

### SIM EXPRESS

## Información dirigida a los profesionales de la salud

### Aprepitant

Agente antiemético. Antagonista del receptor Neuroquinina-1. Código ATC: A04AD12

#### Mecanismo de acción

El *aprepitant* es un antagonista del receptor Neuroquinina-1 (NK-1) de la Sustancia P<sup>1</sup>, se une a éste con alta selectividad y afinidad. Es usado principalmente, en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia.

Se administra por vía oral o por vía intravenosa como profármaco N-fosforilado soluble en agua (*fosaprepitant*)<sup>2</sup>.

#### Dosificación

##### Adultos

*Profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia altamente emetogénica*<sup>3</sup>

Para la prevención de náuseas y vómitos (emesis) agudos o tardíos<sup>4</sup> asociados con los primeros o sucesivos cursos de quimioterapia altamente emetogénica (incluyendo alta dosis de cisplatino), se administra como parte de un régimen de 3 días que incluye un corticoide y un antagonista de los receptores de 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT<sub>3</sub>), como el ondansetrón. La dosis recomendada de *aprepitant* es de 125 mg vía oral (VO) una hora previa a la quimioterapia en el día 1, luego 80 mg VO una vez al día en la mañana, los días 2 y 3.

Los **ensayos clínicos** que estudiaron el uso de *aprepitant* para la prevención de náuseas y vómitos debido a quimioterapia altamente emetogénica, utilizaron el esquema de tratamiento que se detalla en la Tabla N°: 1.

**Tabla N°: 1. Esquema para profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (QT) altamente emetogénica.**

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
<b>Aprepitant (EMEND®)</b>	125 mg vía oral (VO) (1 h antes de la QT)	80 mg VO*	80 mg VO*	nada
<b>Dexametasona</b>	12 mg VO (30 min previo a la QT)	8 mg VO*	8 mg VO*	8 mg VO*
<b>Ondansetrón</b>	32 mg vía intravenosa (30 min previo a la QT)	nada	nada	nada

\*Por la mañana.

<sup>1</sup>La Sustancia P es una taquicinina (neuroquinina) localizada en las neuronas del sistema nervioso central y periférico; asociada con una variedad de funciones, incluyendo emesis, depresión, dolor posinflamatorio, y respuestas antiinflamatorias/inmunes en el asma y otras enfermedades. Los efectos de la Sustancia P son mediados vía el receptor NK-1, un receptor proteína G acoplado a la vía de señalización del inositol fosfato; el antagonismo de ese receptor, ha sido investigado como mecanismo para tratar las condiciones consideradas mediadas, por lo menos en parte, por la Sustancia P.

<sup>2</sup> Autorizado para su comercialización por ANMAT según Disposición N° 6375 (02/11/12). A la fecha, no se comercializa.

<sup>3</sup> Los fármacos quimioterapéuticos, según su potencia emetogénica se clasifica en: riesgo alto, moderado o bajo.

<sup>4</sup> Se distinguen tres tipos de Emesis Asociada a la Quimioterapia: - **aguda** aparece en las primeras 24 h siguientes a la administración de la quimioterapia, - **tardía** se presenta después de las primeras 24 h de administrar la quimioterapia y - **anticipada** se trata de una respuesta condicionada en pacientes que han presentado náuseas y vómitos de manera significativa en los ciclos previos de quimioterapia, y, de forma particular, en el primero.

### *Profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente emetogénica*

*Aprepitant* se administra como parte de un régimen de 3 días que incluye un corticoide y un antagonista de los receptores 5-HT<sub>3</sub>. La dosis recomendada es de 125 mg VO, una hora previo a la quimioterapia, en el día 1 y luego 80 mg una vez al día en la mañana los días 2 y 3.

Los **ensayos clínicos** que estudiaron el uso de *aprepitant* para la prevención de náuseas y vómitos debido a quimioterapia moderadamente emetogénica, utilizaron el esquema de tratamiento que se detalla en la Tabla N°: 2.

