



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

DIRECCIÓN DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

EQUIPO DE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento Solicitado	Aprepitant 125mg y 80mg cápsulas
Institución:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
Condición(es) clínica(s) asociada(s):	Antiemesis tardía por uso de citostáticos de alta emetogenicidad
Alternativas del PNME 2005:	No consigna
Motivo de la solicitud:	Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNME. Necesidad de una vía de administración alterna no considerada en el PNME
Dosificación Diaria:	1 cápsula/día
Vía de administración:	Oral
Costo diario S/.	90.00
Otros datos de la Solicitud:	Duración del tratamiento: 3 días

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad Adquirida
Jul-Ago 2005	-----	-----	3
TOTAL	-----	-----	3



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

INFORME TÉCNICO Nº 37 – 2006

Aprepitant 125mg y 80mg cápsulas

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	-----
ATC/DCI:	A Tracto alimentario y metabolismo A04 Antieméticos y Antinauseosos A04A Antieméticos y Antinauseosos A04AD Otros antieméticos A04AD12 Aprepitant
DDD:	95mg vía oral
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS:	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Agosto- Setiembre 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Antiemesis tardía por uso de citostáticos de alta emetogenicidad

INTRODUCCION

- Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia son efectos secundarios significativos que sufren los pacientes oncológicos, especialmente cuando son tratados con regimenes altamente emetogénicos. Un control inadecuado de la emesis puede provocar complicaciones como deshidratación, malnutrición, desequilibrio electrolítico y daños físicos en el esófago, con el consiguiente impacto sobre la calidad de vida del paciente. Además, estos síntomas pueden acarrear retrasos en la administración de los ciclos de quimioterapia (1).
- La emesis inducida por quimioterapia se clasifica en tres tipos de acuerdo al momento en el que se produce: anticipatoria, aguda y tardía:
 - Emesis anticipatoria: ocurre antes de la administración del antineoplásico, normalmente en pacientes que ya han sufrido náuseas y vómitos en ciclos previos de quimioterapia; su causa es psicológica y no se controla adecuadamente con terapia farmacológica, siendo más eficaz la terapia conductual.
 - Emesis aguda: se considera que es la que ocurre en las primeras 24 horas tras la administración de la quimioterapia; la serotonina está implicada en la génesis de este tipo de emesis, de manera que los fármacos antagonistas de los receptores de serotonina (antagonistas 5-HT) resultan eficaces en su manejo.
 - Emesis tardía: ocurre después de transcurridas 24 horas desde la administración de la quimioterapia; su origen no se conoce bien y no parece que la serotonina tenga un papel fundamental en su desarrollo. Las medidas farmacológicas son menos eficaces que en la fase aguda. Los pacientes suelen presentar una menor incidencia de náuseas y vómitos diferidos si el control en la fase aguda ha sido bueno.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

FARMACOLOGIA

- Aprepitant es un medicamento antiemético y antinaúsea que actúa de antagonista selectivo de elevada afinidad en los receptores de la sustancia humana P neuroquinina 1 (NK1). Aprepitant tiene un perfil de interacción complejo. Aprepitant es un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y un inductor de CYP3A4, CYP2C9 y potencialmente otras enzimas que participan en el metabolismo de los medicamentos(7,8,9).
- La biodisponibilidad oral de Aprepitant es del 60-65% (para el rango de dosis de 80 a 125mg). Su absorción no se afecta con las comidas. Se une a proteínas en un 95%. El volumen de distribución es de 70 litros. Su metabolismo es hepático, parece ser metabolizado vía CYP3A4 principalmente y CYP1A2. Cerca de un cuarto de una dosis oral de Aprepitant está presente en plasma como droga inalterada (hasta por 72 horas post-dosis). Su excreción es renal. Su vida media de eliminación es de 9 a 13 horas.
- Aprepitant es un medicamento no considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (revisada en marzo del 2005) (2). El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente no incluye dicho medicamento (3).
- Las indicaciones formalmente aprobadas por la EMEA y la FDA son la prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos que se asocian con la quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en el cisplatino y la prevención de náuseas y vómitos asociados con quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena. Aprepitant se administra como parte de un tratamiento de combinación. La FDA también aprobó la indicación de prevención de náuseas y vómitos postoperatorios (7,8,9).
- Según el British National Formulary (BNF-51), Aprepitant esta indicado para la prevención de las náuseas y vómitos asociadas a quimioterapia altamente y moderadamente emetogena, como parte de un esquema de tratamiento, junto con dexametasona y un antagonista 5HT3 (10).
- Las dosis indicadas son las siguientes: (10)

