (tales como pimozida, terfenadina, astemizol y cisaprida) o que requieren un ajuste en la dosis (véase también 'No tome EMEND').

Los efectos de EMEND o de otros medicamentos pueden estar influenciados si toma EMEND junto con otros medicamentos, incluyendo los indicados a continuación. Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos anticonceptivos que pueden incluir píldoras anticonceptivas, parches cutáneos, implantes y ciertos dispositivos intrauterinos (DIUs) que liberan hormonas, pueden no funcionar adecuadamente cuando se toman junto con EMEND. Durante el tratamiento con EMEND y hasta 2 meses después de usar EMEND, deben utilizarse otros métodos o métodos adicionales de anticoncepción no hormonales,
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus (inmunosupresores),
- alfentanilo, fentanilo (usados para tratar el dolor),
- quinidina (usado para tratar los latidos irregulares),
- irinotecan, etopósido, vinorelbina (medicamentos usados para tratar el cáncer),
- medicamentos que contengan alcaloides derivados de la ergotamina, tales como ergotamina y diergotamina (usados para tratar migrañas),
- warfarina, acenocumarol (diluyentes de la sangre; se pueden necesitar análisis de sangre),
- rifampicina, claritromicina, telitromicina (antibióticos usados para tratar infecciones),
- fenitoína (un medicamento usado para tratar las convulsiones),
- carbamazepina (usado para tratar la depresión y la epilepsia),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (medicamentos usados para tranquilizar o para ayudar a dormir),
- hierba de San Juan (un preparado a base de plantas usado para tratar la depresión),
- inhibidores de la proteasa (usados para tratar infecciones por SIDA),
- ketoconazol (excepto champú), itraconazol, voriconazol, posaconazol (antifúngicos),
- nefazodona (usado para tratar la depresión),
- corticosteroides (tales como dexametasona y metilprednisolona),
- medicamentos para la ansiedad (tales como alprazolam) y
- tolbutamida (un medicamento usado para tratar la diabetes)

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

No debe usar EMEND durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Para información relacionada con el control de natalidad, ver 'Uso de EMEND con otros medicamentos'.

Se desconoce si EMEND pasa a la leche materna; por tanto, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con EMEND. Es importante que antes de tomar EMEND informe a su médico si está amamantando a su bebé o tiene previsto hacerlo.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se debe tener en cuenta que algunas personas tienen mareo y sueño después de tomar EMEND. En este caso, evite conducir o usar máquinas después de tomar EMEND (ver 'Posibles efectos adversos').

### **EMEND contiene sacarosa**

EMEND contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a algunos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

### 3. Cómo tomar EMEND

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Tome siempre EMEND junto con otros medicamentos para prevenir las náuseas y vómitos, Después de su tratamiento con EMEND, su médico le pedirá que continúe tomando otros medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos, incluyendo corticosteroides (como dexametasona) y un antagonista 5-HT<sub>3</sub> (como ondansetrón). En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis oral recomendada de EMEND es una cápsula de 125 mg 1 hora antes de empezar la sesión de quimioterapia el día 1 y una cápsula de 80 mg cada mañana durante los 2 días siguientes a cada una de las sesiones de quimioterapia (día 2 y día 3).

EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

Trague la cápsula entera con algún líquido.

#### **Si toma más EMEND del que debe**

No tome más cápsulas de las que el médico recomienda. Si ha tomado demasiadas cápsulas, contacte con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar EMEND**

Si ha olvidado una dosis, pida consejo a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, EMEND puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Deje de tomar EMEND y acuda a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos, que pueden ser graves, y para los que puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- Ronchas, sarpullido, picor, dificultad para respirar o tragar (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles): estos son signos de una reacción alérgica.

