

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprepitant Accord 125 mg cápsulas duras EFG.

Aprepitant Accord 80 mg cápsulas duras EFG.

Aprepitant Accord 125 mg cápsulas duras EFG/Aprepitant Accord 80 mg cápsulas duras EFG.

### 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.

#### Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula de 125 mg contiene 125 mg de sacarosa.

Cada cápsula de 80 mg contiene 80 mg de sacarosa.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas duras de 125 mg son cápsulas de gelatina dura, opacas, de cuerpo blanco y tapa rosa, con “125mg” impreso en tinta negra en el cuerpo.

Las cápsulas duras de 80 mg son cápsulas de gelatina dura, opacas, de cuerpo blanco y tapa blanca, con “80mg” impreso en tinta negra en el cuerpo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención de las náuseas y los vómitos que se asocian con la quimioterapia antineoplásica moderada y altamente emetógena en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad.

Aprepitant Accord 125 mg cápsulas duras/Aprepitant Accord 80 mg cápsulas duras se administra como parte de un tratamiento de combinación (ver sección 4.2).

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos*

Aprepitant Accord 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 por la mañana, los días 2 y 3.

Se recomiendan los siguientes regímenes de administración en adultos 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
Aprepitant Accord	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	Nada	Nada	nada

	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 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
Aprepitant Accord	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.

*Población pediátrica*

*Adolescentes (de entre 12 y 17 años de edad)*

Aprepitant Accord se administra durante 3 días como parte de un régimen que incluye un antagonista 5-HT<sub>3</sub>. La dosis recomendada de Aprepitant Accord cápsulas es de 125 mg por vía oral el día 1 y 80 mg por vía oral los días 2 y 3. Aprepitant Accord se administra por vía oral 1 hora antes de la quimioterapia los días 1, 2 y 3. Si los días 2 y 3 no se administra quimioterapia, Aprepitant Accord se debe administrar por la mañana. Consultar la Ficha Técnica del antagonista 5-HT<sub>3</sub> seleccionado para obtener información sobre la dosis adecuada. Si junto con Aprepitant Accord se administra un corticosteroide, como dexametasona, la dosis del corticosteroide debe ser un 50% de la dosis habitual (ver las secciones 4.5 y 5.1).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de las cápsulas de 80 mg y 125 mg en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

*General*

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 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 las secciones 4.4 y 5.2).

#### Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas duras se deben tragar enteras.

Aprepitant Accord 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. Aprepitant Accord se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.2).

#### Interacciones con el CYP3A4

Aprepitant Accord 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, alcaloides derivados del ergot, 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.

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

En pacientes en tratamiento crónico con warfarina, el coeficiente internacional normalizado (INR) se debe vigilar estrechamente durante el tratamiento con Aprepitant Accord y durante 14 días después de cada ciclo de 3 días de Aprepitant Accord (ver sección 4.5).

#### Administración conjunta con anticonceptivos hormonales

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

#### Excipientes

Aprepitant Accord cápsulas 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.

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

#### **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 aprepitant, CYP3A4 se inhibe. Después de terminar el tratamiento, aprepitant produce una inducción transitoria suave de CYP2C9, de CYP3A4 y glucuronidación. 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 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 Aprepitant Accord; se estima que el efecto de aprepitant sobre las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 que se administran por vía intravenosa sea menor. Aprepitant Accord 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 Aprepitant Accord 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 Aprepitant Accord. La dosis de dexametasona utilizada en los ensayos clínicos de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), se eligió en función de las interacciones del principio activo (ver sección 4.2). Aprepitant Accord, administrado en un régimen de 125 mg conjuntamente con 20 mg de dexametasona oral el día 1, y Aprepitant Accord, 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 Aprepitant Accord. Aprepitant Accord, 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 Aprepitant Accord, debido al efecto inductor de aprepitant sobre CYP3A4. Puede ser que este efecto sea más pronunciado para metilprednisolona administrada oralmente.