**Tabla N°: 2. Esquema para profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (QT) moderadamente emetogénica.**

	<b>Día 1</b>	<b>Día 2</b>	<b>Día 3</b>
<b><i>Aprepitant</i> (EMEND®)</b>	125 mg vía oral (VO) (1 h antes de la QT)	80 mg VO (por la mañana)	80 mg VO (por la mañana)
<b>Dexametasona</b>	12 mg vía oral (30 min previo a la QT)	nada	nada
<b>Ondansetrón</b>	2 x 8 mg VO*	nada	nada

\*La primera dosis 30 a 60 minutos antes de la QT y la segunda 8 horas después de la primera.

### *Profilaxis de náuseas y vómitos posoperatorio*

La dosis recomendada es de 40 mg VO administrada dentro de las 3 horas previas a la inducción de la anestesia.

### **Niños**

La seguridad y efectividad de *aprepitant* no se ha establecido en pacientes pediátricos.

### **Poblaciones especiales**

- *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario el ajuste de dosis en este grupo etáreo.

- *Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis de *aprepitant* en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Puntuación Child-Pugh: 5 a 9<sup>5</sup>); no se tienen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa (Puntuación Child-Pugh mayor a 9<sup>6</sup>).

- *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en aquellos con enfermedad renal terminal en diálisis.

### **Farmacocinética**

*Absorción:* la biodisponibilidad oral es de 60-65% (rango de dosis de 80 a 125 mg). El efecto de los alimentos no es significativo, puede ser administrado con o sin alimentos.

*Distribución:* se une a las proteínas en un 95% o más. Se distribuye en forma significativa en el líquido cefalorraquídeo.

*Metabolismo:* hepático, extenso. En base a datos *in vitro* (microsomas hepáticos humanos), *aprepitant* se metabolizaría a través del CYP3A4 (principalmente) y en menor medida por el CYP1A2 y CYP2C19; el CYP2D6, CYP2C9 y CYP2E1 no están involucrados en el metabolismo de *aprepitant*. Alrededor de un cuarto de una dosis oral está presente en el plasma como droga sin cambios, por hasta 72 hs posdosis.

<sup>5</sup> Puntuación Child-Pugh 5-6: enfermedad bien compensada. Puntuación Child-Pugh 7-9: compromiso funcional significativo.

<sup>6</sup> Puntuación Child-Pugh 10-15: enfermedad descompensada.

Los datos *in vivo* (en animales) indican una rápida y casi completa conversión (90-100%) de aprepitant fosforilado a *aprepitant*, seguido a la administración intravenosa. *In vitro* la conversión de *aprepitant* es rápida en los microsomas hepáticos humanos, la conversión también ocurre en sangre de ratas pero no en sangre humana.

Se identificaron 7 metabolitos, débilmente activos.

*Excreción: -renal:* no se excreta por riñón; no obstante, luego de una dosis intravenosa del profármaco marcado, 57 % del total de radioactividad fue recuperado en orina. No están disponibles los datos de excreción luego de una dosis oral.

- *por heces:* luego de una dosis IV del profármaco marcado, el 45% de la radioactividad total fue recuperada en las heces. No están disponibles los datos de excreción de la dosis oral.

*Tiempo de vida media:* 9 a 13 hs. No hay cambios clínicamente significativos en el tiempo de vida media entre pacientes masculinos y femeninos.

No es dializable. Menos del 0,2% de la dosis puede ser removida por hemodiálisis.

### **Efectos adversos**

*Efectos cardiovasculares:* bradicardia (4,4%), hipotensión (5,7%).

En estudios de prevención de náuseas y vómitos por quimioterapia moderadamente emetogénica, se reportaron casos aislados de taquicardia sinusal severa en pacientes que recibían *aprepitant* oral más terapia estándar (dexametasona/ondansetrón) durante el primer ciclo de quimioterapia.

*Efectos dermatológicos:* alopecia (24%), rubor (3%), prurito (7,6%), urticaria (< 0,5%).