Para el régimen de quimioterapia (QT) altamente emetógena:

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant	125mg VO 1 hora antes QT	80mg VO (por la mañana)	80mg VO (por la mañana)	-----
Dexametasona	12mg VO 30min antes QT	8mg VO (por la mañana)	8mg VO (por la mañana)	8mg VO (por la mañana)
Ondansetron	32mg iv 30min antes QT	-----	-----	-----



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

Para el régimen de QT moderadamente emetógena

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Aprepitant	125mg VO 1 hora antes QT	80mg VO (por la mañana)	80mg VO (por la mañana)	-----
Dexametasona	12mg VO 30min antes QT	-----	-----	-----
Ondansetron	<u>1era dosis:</u> 8mg VO 30-60 min antes QT <u>2da dosis:</u> 8mg VO 8h después de la 1ra dosis	-----	-----	-----

- En el Perú, Aprepitant se comercializa bajo la forma farmacéutica de cápsulas de 80mg y 125mg de uso por vía oral y se encuentra disponible con 03 Registros Sanitarios vigentes a la fecha (4).

EFICACIA CLINICA COMPARATIVA

- Aprepitant se autorizó para el empleo en un régimen combinado con dexametasona y ondansetron en lugar de en monoterapia, el motivo fue que en ensayos clínicos fase II, en los que se comparaba con un antagonista 5-HT (11), aprepitant resultó ser más eficaz en la fase diferida, pero no en la aguda, sugiriendo que la utilidad de ambos fármacos en el control de la emesis inducida por quimioterapia podría ser complementaria (12,13).
- La indicación aprobada para Aprepitant como antiemético tardío por uso de citostáticos de alta emetogenicidad en el informe EPAR de la EMEA (2004) (9) se ha basado fundamentalmente en dos ensayos pivotaes fase III. Estos dos ensayos clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego, de grupos paralelos y con grupo control placebo, en los que se incluyeron un total de 1094 pacientes tratados con un régimen de QT basado en cisplatino (CDDP) $\geq 70\text{mg}/\text{m}^2$ (14,15) (Protocolos 052 y 054 respectivamente). A pesar de ello, un porcentaje de pacientes recibieron dosis de CDDP $< 70\text{mg}/\text{m}^2$ (20% en protocolo 052 y 14% en el 054), como consecuencia del empleo de distintas fórmulas para el cálculo de la superficie corporal en los diferentes centros o por la propia fluctuación del peso de los pacientes desde el momento de la inclusión hasta la administración de la QT. La mayoría de los pacientes incluidos en ambos estudios presentaban tumores respiratorios o urogenitales. El diseño los dos ensayos es idéntico. Se permitía la utilización concomitante de otros antineoplásicos altamente emetógenos solamente el día 1 (día de la administración del CDDP). Los únicos criterios de estratificación fueron el sexo y el uso simultáneo de otros agentes antineoplásicos altamente emetógenos. En ambos se compara aprepitant en combinación con ondansetron/dexametasona con un régimen estándar basado en placebo + ondansetron/dexametasona. Estudios farmacocinéticos previos demostraron que la administración conjunta de aprepitant y dexametasona incrementaba el AUC de la dexametasona 2 veces (16). Por ello, y para evitar confusiones a la hora de interpretar la eficacia de aprepitant, se realizó una reducción del 50% de la dosis de dexametasona en los



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

pacientes asignados al régimen con aprepitant, con el fin de que la exposición a dexametasona fuese similar a la que se obtiene cuando se administra sin aprepitant. Al margen de ello, la única diferencia entre el grupo experimental y el grupo control fue la adición de aprepitant.