Otros efectos adversos que se han comunicado se detallan a continuación.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:**

- estreñimiento, indigestión,
- cefaleas,
- cansancio,
- pérdida de apetito
- hipo,
- aumento de la cantidad de enzimas del hígado en la sangre.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:**

- mareos, somnolencia,
- acné, sarpullido
- ansiedad,
- eructos, náuseas, vómitos, ardor de estómago, dolor de estómago, boca seca, flatulencias,

- aumento de la micción dolorosa o que escuece,
- debilidad, malestar general,
- sofocos,
- latidos rápidos o irregulares,
- fiebre con riesgo elevado de infección, disminución de los glóbulos rojos.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:**

- dificultad para pensar, falta de energía, alteración del gusto,
- sensibilidad de la piel al sol, sudor excesivo, piel grasa, llagas en la piel, picor, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica (reacción cutánea grave rara),
- euforia (sensación de felicidad extrema), desorientación,
- infección bacteriana, infección por hongos,
- estreñimiento intenso, úlcera de estómago, inflamación del intestino delgado y colon, llagas en la boca, hinchazón del vientre,
- frecuentes ganas de orinar, orinar más de lo normal, presencia de azúcar o sangre en la orina,
- molestias en el pecho, hinchazón, cambios en la manera de andar,
- tos, mucosidad en la parte de atrás de la garganta, irritación de la garganta, estornudos, dolor de garganta,
- secreción y picor oculares,
- zumbido de oídos,
- espasmos musculares, debilidad muscular,
- sed excesiva,
- latidos lentos, enfermedad de los vasos del corazón y de la sangre,
- disminución de los glóbulos blancos, niveles bajos de sodio en la sangre, pérdida de peso,

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## 5. Conservación de EMEND

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No extraer la cápsula del blister hasta el momento de tomarla.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de EMEND

- El principio activo es aprepitant. Cada cápsula contiene 80 mg de aprepitant.
- Los demás componentes son: sacarosa, celulosa microcristalina (E 460), hidroxipropilcelulosa (E 463), lauril sulfato de sodio, gelatina, dióxido de titanio (E 171), laca, hidróxido de potasio y óxido férrico negro (E 172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

La cápsula dura de 80 mg es opaca con cuerpo y tapa blancos con “461” y “80 mg” impreso en forma radial en tinta negra en el cuerpo.

Las cápsulas duras de EMEND 80 mg se suministran en los siguientes tamaños de envase:

- Blister de aluminio conteniendo una cápsula de 80 mg
- Envase para un tratamiento de 2 días conteniendo dos cápsulas de 80 mg
- 5 Blisters de aluminio conteniendo cada uno una cápsula de 80 mg

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### Titular de la autorización de comercialización

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

#### Responsable de la fabricación

Merck Sharp & Dohme B. V.  
Waarderweg 392031 BN Haarlem  
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: +0800 673 673 673 (49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465808  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.



## Prospecto: información para el usuario

### EMEND 125 mg cápsulas duras aprepitant

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es EMEND y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EMEND
3. Cómo tomar EMEND
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EMEND
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es EMEND y para qué se utiliza**

EMEND contiene el principio activo aprepitant y pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antagonistas del receptor de la neurocinina 1 (NK1)". El cerebro tiene un área específica que controla las náuseas y los vómitos. EMEND funciona bloqueando las señales a esta área, por tanto, reduciendo las náuseas y los vómitos. EMEND se usa en adultos, **en combinación con otros medicamentos** para evitar las náuseas y los vómitos que provoca un tipo de quimioterapia (tratamiento del cáncer) que contiene cisplatino (fuerte desencadenante de náuseas y vómitos) u otra quimioterapia que desencadena de forma moderada náuseas y vómitos (como ciclofosfamida, doxorubicina o epirubicina).

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EMEND**

##### **No tome EMEND:**

- si es alérgico a aprepitant o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- con medicamentos que contengan pimozida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas), terfenadina y astemizol (utilizados para la rinitis alérgica y otros trastornos alérgicos), cisaprida (utilizado para tratar problemas digestivos). Informe a su médico si está tomando estos medicamentos ya que su tratamiento debe ser modificado antes de empezar a tomar EMEND.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar EMEND.