###### *Antineoplásicos*

En ensayos farmacocinéticos, aprepitant, 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 Aprepitant Accord sobre la farmacocinética de sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral es mayor que el efecto de Aprepitant Accord 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 medicamentos que se metabolizan principal o parcialmente a través de CYP3A4, se aconseja precaución y puede ser conveniente una vigilancia adicional (ver sección 4.4). Se han notificado acontecimientos adversos de neurotoxicidad postcomercialización, una reacción adversa potencial de ifosfamida, tras la administración simultánea de aprepitant e ifosfamida.

### *Inmunosupresores*

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 Aprepitant Accord.

### *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 Aprepitant Accord (125 mg/80 mg).

Aprepitant 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 aprepitant 125 mg el día 1 y 80 mg/día los días 2 a 5.

En otro ensayo con administración intravenosa de midazolam, aprepitant 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 aprepitant y en los días 4, 8 y 15. Aprepitant 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 aprepitant 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, aprepitant, 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 aprepitant. Una hora después de la administración oral de una dosis única de aprepitant 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 Aprepitant Accord. 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 aprepitant. 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 aprepitant. 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 Aprepitant Accord y durante 2 semanas después de cada ciclo de 3 días de Aprepitant Accord en el caso de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (ver sección 4.4). Al administrarse una dosis única de 125 mg de aprepitant 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 aprepitant 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 aprepitant.

### *Tolbutamida*

Aprepitant, 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 aprepitant y en los días 4, 8 y 15.

### *Anticonceptivos hormonales*

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de Aprepitant Accord y durante 28 días después de la administración. Durante el tratamiento con Aprepitant Accord y en los 2 meses siguientes a la última dosis de Aprepitant Accord, 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 aprepitant, 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 Aprepitant Accord 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 Aprepitant Accord 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 Aprepitant Accord. No se recomienda la administración concomitante de Aprepitant Accord 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%.

### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

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

### Anticoncepción en varones y mujeres

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

### 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 esperma y movilidad (ver sección 5.3).

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

La influencia de Aprepitant Accord sobre la capacidad para conducir, ir en bicicleta y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos y fatiga después de la administración de Aprepitant Accord (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 adultos en más de 50 ensayos y 184 niños y adolescentes en dos ensayos clínicos pediátricos pivotaes.

Las reacciones adversas más frecuentes que se notificaron con una mayor incidencia en adultos 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 %).

Las reacciones adversas más frecuentes que se notificaron con una mayor incidencia en pacientes pediátricos tratados con el régimen de Aprepitant que con el régimen de control mientras recibían quimioterapia antineoplásica emetógena fueron: hipo (3,3 % versus 0,0 %) y sofocos (1,1 % versus 0,0 %).

### Tabla 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 en adultos o en pacientes pediátricos o en el uso después de la comercialización. Las categorías de frecuencia dadas en la tabla se basan en los ensayos en adultos; las frecuencias observadas en los ensayos pediátricos fueron similares o menores, a menos que se muestre en la tabla. Algunas reacciones adversas menos frecuentes en la población adulta no se observaron en los ensayos pediátricos.

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

Sistema de clasificación de órganos	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	acoloramiento/rubefacción	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	hipo	frecuentes
	dolor orofaríngeo, estornudos, tos, goteo postnasal, irritación de garganta	raras
Trastornos gastrointestinales	estreñimiento, dispepsia	frecuentes
	eructos, náuseas †, vómitos †, enfermedad 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
	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 adultos 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 adultos que estaban recibiendo aprepitant y HEC, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al observado en los otros ensayos HEC con aprepitant.

#### Ensayos no en NVIQ

Se observaron otras reacciones adversas en pacientes adultos tratados con una dosis única de 40 mg de 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

### **4.9. Sobredosis**

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de Aprepitán Accord 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, Otros antieméticos, código ATC: A04AD12

Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK1) humana.

#### Régimen de tratamiento de 3 días de aprepitant en adultos

En 2 ensayos aleatorizados, doble ciego, en los que se incluyó un total de 1.094 pacientes adultos 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 más importantes del ensayo obtenidos del análisis combinado.