- Para la prevención de la emesis retardada inducida por QT altamente emetógena (cisplatino) la combinación de metoclopramida/dexametasona o antagonista 5-HT3/dexametasona aparece en la mayoría de las recomendaciones (17,18) previas a la introducción de aprepitant, como pautas estándar en base, principalmente, a dos ensayos clínicos (14,15). Sin embargo, la aparición de varias referencias en las que la adición del antagonista 5-HT3 a la dexametasona no parece aportar nada frente a dexametasona sola y se sigue cuestionando el beneficio de los antagonistas 5-HT3 en la prevención de la emesis retardada provocada por cisplatino (19-21). Un reciente metanálisis (Cancer Care Notario)(11), que incluye a 8 ensayos clínicos randomizados (6 de ellos con cisplatino, 2 con QT moderadamente emetógena) de pacientes que reciben antagonistas 5-HT3 post-QT (con o sin dexametasona) vs placebo (con o sin dexametasona) demuestra que el beneficio de los anti-5HT3 es significativo ($p=0,016$) pero muy pequeño, con alrededor de un 5% más de respuestas completas.
- Los ensayos clínicos 052 y 054 (14,15) demuestran que la combinación de aprepitant/dexametasona es superior a dexametasona sola en la prevención de la emesis retardada cuando se utiliza para la profilaxis de la emesis aguda una combinación de aprepitant, antagonista 5-HT3 y dexametasona. El estudio de Apro (22), sin embargo, demuestra que la combinación aprepitant/dexametasona es superior a la combinación ondansetron/dexametasona en la prevención de emesis retardada inducida por cisplatino $\geq 70\text{mg/m}^2$. La duda que queda en este momento es si un régimen que incluya la combinación metoclopramida/dexametasona debería ser comparado con aprepitant/dexametasona en la prevención de emesis retardada. No se ha enfrentado en ningún ensayo clínico un esquema terapéutico conteniendo aprepitant con otro que emplee metoclopramida en la prevención de la emesis en la fase diferida (9).
- Lugar en la terapia: Aprepitant esta indicado en combinación con otros antieméticos para la prevención de náuseas y vómito asociados con el tratamiento del cáncer con quimioterapia altamente y moderadamente emetógena. La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomienda el uso de Aprepitant junto con un antagonista del receptor 5-HT3 mas dexametasona, como primera línea para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por agentes altamente emetógenos. Esta combinación también es recomendada para los pacientes que reciben antraciclina y ciclofosfamida(7).

SEGURIDAD

- El perfil de seguridad de Aprepitant se evaluó en aproximadamente 4.900 sujetos. Se comunicaron reacciones adversas clínicas definidas como acontecimientos que el investigador consideró relacionados con el fármaco en aproximadamente un 17% de los pacientes tratados con el régimen de Aprepitant en comparación con aproximadamente un 13% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena. La administración de Aprepitant se suspendió debido a reacciones adversas en un 0,6% de los pacientes tratados con el régimen de Aprepitant en comparación con un 0,4% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. En un estudio clínico de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

pacientes que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena, se comunicaron reacciones adversas clínicas en aproximadamente el 21% de los pacientes tratados con el régimen de Aprepitant en comparación con aproximadamente el 20% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. La administración de Aprepitant se suspendió debido a reacciones adversas en un 1,1% de los pacientes tratados con el régimen de Aprepitant en comparación con un 0,5% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar (9).