Antes del tratamiento con EMEND, informe a su médico si tiene una enfermedad del hígado, porque su hígado es importante para eliminar el medicamento de su cuerpo. Por lo tanto, su médico puede tener que controlar el estado de su hígado.

##### **Niños y adolescentes**

No use EMEND en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

### **Uso de EMEND con otros medicamentos**

EMEND puede afectar a otros medicamentos durante y después del tratamiento con EMEND. Hay algunos medicamentos que no deben tomarse con EMEND (tales como pimozida, terfenadina, astemizol y cisaprida) o que requieren un ajuste en la dosis (véase también No tome EMEND).

Los efectos de EMEND o de otros medicamentos pueden estar influenciados si toma EMEND junto con otros medicamentos, incluyendo los indicados a continuación. Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos anticonceptivos que pueden incluir píldoras anticonceptivas, parches cutáneos, implantes y ciertos dispositivos intrauterinos (DIUs) que liberan hormonas, pueden no funcionar adecuadamente cuando se toman junto con EMEND. Durante el tratamiento con EMEND y hasta 2 meses después de usar EMEND, deben utilizarse otros métodos o métodos adicionales de anticoncepción no hormonales,
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus (inmunosupresores),
- alfentanilo, fentanilo (usados para tratar el dolor),
- quinidina (usado para tratar los latidos irregulares),
- irinotecan, etopósido, vinorelbina (medicamentos usados para tratar el cáncer),
- medicamentos que contengan alcaloides derivados de la ergotamina, tales como ergotamina y diergotamina (usados para tratar migrañas),
- warfarina, acenocumarol (diluyentes de la sangre; se pueden necesitar análisis de sangre),
- rifampicina, claritromicina, telitromicina (antibióticos usados para tratar infecciones),
- fenitoína (un medicamento usado para tratar las convulsiones),
- carbamazepina (usado para tratar la depresión y la epilepsia),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (medicamentos usados para tranquilizar o para ayudar a dormir),
- hierba de San Juan (un preparado a base de plantas usado para tratar la depresión),
- inhibidores de la proteasa (usados para tratar infecciones por SIDA),
- ketoconazol (excepto champú), itraconazol, voriconazol, posaconazol (antifúngicos),
- nefazodona (usado para tratar la depresión),
- corticosteroides (tales como dexametasona y metilprednisolona),
- medicamentos para la ansiedad (tales como alprazolam) y
- tolbutamida (un medicamento usado para tratar la diabetes)

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

No debe usar EMEND durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Para información relacionada con el control de natalidad, ver 'Uso de EMEND con otros medicamentos'.

Se desconoce si EMEND pasa a la leche materna; por tanto, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con EMEND. Es importante que antes de tomar EMEND informe a su médico si está amamantando a su bebé o tiene previsto hacerlo.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se debe tener en cuenta que algunas personas tienen mareo y sueño después de tomar EMEND. En este caso, evite conducir o usar máquinas después de tomar EMEND (ver 'Posibles efectos adversos').

### **EMEND contiene sacarosa**

EMEND contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a algunos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar EMEND**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. Tome siempre EMEND junto con otros medicamentos para prevenir las náuseas y vómitos, Después de su tratamiento con EMEND, su médico le pedirá que continúe tomando otros medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos, incluyendo corticosteroides (como dexametasona) y un antagonista 5-HT<sub>3</sub> (como ondansetrón). En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis oral recomendada de EMEND es una cápsula de 125 mg 1 hora antes de empezar la sesión de quimioterapia el día 1 **y** una cápsula de 80 mg cada mañana durante los 2 días siguientes a cada una de las sesiones de quimioterapia (día 2 y día 3).

EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

Trague la cápsula entera con algún líquido.

#### **Si toma más EMEND del que debe**

No tome más cápsulas de las que el médico recomienda. Si ha tomado demasiadas cápsulas, contacte con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar EMEND**

Si ha olvidado una dosis, pida consejo a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, EMEND puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Deje de tomar EMEND y acuda a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos, que pueden ser graves, y para los que puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- Ronchas, sarpullido, picor, dificultad para respirar o tragar (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles): estos son signos de una reacción alérgica.