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

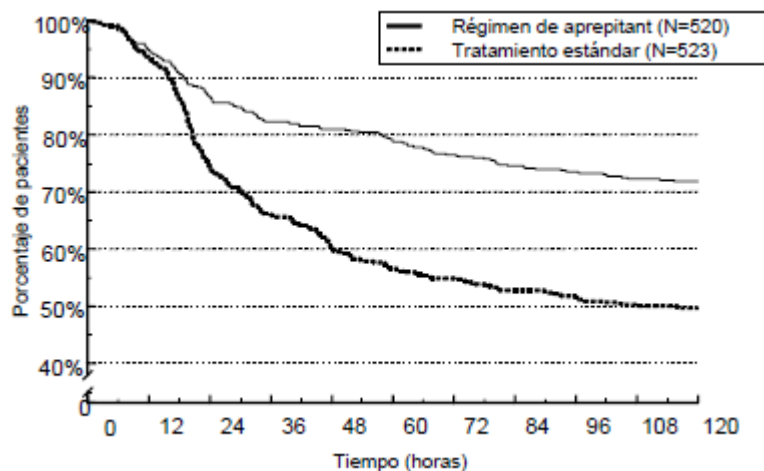
MEDIDAS COMPUESTAS	Régimen con aprepitant (N=521) †	Tratamiento estándar (N=524) †	Diferencias *	
	%	%	%	(IC del 95%)
<b>Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)</b>				
Global (0-120 horas)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 horas	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 horas	71,5	51,2	20,3	(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 adultos 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 adultos 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 adultos (864 mujeres, 2 varones) que estaban recibiendo quimioterapia, que incluía ciclofosfamida 750-1.500 mg/m<sup>2</sup>; o ciclofosfamida 500-1.500 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 más importantes del ensayo.

Tabla 2  
Porcentaje de pacientes adultos 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 adultos 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 adultos (652 mujeres, 196 varones) que recibían un régimen de quimioterapia que incluía cualquier dosis vía intravenosa de oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecán, 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 más importantes: 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 las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) 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 más importantes del ensayo.

Tabla 3  
Porcentaje de pacientes adultos que respondieron por grupo de tratamiento y fase en el ensayo 2 –  
Ciclo 1  
Quimioterapia moderadamente emetógena

MEDIDAS COMPUESTAS	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)
MEDIDAS INDIVIDUALES				
<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

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo en el que se incluyó a 302 niños y adolescentes (de entre 6 meses y 17 años de edad) que recibieron quimioterapia moderada o altamente emetógena, el régimen de aprepitant se comparó con un régimen de control para la prevención de

NVIQ. La eficacia del régimen de aprepitant se evaluó en un único ciclo (Ciclo 1). A los pacientes se les dio la oportunidad de recibir aprepitant en abierto en ciclos posteriores (Ciclos 2-6 opcionales); sin embargo, no se evaluó la eficacia en estos ciclos opcionales. El régimen de aprepitant para adolescentes de entre 12 y 17 años de edad (n=47) consistió en aprepitant cápsulas de 125 mg por vía oral el día 1 y 80 mg/día los días 2 y 3, en combinación con ondansetrón el día 1. El régimen de aprepitant para niños de entre 6 meses y menos de 12 años de edad (n=105) consistió en aprepitant polvo para suspensión oral 3,0 mg/kg (hasta 125 mg) por vía oral el día 1 y 2,0 mg/kg (hasta 80 mg) por vía oral los días 2 y 3, en combinación con ondansetrón el día 1. El régimen de control en adolescentes de entre 12 y 17 años de edad (n=48) y niños de entre 6 meses y menos de 12 años de edad (n=102) consistió en placebo de aprepitant los días 1, 2 y 3 en combinación con ondansetrón el día 1. Aprepitant o placebo y ondansetrón se administraron 1 hora y 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia, respectivamente. Se permitió dexametasona intravenosa como parte del régimen antiemético en pacientes pediátricos de ambos grupos de edad, a criterio del médico. Fue necesaria una disminución de la dosis de dexametasona (50 %) en los pacientes pediátricos que recibieron aprepitant. No fue necesaria una disminución de la dosis en los pacientes pediátricos que recibieron el régimen de control. De los pacientes pediátricos, el 29 % del régimen de aprepitant y el 28 % del régimen de control utilizaron dexametasona como parte del régimen en el Ciclo 1.