Se reportó rash durante el uso poscomercialización de *aprepitant*, no obstante la causalidad no pudo ser establecida.

En un estudio de prevención de náuseas y vómitos inducida por la quimioterapia, se reportó un caso de síndrome de Stevens-Johnson en un paciente que recibía *aprepitant* con quimioterapia para el cáncer.

En el seguimiento poscomercialización de *aprepitant*, se notificaron casos de necrólisis epidérmica tóxica/ síndrome de Stevens-Johnson.

En un estudio de prevención de vómitos y náuseas posoperatorio se reportó urticaria en menos del 0,5% de los pacientes que se administraron *aprepitant*.

Durante otro estudio de náuseas y vómitos posoperatorio/náuseas y vómitos no inducidos por quimioterapia fueron reportados angioedema y urticaria en un paciente que recibió *aprepitant*.

*Efectos gastrointestinales:* dolor abdominal (4,6%), constipación (8,5%-12,3%), diarrea (5,5-10,3%), malestar epigástrico (4%), gastritis (4,2%), indigestión (8,4%), pérdida del apetito (4,3-10,1%), náuseas (7,1-12,7%). Estomatitis (5,3%).

*Efectos hematológicos:* neutropenia (3,1-8,9%).

En pacientes que recibieron *aprepitant* VO para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia moderadamente emetogénica, se registraron casos aislados de neutropenia febril y de neutropenia séptica, durante el primer ciclo de quimioterapia.

*Efectos hepáticos:* aumento de los niveles de las enzimas hepática (3-6%).

*Efectos inmunológicos:* durante la etapa poscomercialización de *aprepitant*, se notificaron casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, pero la causalidad no pudo ser establecida.

*Efectos neurológicos:* astenia (3,4%), mareos (3,4-6,6%), dolor de cabeza (5-16,4%). En pacientes con depresión mayor, la somnolencia fue más frecuente en los pacientes que se administraban *aprepitant* en dosis de 300 mg/día (20%), en comparación con los que se administraban placebo (9%).

*Efectos reproductivos:* la incidencia de disfunción sexual con *aprepitant* VO (alrededor del 3%) fue similar al placebo en un estudio que involucró a pacientes con depresión mayor<sup>7</sup>, esto fue significativamente menor que la frecuencia de esas complicaciones con paroxetina (26%).

*Efectos respiratorios:* hipo (10,8%).

*Otros:* deshidratación (5,9%), fatiga (21,9%), fiebre (2,9-5,9%).

### **Embarazo**

Se desconoce si *aprepitant* atraviesa la placenta.

La FDA clasifica a *aprepitant* como **categoría B** en el embarazo para todos los trimestres (no se ha demostrado riesgo para el feto en la experimentación animal, no existe información en la mujer embarazada).

Hay evidencia o experiencia insuficiente para confirmar la seguridad del uso de *aprepitant* durante el embarazo; solo debería ser utilizado en mujeres embarazadas si su condición clínica claramente justifica el riesgo potencial para el feto.

Los reportes en la literatura mencionan que *aprepitant* cruza la placenta en ratas y conejos. A dosis aproximadas de 1,4 a 1,6 veces la dosis recomendada para usos en humanos, tanto los estudios en ratas como en conejos no han mostrado evidencia de daño en la fertilidad o en el feto. No obstante, los estudios bien controlados en humanos, son escasos.

### **Lactancia**

Las evidencias o recomendaciones de los consensos de expertos son inconclusas o inadecuadas para determinar el riesgo en lactantes cuando el fármaco es usado por la madre durante la lactancia. Se recomienda contraponer los beneficios potenciales del tratamiento con *aprepitant*, con los riesgos potenciales antes de prescribir el fármaco durante la lactancia.

Hasta que estén disponibles más datos, debe tenerse precaución con su uso en mujeres lactantes. Debido a los efectos tumorigénicos observados en estudios en animales, puede ser aconsejable la discontinuación.