Otros efectos adversos que se han comunicado se detallan a continuación.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:**

- estreñimiento, indigestión,
- cefaleas,
- cansancio,
- pérdida de apetito,
- hipo,
- aumento de la cantidad de enzimas del hígado en la sangre.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:**

- mareos, somnolencia,

- acné, sarpullido
- ansiedad,
- eructos, náuseas, vómitos, ardor de estómago, dolor de estómago, boca seca, flatulencias,
- aumento de la micción dolorosa o que escuece,
- debilidad, malestar general,
- sofocos,
- latidos rápidos o irregulares,
- fiebre con riesgo elevado de infección, disminución de los glóbulos rojos.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:**

- dificultad para pensar, falta de energía, alteración del gusto,
- sensibilidad de la piel al sol, sudor excesivo, piel grasa, llagas en la piel, picor, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica (reacción cutánea grave rara),
- euforia (sensación de felicidad extrema), desorientación,
- infección bacteriana, infección por hongos,
- estreñimiento intenso, úlcera de estómago, inflamación del intestino delgado y colon, llagas en la boca, hinchazón del vientre,
- frecuentes ganas de orinar, orinar más de lo normal, presencia de azúcar o sangre en la orina,
- molestias en el pecho, hinchazón, cambios en la manera de andar,
- tos, mucosidad en la parte de atrás de la garganta, irritación de la garganta, estornudos, dolor de garganta,
- secreción y picor oculares,
- zumbido de oídos,
- espasmos musculares, debilidad muscular,
- sed excesiva,
- latidos lentos, enfermedad de los vasos del corazón y de la sangre,
- disminución de los glóbulos blancos, niveles bajos de sodio en la sangre, pérdida de peso,

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## **5. Conservación de EMEND**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No extraer la cápsula del blister hasta el momento de tomarla.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de EMEND**

- El principio activo es aprepitant. Cada cápsula dura de 125 mg contiene 125 mg de aprepitant.
- Los demás componentes son: sacarosa, celulosa microcristalina (E 460), hidroxipropilcelulosa (E 463), lauril sulfato de sodio, gelatina, dióxido de titanio (E 171), laca, hidróxido de potasio, óxido férrico negro (E 172), óxido férrico rojo (E 172) y óxido férrico amarillo (E 172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

La cápsula dura 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 duras de EMEND 125 mg se suministran en los siguientes tamaños de envase:

- Blister de aluminio conteniendo una cápsula de 125 mg
- 5 blisters de aluminio conteniendo cada uno una cápsula de 125 mg

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### Titular de la autorización de comercialización

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

#### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpc\_greece @merck.com

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSDFrance  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465808  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el usuario

### EMEND 165 mg cápsulas duras aprepitant

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es EMEND y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EMEND
3. Cómo tomar EMEND
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EMEND
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es EMEND y para qué se utiliza**

EMEND contiene el principio activo aprepitant y pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antagonistas del receptor de la neurocinina 1 (NK1)". El cerebro tiene un área específica que controla las náuseas y los vómitos. EMEND funciona bloqueando las señales a esta área, por tanto, reduciendo las náuseas y los vómitos. EMEND se usa en adultos, **en combinación con otros medicamentos** para evitar las náuseas y los vómitos que provoca un tipo de quimioterapia (tratamiento del cáncer) que contiene cisplatino (fuerte desencadenante de náuseas y vómitos) u otra quimioterapia que desencadena de forma moderada náuseas y vómitos (como ciclofosfamida, doxorubicina o epirubicina).

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EMEND**

##### **No tome EMEND:**

- si es alérgico a aprepitant o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- con medicamentos que contengan pimoizida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas), terfenadina y astemizol (utilizados para la rinitis alérgica y otros trastornos alérgicos), cisaprida (utilizado para tratar problemas digestivos). Informe a su médico si está tomando estos medicamentos ya que su tratamiento debe ser modificado antes de empezar a tomar EMEND.