Tabla 4

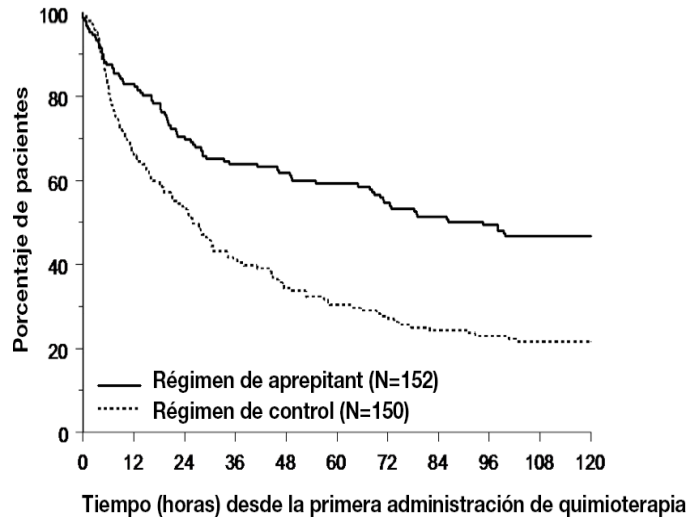
Número (%) de pacientes pediátricos con respuesta completa y sin vómitos por grupo de tratamiento y fase – Ciclo 1 (población por intención de tratar)

	Régimen de aprepitant n/m (%)	Régimen de control n/m (%)
<b>CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL</b>		
Respuesta completa* – Fase retardada	77/152 (50,7) <sup>†</sup>	39/150 (26,0)
<b>OTROS CRITERIOS DE VALORACIÓN PRE-ESPECIFICADOS</b>		
Respuesta completa* – Fase aguda	101/152 (66,4) <sup>*</sup>	78/150 (52,0)
Respuesta completa* – Fase global	61/152 (40,1) <sup>†</sup>	30/150 (20,0)
Sin vómitos <sup>§</sup> – Fase global	71/152 (46,7) <sup>†</sup>	32/150 (21,3)
<p>*Respuesta completa = Sin vómitos, náuseas o arcadas improductivas y sin uso de medicación de rescate.  <sup>†</sup>p &lt; 0,01 en comparación con el régimen de control  <sup>*</sup>p &lt; 0,05 en comparación con el régimen de control  <sup>§</sup>Sin vómitos = Sin vómitos, náuseas o arcadas improductivas  n/m = Número de pacientes con la respuesta deseada/número de pacientes incluidos en el punto temporal.  Fase aguda: de 0 a 24 horas después del inicio de la quimioterapia.  Fase retardada: de 25 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia.  Fase global: de 0 a 120 horas después del inicio de la quimioterapia.</p>		

El tiempo estimado hasta el primer vómito después del comienzo del tratamiento con quimioterapia fue mayor con el régimen de aprepitant (la mediana del tiempo estimado hasta el primer vómito fue 94,5 horas) en comparación con el grupo del régimen de control (la mediana del tiempo estimado hasta el primer vómito fue 26,0 horas) tal y como se representa en las curvas de Kaplan-Meier de la Figura 2.

Figura 2

Tiempo hasta el primer episodio de vómitos desde el inicio de la administración de la quimioterapia - pacientes pediátricos en la fase global - Ciclo 1 (población por intención de tratar)



Un análisis de la eficacia en subpoblaciones en el Ciclo 1 demostró que, independientemente de la categoría de edad, sexo, uso de dexametasona para la profilaxis antiemética y emetogenicidad de la

quimioterapia, el régimen de aprepitant proporcionó un mejor control que el régimen de control con respecto a los criterios de valoración de la respuesta completa.

## 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 aprepitant 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  $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$  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 ( $V_{d_{e}}$ ) 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. Aprepitant Accord 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. Aprepitant Accord 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 Aprepitant Accord.