Según los reportes en la literatura, *aprepitant* se excreta en la leche de ratas, no obstante, no se conoce si se excreta en la leche humana.

### **Precauciones**

- El uso para la prevención de vómitos y náuseas en forma crónica no está recomendado.
- El uso concomitante con anticonceptivos hormonales, disminuyen la efectividad de éstos; se recomienda utilizar un método de anticoncepción alternativo o de refuerzo durante y hasta un mes luego del tratamiento con *aprepitant*.

### **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al *aprepitant* o alguno de los componentes del producto.
- Uso concomitante de pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida; la inhibición del CYP3A4 por *aprepitant* podría dar lugar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de estos principios activos y provocaría reacciones adversas graves.

### **Indicaciones Terapéuticas**

Usos aprobados por la **ANMAT**

- para la prevención de náuseas y vómitos agudos y tardíos asociados a cursos iniciales y repetidos de quimioterapia oncológica alta y moderadamente emetogénica, en combinación con otros agentes antieméticos.

Usos aprobados por la **FDA**

---

<sup>7</sup> El uso de *aprepitant* en el tratamiento de la depresión no está aprobado, a la fecha.

- para la profilaxis de náuseas y vómito debido a quimioterapia altamente (incluyendo dosis alta de cisplatino) o moderadamente emetogénica.
- para la profilaxis de náuseas y vómito posoperatorio.

### **Eficacia comparativa**

#### *Profilaxis de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia*

##### *Ondansetrón*

El tratamiento dual con **aprepitant más dexametasona** fue **más efectivo** que la administración de la combinación de ondansetrón y dexametasona, en el control de la **emesis tardía** luego del cisplatino; no obstante, **ondansetrón/dexametasona** fue **más efectivo** en reducir la **emesis aguda**.

Una combinación de *aprepitant* IV (fosaprepitant) 100 mg (una hora antes del cisplatino), dexametasona 10 mg IV (30 minutos antes del cisplatino), más *aprepitant* 300 mg VO/en los días 2 a 5 fue superior al régimen de ondansetrón IV (32 mg/1 hora antes del cisplatino) más dexametasona IV antes del cisplatino, para prevenir la emesis tardía, en un ensayo control placebo que involucró pacientes diagnosticados con tumores sólidos que recibían cisplatino por primera vez. En esos grupos respectivos, 65% y 41% de pacientes no experimentaron episodios eméticos en los días 2 a 5, una diferencia significativa. No obstante, un significativo mayor número de pacientes (84%) en el grupo ondansetrón/dexametasona no experimentó emesis durante la fase aguda (día 1), comparado al grupo *aprepitant* IV/dexametasona IV/*aprepitant* VO (49%). Las náuseas se redujeron a un grado significativamente mucho mayor por la combinación de ondansetrón/dexametasona durante la fase aguda, mientras que no hubo diferencias significativas entre los grupos en la fase tardía.

De los resultados de ese estudio surge la utilidad del régimen triple de **aprepitant, ondansetrón más dexametasona** para alcanzar **mayor eficacia en la fase aguda**.