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar EMEND.

Antes del tratamiento con EMEND, informe a su médico si tiene una enfermedad del hígado, porque su hígado es importante para eliminar el medicamento de su cuerpo. Por lo tanto, su médico puede tener que controlar el estado de su hígado.

##### **Niños y adolescentes**

No use EMEND en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

### **Interacción de EMEND con otros medicamentos**

EMEND puede afectar a otros medicamentos durante y después del tratamiento con EMEND. Hay algunos medicamentos que no deben tomarse con EMEND (tales como pimozida, terfenadina, astemizol y cisaprida) o que requieren un ajuste en la dosis (véase también No tome EMEND).

Los efectos de EMEND o de otros medicamentos pueden estar influenciados si toma EMEND junto con otros medicamentos, incluyendo los indicados a continuación. Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos anticonceptivos que pueden incluir píldoras anticonceptivas, parches cutáneos, implantes y ciertos dispositivos intrauterinos (DIUs) que liberan hormonas, pueden no funcionar adecuadamente cuando se toman junto con EMEND. Durante el tratamiento con EMEND y hasta 2 meses después de usar EMEND, deben utilizarse otros métodos o métodos adicionales de anticoncepción no hormonales,
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus (inmunosupresores),
- alfentanilo, fentanilo (usados para tratar el dolor),
- quinidina (usado para tratar los latidos irregulares),
- irinotecan, etopósido, vinorelbina (medicamentos usados para tratar el cáncer),
- medicamentos que contengan alcaloides derivados de la ergotamina, tales como ergotamina y diergotamina (usados para tratar migrañas),
- warfarina, acenocumarol (diluyentes de la sangre; se pueden necesitar análisis de sangre),
- rifampicina, claritromicina, telitromicina (antibióticos usados para tratar infecciones),
- fenitoína (un medicamento usado para tratar las convulsiones),
- carbamazepina (usado para tratar la depresión y la epilepsia),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (medicamentos usados para tranquilizar o para ayudar a dormir),
- hierba de San Juan (un preparado a base de plantas usado para tratar la depresión),
- inhibidores de la proteasa (usados para tratar infecciones por SIDA),
- ketoconazol (excepto champú), itraconazol, voriconazol, posaconazol (antifúngicos),
- nefazodona (usado para tratar la depresión),
- corticosteroides (tales como dexametasona y metilprednisolona),
- medicamentos para la ansiedad (tales como alprazolam) y
- tolbutamida (un medicamento usado para tratar la diabetes)

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

No debe usar EMEND durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Para información relacionada con el control de natalidad, ver Interacción de EMEND con otros medicamentos.

Se desconoce si EMEND pasa a la leche materna; por tanto, no se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con EMEND. Es importante que antes de tomar EMEND informe a su médico si está dando el pecho a su bebé o tiene previsto hacerlo.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se debe tener en cuenta que algunas personas tienen mareo y sueño después de tomar EMEND. En este caso, evite conducir o usar máquinas después de tomar EMEND (ver Posibles efectos adversos).

### **EMEND contiene sacarosa**

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a algunos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.



### 3. Cómo tomar EMEND

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Tome la cápsula de EMEND el primer día de su ciclo de quimioterapia, junto con otros medicamentos, para prevenir las náuseas y los vómitos. Su médico le pedirá que continúe tomando otros medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos, incluyendo corticosteroides (como dexametasona) y un antagonista 5-HT<sub>3</sub> (como ondansetrón) los siguientes tres días.

#### **La dosis oral recomendada de EMEND es**

una cápsula de 165 mg el primer día de su ciclo de quimioterapia. Tome la cápsula **1 hora antes** de empezar la sesión de quimioterapia.

EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

Trague la cápsula entera con algún líquido.