*Población pediátrica:* Como parte de un régimen de 3 días de duración, la dosis de Aprepitant cápsulas (125/80/80 mg) en pacientes adolescentes (de entre 12 y 17 años de edad) logró un  $AUC_{0-24h}$  por encima de  $17 \mu g \cdot h/ml$  el día 1 y concentraciones ( $C_{min}$ ) al final de los días 2 y 3 superiores a  $0,4 \mu g/ml$  en la mayoría de los pacientes. La concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) fue aproximadamente  $1,3 \mu g/ml$  el día 1, alcanzándose a las 4 horas aproximadamente. Como parte de un régimen de 3 días de duración, la dosis de Aprepitant polvo para suspensión oral (3/2/2 mg/kg) en pacientes de entre 6 meses y menos de 12 años de edad alcanzó un  $AUC_{0-24h}$  superior a  $17 \mu g \cdot h/ml$  el día 1, con concentraciones ( $C_{min}$ ) al final de los días 2 y 3 por encima de  $0,1 \mu g/ml$  en la mayoría de los pacientes. La concentración plasmática máxima media ( $C_{max}$ ) fue aproximadamente  $1,2 \mu g/ml$  el día 1, alcanzándose entre 5 y 7 horas.

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

#### 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 en adultos con el régimen de días de Aprepitant 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, toxicidad para la reproducción y el desarrollo, 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.

En un estudio de toxicidad juvenil en ratas tratadas desde el día 10 después del nacimiento hasta el día 63, aparecieron ocasionales en las hembras una apertura vaginal prematura a partir de 250 mg/kg dos veces al día y en los machos un retraso en la separación del prepucio a partir de 10 mg/kg dos veces al día. No hubo márgenes de exposición clínicamente relevantes. No se observaron efectos sobre el apareamiento, la fertilidad o la supervivencia embrionaria o fetal ni cambios patológicos en los órganos reproductores relacionados con el tratamiento. En un estudio de toxicidad juvenil en perros tratados desde el día 14 después del nacimiento hasta el día 42, se detectó una disminución del peso testicular y del tamaño de las células de Leydig en los machos con 6 mg/kg/día y un aumento del peso del útero, hipertrofia del útero y del cuello del útero y edema de los tejidos vaginales en las hembras a partir de 4 mg/kg/día. No hubo márgenes de exposición clínicamente relevantes de apareamiento. En el tratamiento a corto plazo de acuerdo con la pauta posológica recomendada, se considera poco probable que estos resultados sean clínicamente relevantes.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Contenido de la cápsula

Hipromelosa  
Poloxamero  
Sacarosa  
Celulosa microcristalina (E-460)

#### Cubierta de la cápsula (125 mg) Gelatina

Lauril sulfato de sodio (E-487)  
Dióxido de titanio (E-171)  
Óxido de hierro rojo (E-172)

#### Cubierta de la cápsula (80 mg)

Gelatina  
Lauril sulfato de sodio (E-487)  
Dióxido de titanio (E-171)

#### Tinta para impresión

Laca  
Óxido de hierro negro (E-172)  
Propilenglicol (E-1520)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

30 meses.

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

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Aprepitant Accord está envasado en cajas de carton conteniendo blísters de OPA/Alu/PVC-Aluminio.

Aprepitant Accord 125 mg cápsulas duras está disponible en los siguientes tamaños de envase:

- 5 blísters de aluminio conteniendo una cápsula de 125 mg cada uno.

Aprepitant Accord 80 mg cápsulas duras está disponible en los siguientes tamaños de envase:

- Envase para 2 días de tratamiento conteniendo 2 cápsulas de 80 mg.
- 5 blísters de aluminio conteniendo una cápsula de 80 mg cada uno.

Aprepitant Accord 125 mg cápsulas duras/Aprepitant Accord 80 mg cápsulas duras está disponible en los siguientes tamaños de envase:

- Envase para 3 días de tratamiento contiendo 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 y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare  
World Trade Center  
c/ Moll de Barcelona, s/n  
Ed. Est, 6ª planta  
08039 Barcelona  
España

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

Aprepitant Accord 125 mg cápsulas duras EFG: 84275

Aprepitant Accord 80 mg cápsulas duras EFG: 84277

Aprepitant Accord 125 mg cápsulas duras EFG/Aprepitant Accord 80 mg cápsulas duras EFG: 84276

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

Junio 2019

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.aemps.gob.es/>.