##### *Granisetron*

En pacientes con cáncer en tratamiento con cisplatino por primera vez, el tratamiento antiemético estándar con **granisetron y dexametasona** resultó mejor **con la adición de *aprepitant*** para la **prevención de la emesis aguda**; para la **emesis tardía, *aprepitant* y dexametasona** fueron **más efectivos** que granisetron y dexametasona según datos de un estudio multicéntrico, doble ciego (n=351). En este estudio los pacientes fueron incluidos para recibir dosis de cisplatino iguales o mayores a 70 mg/m<sup>2</sup> y aleatoriamente fueron asignados a uno de los cuatro grupos (G) de tratamiento para la prevención de la emesis: G1- administración de granisetron 10 µg/kg IV y dexametasona oral 20 mg inmediatamente antes del cisplatino (n=90); G2- el mismo tratamiento que del grupo 1 más *aprepitant* 400 mg VO en el día 1, seguido de dosis de 300 mg VO los días 2 a 5 (n=86); G3- *aprepitant* 400 mg VO la tarde anterior a la administración de cisplatino, con *aprepitant* 400 mg más dexametasona 20 mg VO inmediatamente antes del cisplatino, y seguido por *aprepitant* 300 mg VO los días 2 a 5; y G4- igual tratamiento al grupo 3, pero omitiendo la dosis de *aprepitant*, la tarde previa al cisplatino (n=86). La proporción de pacientes quienes estuvieron libres de emesis durante las primeras 24 hs fueron 57%, 80%, 46%, y 43% para los grupos 1, 2, 3, y 4, respectivamente (p < 0,01, grupo 2 vs grupo 1). Los porcentajes de pacientes sin emesis en los días 2 a 5 (es decir, libre de emesis tardía) fueron 29%, 63%, 51%, y 57% para pacientes en los grupos 1 a 4, respectivamente (p < 0,01, grupos 2, 3, ó 4 vs grupo 1). Según las escalas analógicas visuales para evaluar las náuseas, la puntuación del grupo 2 fue significativamente más baja en las primeras 24 hs (p < 0,05, grupo 2 vs grupo 1) y las puntuaciones de los grupos 2, 3 y 4 fueron significativamente más bajas que la del grupo 1 en los días 2 a 5 (p < 0,05). Las puntuaciones de satisfacción global fueron generalmente altas y similares en todos los grupos.

No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto de los efectos adversos ocurridos, excepto por una incidencia más alta de diarrea en los grupos que no recibieron granisetron.

#### *Profilaxis de náuseas y vómitos posoperatorios*

##### *Ondansetrón*

- En un ensayo controlado, randomizado, doble ciego, doble cegado (n=104), la **incidencia acumulativa de vómito posoperatorio a las 48, 24 y 2 hs fue menor con la combinación de *aprepitant*/dexametasona** que con la combinación ondansetrón/dexametasona en pacientes bajo **craneotomía**. Los pacientes fueron randomizados para recibir *aprepitant* 40 mg VO 1 a 3 hs antes de la anestesia (edad promedio 51 años, 55% mujeres), u ondansetrón 4 mg IV dentro de los 30 minutos de terminada la cirugía (edad promedio 48 años, 57% mujeres). Todos los pacientes también recibieron dexametasona 10 mg IV luego de la inducción de la anestesia.

Como criterio de valoración primario, la incidencia acumulativa de vómitos en el grupo de ondansetrón y *aprepitant* que completaron el estudio a las 48 hs fue de 38% y 16%, respectivamente (22% de diferencia) (95% intervalo de confianza (IC) de diferencia, 5% a 38%; p=0,011). La incidencia de vómitos en los grupos ondansetrón y *aprepitant* a las 24 hs fue de 36% y 14% (22% de diferencia) (95% IC de diferencia 6% a 38%; p=0,009), y a las 2 hs fue de 21% y 6% (15% de diferencia) (95% IC de diferencia 2% a 27%; p=0,026), respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la severidad o incidencia de náusea, número de antieméticos de rescates necesarios, respuesta completa y satisfacción del paciente.

- En un ensayo multinacional, randomizado, doble ciego, doblemente cegado, de fase 3, en pacientes (n=866) que fueron sometidos a **cirugía abdominal abierta, *aprepitant* fue más efectivo en prevenir el vómito a las 24 horas, y fue no inferior al ondansetrón en alcanzar respuesta completa (sin vómito y sin uso de terapia de rescate) a las 24 hs luego de la cirugía.**

Los pacientes (edad promedio 45-46 años de edad) cumplieron con los criterios de la Sociedad Americana de Anestesiólogos I-III, y fueron programados para recibir anestesia general. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron mujeres (90-93%), y de raza blanca (48-51%). Todos los pacientes fueron randomizados para recibir, o *aprepitant* 40 mg VO o *aprepitant* 125 mg VO dentro de las 3 hs de inducción de la anestesia, u ondansetrón 4 mg IV a los 2-5 minutos inmediatamente antes de la inducción.