#### **Si toma más EMEND del que debe**

No tome más cápsulas de las que el médico recomienda. Si ha tomado demasiadas cápsulas, contacte con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar EMEND**

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, EMEND puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Deje de tomar EMEND y acuda a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos, que pueden ser graves, y para los que puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- ronchas, sarpullido, picor, dificultad para respirar o tragar (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles): estos son signos de una reacción alérgica.

Otros efectos adversos que se han comunicado se detallan a continuación.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:**

- estreñimiento, indigestión,
- cefaleas,
- cansancio,
- pérdida de apetito,
- hipo,
- aumento de la cantidad de enzimas del hígado en la sangre.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:**

- mareos, somnolencia,
- acné, sarpullido,
- ansiedad,
- eructos, náuseas, vómitos, ardor de estómago, dolor de estómago, boca seca, flatulencias,
- aumento de la micción dolorosa o que escuece,
- debilidad, malestar general,
- sofocos,

- latidos rápidos o irregulares,
- fiebre con riesgo elevado de infección, disminución de los glóbulos rojos.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:**

- dificultad para pensar, falta de energía, alteración del gusto,
- sensibilidad de la piel al sol, sudor excesivo, piel grasa, llagas en la piel, erupción con picor, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica (reacción cutánea grave rara),
- euforia (sensación de felicidad extrema), desorientación,
- infección bacteriana, infección por hongos,
- estreñimiento intenso, úlcera de estómago, inflamación del intestino delgado y colon, llagas en la boca, hinchazón del vientre,
- frecuentes ganas de orinar, orinar más de lo normal, presencia de azúcar o sangre en la orina,
- molestias en el pecho, hinchazón, cambios en la manera de andar,
- tos, mucosidad en la parte de atrás de la garganta, irritación de la garganta, estornudos, dolor de garganta,
- secreción y picor oculares,
- zumbido de oídos,
- espasmos musculares, debilidad muscular,
- sed excesiva,
- latidos lentos, enfermedad de los vasos del corazón y de la sangre,
- disminución de los glóbulos blancos, niveles bajos de sodio en la sangre, pérdida de peso,

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## 5. Conservación de EMEND

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blister y caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No extraer la cápsula de su blister hasta el momento de tomarla.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de EMEND

- El principio activo es aprepitant. Cada cápsula dura contiene 165 mg de aprepitant.
- Los demás componentes son: sacarosa, celulosa microcristalina (E 460), hidroxipropilcelulosa (E 463), lauril sulfato de sodio, gelatina, dióxido de titanio (E 171), carmín índigo (E 132), laca, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E 172).

### Aspecto del producto y contenido del envase

La cápsula dura de 165 mg es opaca con una tapa azul claro y un cuerpo blanco con “466” y “165 mg” impreso en forma radial en tinta negra en una parte del cuerpo y el logo de Merck en la otra parte.

Las cápsulas duras de EMEND 165 mg se suministran en cajas en los siguientes tamaños de envase:

- Blister de aluminio conteniendo una cápsula de 165 mg

- 6 blisters de aluminio conteniendo cada uno una cápsula de 165 mg

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### Titular de la autorización de comercialización

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

#### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
email@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

#### **España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

#### **Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com.

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465808  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospecto: información para el usuario

**EMEND 125 mg cápsulas duras**

**EMEND 80 mg cápsulas duras**

aprepitant

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es EMEND y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EMEND
3. Cómo tomar EMEND
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EMEND
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es EMEND y para qué se utiliza**

EMEND contiene el principio activo aprepitant y pertenece a un grupo de medicamentos llamados "antagonistas del receptor de la neurocinina 1 (NK1)". El cerebro tiene un área específica que controla las náuseas y los vómitos. EMEND funciona bloqueando las señales a esta área, por tanto, reduciendo las náuseas y los vómitos. EMEND se usa en adultos, **en combinación con otros medicamentos** para evitar las náuseas y los vómitos que provoca un tipo de quimioterapia (tratamiento del cáncer) que contiene cisplatino (fuerte desencadenante de náuseas y vómitos) u otra quimioterapia que desencadena de forma moderada náuseas y vómitos (como ciclofosfamida, doxorubicina o epirubicina).