Como primer medida de eficacia primaria de no vómito a las 24 hs, tanto *aprepitant* 40 mg (84%; odds ratio (OR)=2,1) y *aprepitant* 125 mg (86%; OR=2,5) fueron superior a ondansetrón (71%); p < que 0,001. Como una segunda medida de la eficacia primaria, *aprepitant* 40 mg (64%; OR=1,4; límite inferior del intervalo de confianza (IC) unilateral=1,08) y *aprepitant* 125 mg (63%; OR=1,4; límite inferior de IC unilateral=1,04) fueron no inferior a ondansetrón (55%) en alcanzar la respuesta completa (no vómitos y no uso de tratamiento de rescate a las 24 hs luego de la cirugía). Como variable secundaria del ensayo, no tener vómitos más allá de las 48 hs, tanto *aprepitant* 40 mg (82%; OR=2,1) y *aprepitant* 125 mg (85%; OR=2,8) fueron superiores al ondansetrón 4 mg (66%); p < 0,001. El uso de tratamiento de rescate así como los efectos adversos fueron similares para los grupos tratados.

- En un ensayo controlado, randomizado, doble ciego, doblemente cegado (n=766) ***aprepitant* fue no inferior al ondansetrón en alcanzar la respuesta completa, sin vómitos y sin tratamiento de rescate en las 24 hs luego de someterse a cirugía abdominal.** Los pacientes (edad promedio 44 a 46 años de edad) cumplieron con los criterios de la Sociedad Americana de Anestesiología I-III, se necesitó la estadía de una noche en el hospital y fueron programados para recibir anestesia general. Los pacientes fueron randomizados para recibir *aprepitant* 40 mg VO o *aprepitant* 125 mg VO 1 a 3 horas antes de la inducción de la anestesia, u ondansetrón 4 mg IV 2 a 5 minutos antes de la inducción. La mayoría de los participantes en el estudio fue de sexo femenino (94%), y de piel blanca (67%). La variable primaria de respuesta

completa (sin vómitos y sin el uso de tratamiento de rescate a las 24 hs luego de la cirugía) en pacientes que recibieron el fármaco en estudio no fue significativamente diferente entre los grupos, *aprepitant* 40 mg (45%), *aprepitant* 125 mg (43%) y ondansetrón 4 mg (42%) ( $p > 0,5$ ).

No hubo diferencia entre los grupos, en cuanto al uso de tratamiento de rescate (45%, 44%, y 46% para los grupos de *aprepitant* 40 mg, *aprepitant* 125 mg y ondansetrón 4 mg, respectivamente). Comparado con el grupo del ondansetrón 4 mg, los pacientes tenían menos probabilidades de vomitar en el grupo de *aprepitant* 40 mg (OR=3,2 a las 24 hs y 2,7 a las 48 hs), y el grupo de *aprepitant* 125 mg (OR=6,8 a las 24 hs y 6,9 a las 48 hs),  $p < 0,001$  para ambas razones.

En el grupo de *aprepitant* 125mg, se reportó un caso de constipación leve, el cual prolongó la estadía hospitalaria.

**Nombre comercial:** Emend® **Laboratorio:** Merck Sharp & Dohme

### **Bibliografía**

- ANMAT. Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC). Emend®. Disponible en:[http://www.anmat.gov.ar/prospectos/MSD/DISPO\\_4533-11\\_C51158.PDF](http://www.anmat.gov.ar/prospectos/MSD/DISPO_4533-11_C51158.PDF). Fecha última consulta: 17/01/2013.
- Gómez-Raposo C, y col. Prevención y control de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia. Med Clin (Barc). Vol. 126. N°4, pp:143-51. 2006. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/2/2v126n04a13084022pdf001.pdf>
- Meijide Míguez M. CHILD- PUGH Clasificación pronóstica de la hepatopatía. Disponible en: <http://www.meiga.info/Escalas/CHILD-PUGH.pdf>
- Micromedex Inc-2013