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar EMEND**

#### **No tome EMEND:**

- si es alérgico a aprepitant o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- con medicamentos que contengan pimozida (utilizado para tratar enfermedades psiquiátricas), terfenadina y astemizol (utilizados para la rinitis alérgica y otros trastornos alérgicos), cisaprida (utilizado para tratar problemas digestivos). Informe a su médico si está tomando estos medicamentos ya que su tratamiento debe ser modificado antes de empezar a tomar EMEND.

#### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar EMEND.

Antes del tratamiento con EMEND, informe a su médico si tiene una enfermedad del hígado, porque su hígado es importante para eliminar el medicamento de su cuerpo. Por lo tanto, su médico puede tener que controlar el estado de su hígado.

#### **Niños y adolescentes**

No use EMEND en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

### **Uso de EMEND con otros medicamentos**

EMEND puede afectar a otros medicamentos durante y después del tratamiento con EMEND. Hay algunos medicamentos que no deben tomarse con EMEND (tales como pimozida, terfenadina, astemizol y cisaprida) o que requieren un ajuste en la dosis (véase también 'No tome EMEND').

Los efectos de EMEND o de otros medicamentos pueden estar influenciados si toma EMEND junto con otros medicamentos, incluyendo los indicados a continuación. Consulte a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- medicamentos anticonceptivos que pueden incluir píldoras anticonceptivas, parches cutáneos, implantes y ciertos dispositivos intrauterinos (DIUs) que liberan hormonas, pueden no funcionar adecuadamente cuando se toman junto con EMEND. Durante el tratamiento con EMEND y hasta 2 meses después de usar EMEND, deben utilizarse otros métodos o métodos adicionales de anticoncepción no hormonales,
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus (inmunosupresores),
- alfentanilo, fentanilo (usados para tratar el dolor),
- quinidina (usado para tratar los latidos irregulares),
- irinotecan, etopósido, vinorelbina (medicamentos usados para tratar el cáncer),
- medicamentos que contengan alcaloides derivados de la ergotamina, tales como ergotamina o diergotamina (usados para tratar migrañas),
- warfarina, acenocumarol (diluyentes de la sangre; se pueden necesitar análisis de sangre),
- rifampicina, claritromicina, telitromicina (antibióticos usados para tratar infecciones),
- fenitoína (un medicamento usado para tratar las convulsiones),
- carbamazepina (usado para tratar la depresión y la epilepsia),
- midazolam, triazolam, fenobarbital (medicamentos usados para tranquilizar o para ayudar a dormir),
- hierba de San Juan (un preparado a base de plantas usado para tratar la depresión),
- inhibidores de la proteasa (usados para tratar infecciones por SIDA),
- ketoconazol (excepto champú), itraconazol, voriconazol, posaconazol (antifúngicos),
- nefazodona (usado para tratar la depresión),
- corticosteroides (tales como dexametasona y metilprednisolona),
- medicamentos para la ansiedad (tales como alprazolam) y
- tolbutamida (un medicamento usado para tratar la diabetes)

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

No debe usar EMEND durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Para información relacionada con el control de natalidad, ver 'Uso de EMEND con otros medicamentos'.

Se desconoce si EMEND pasa a la leche materna; por tanto, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con EMEND. Es importante que antes de tomar EMEND informe a su médico si está amamantando a su bebé o tiene previsto hacerlo.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se debe tener en cuenta que algunas personas tienen mareo y sueño después de tomar EMEND. En este caso, evite conducir o usar máquinas después de tomar EMEND (ver 'Posibles efectos adversos').

### **EMEND contiene sacarosa**

EMEND contiene sacarosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a algunos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar EMEND**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. Tome siempre EMEND junto con otros medicamentos para prevenir las náuseas y vómitos, Después de su tratamiento con EMEND, su médico le pedirá que continúe tomando otros medicamentos para prevenir las náuseas y los vómitos, incluyendo corticosteroides (como dexametasona) y un antagonista 5-HT<sub>3</sub> (como ondansetrón). En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis oral recomendada de EMEND es una cápsula de 125 mg 1 hora antes de empezar la sesión de quimioterapia el día 1 **y** una cápsula de 80 mg cada mañana durante los 2 días siguientes a cada una de las sesiones de quimioterapia (día 2 y día 3).

EMEND puede tomarse con o sin alimentos.

Trague la cápsula entera con algún líquido.

#### **Si toma más EMEND del que debe**

No tome más cápsulas de las que el médico recomienda. Si ha tomado demasiadas cápsulas, contacte con su médico inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar EMEND**

Si ha olvidado una dosis, pida consejo a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, EMEND puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Deje de tomar EMEND y acuda a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos, que pueden ser graves, y para los que puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- Ronchas, sarpullido, picor, dificultad para respirar o tragar (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles): estos son signos de una reacción alérgica.

Otros efectos adversos que se han comunicado se detallan a continuación.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:**

- estreñimiento, indigestión,
- cefaleas,
- cansancio,
- pérdida de apetito,
- hipo,
- aumento de la cantidad de enzimas del hígado en la sangre.

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:**

- mareos, somnolencia,

- acné, sarpullido,
- ansiedad,
- eructos, náuseas, vómitos, ardor de estómago, dolor de estómago, boca seca, flatulencias,
- aumento de la micción dolorosa o que escuece,
- debilidad, malestar general,
- sofocos,
- latidos rápidos o irregulares,
- fiebre con riesgo elevado de infección, disminución de los glóbulos rojos.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) son:**

- dificultad para pensar, falta de energía, alteración del gusto,
- sensibilidad de la piel al sol, sudor excesivo, piel grasa, llagas en la piel, picor, síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica (reacción cutánea grave rara),
- euforia (sensación de felicidad extrema), desorientación,
- infección bacteriana, infección por hongos,
- estreñimiento intenso, úlcera de estómago, inflamación del intestino delgado y colon, llagas en la boca, hinchazón del vientre,
- frecuentes ganas de orinar, orinar más de lo normal, presencia de azúcar o sangre en la orina,
- molestias en el pecho, hinchazón, cambios en la manera de andar,
- tos, mucosidad en la parte de atrás de la garganta, irritación de la garganta, estornudos, dolor de garganta,
- secreción y picor oculares,
- zumbido de oídos,
- espasmos musculares, debilidad muscular,
- sed excesiva,
- latidos lentos, enfermedad de los vasos del corazón y de la sangre,
- disminución de los glóbulos blancos, niveles bajos de sodio en la sangre, pérdida de peso,

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## **5. Conservación de EMEND**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No extraer la cápsula del blister hasta el momento de tomarla.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de EMEND**

- El principio activo es aprepitant. Cada cápsula dura de 125 mg contiene 125 mg de aprepitant. Cada cápsula dura de 80 mg contiene 80 mg de aprepitant.
- Los demás componentes son: sacarosa, celulosa microcristalina (E 460), hidroxipropilcelulosa (E 463), lauril sulfato de sodio, gelatina, dióxido de titanio (E 171), laca, hidróxido de potasio y óxido férrico negro (E 172); la cápsula dura de 125 mg también contiene óxido férrico rojo (E 172) y óxido férrico amarillo (E 172)



### **Aspecto del producto y contenido del envase**

La cápsula dura 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.

La cápsula dura de 80 mg es opaca con cuerpo y tapa blancos con “461” y “80 mg” impreso en forma radial en tinta negra en el cuerpo.

Las cápsulas duras de EMEND 125 mg y 80 mg se suministran en el siguiente tamaño de envase:

- Envase para un tratamiento de 3 días conteniendo una cápsula de 125 mg y dos cápsulas de 80 mg

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

#### Titular de la autorización de comercialización

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Reino Unido

#### Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
Infocenter@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: + 30-210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSDFrance  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465808  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:****Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.