- Las reacciones adversas más comunes que se comunicaron con una mayor incidencia en pacientes tratados con el régimen de Aprepitant que con el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena fueron: hipo (4,6%), astenia/cansancio (2,9%), aumento de transaminasa alanina (2,8%), estreñimiento (2,2%), cefaleas (2,2%) y anorexia (2,0%). La reacción adversa más frecuente comunicada con una mayor incidencia en pacientes tratados con el régimen de Aprepitant que con el tratamiento estándar en pacientes que estaban recibiendo quimioterapia moderadamente emetógena fue fatiga (2,5 %) (9).
- Las reacciones adversas siguientes se observaron en pacientes tratados con el régimen de Aprepitant con una incidencia mayor que con el tratamiento estándar: (Muy frecuentes (>1/10) Frecuentes (>1/100, <1/10) Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100) Raras (>1/10.000, <1/1.000) Muy raras (<1/10.000), incluyendo notificaciones aisladas)
- *Infecciones e infestaciones:* Poco frecuentes: candidiasis, infección por estafilococos.
- *Trastornos de la sangre y del sistema linfático:* Poco frecuentes: anemia, neutropenia febril.
- *Trastornos del metabolismo y la nutrición:* Frecuentes: anorexia Poco frecuentes: aumento de peso, polidipsia.
- *Trastornos psiquiátricos:* Poco frecuentes: desorientación, euforia, ansiedad.
- *Trastornos del sistema nervioso:* Frecuentes: cefaleas, mareos Poco frecuentes: sueños anormales, trastorno cognitivo.
- *Trastornos oculares:* Poco frecuentes: conjuntivitis.
- *Trastornos del oído y del laberinto:* Poco frecuentes: acúfenos.
- *Trastornos cardíacos:* Poco frecuentes: bradicardia.
- *Trastornos vasculares:* Poco frecuentes: sofocos.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Frecuentes: hipo Poco frecuentes: faringitis, estornudos, tos, goteo postnatal, irritación de garganta.
- *Trastornos gastrointestinales:* Frecuentes: estreñimiento, diarrea, dispepsia, eructo Poco frecuentes: náuseas, vómitos, reflujo ácido, disgeusia, molestias epigástricas, estreñimiento crónico, enfermedad de reflujo gastroesofágico, úlcera duodenal perforante, dolor abdominal, boca seca, enterocolitis, flatulencia, estomatitis.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Poco frecuentes: exantema, acné, fotosensibilidad, hiperhidrosis, piel grasa, prurito, lesión en la piel.
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Poco frecuentes: calambres musculares, mialgia.
- *Trastornos renales y urinarios:* Poco frecuentes: poliuria, disuria, polaquiuria.
- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:* Frecuentes: astenia/cansancio Poco frecuentes: dolor abdominal, edema, rubor, molestias torácicas, letargo, sed.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

”Año de la Consolidación democrática”

- *Exploraciones complementarias:* Frecuentes: aumento de ALT, aumento de AST Poco frecuentes: aumento de fosfatasa alcalina, hiperglucemia, hematuria microscópica, hiponatremia, disminución del peso.
- Los perfiles de reacciones adversas en la extensión de Ciclos Múltiples que se prolongó durante 5 ciclos adicionales de quimioterapia fueron por lo general similares a los observados en el Ciclo 1.
- Se comunicó un caso de síndrome de Stevens-Johnson como acontecimiento adverso grave en un paciente que estaba recibiendo Aprepitant con quimioterapia antineoplásica.
- Se observaron otras reacciones adversas en pacientes tratados con Aprepitant (40 mg) para las náuseas y los vómitos posquirúrgicos, con una incidencia mayor que con ondansetrón: dolor abdominal alto, ruidos hidroaéreos abdominales anómalos, disartria, disnea, hipoestesia, insomnio, miosis, náuseas, trastornos sensitivos, molestias abdominales, agudeza visual disminuida, jadeos. Además, en los estudios clínicos de náuseas y vómitos posquirúrgicos (NVPQ), en pacientes que tomaban dosis altas de Aprepitant, se comunicaron dos reacciones adversas graves: un caso de estreñimiento y un caso de subileus. Se comunicó como acontecimiento adverso grave un caso de angioedema y urticaria en un paciente que estaba recibiendo Aprepitant, en un estudio clínico de náuseas y vómitos posquirúrgicos.
- No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosis con Aprepitant. Se comunicó somnolencia y cefaleas en un paciente que ingirió 1.440mg de Aprepitant. En caso de sobredosis, debe suspenderse la administración de Aprepitant y proporcionarse tratamiento de apoyo general y vigilancia. Debido a la actividad antiemética de Aprepitant, es posible que la emesis inducida farmacológicamente no resulte eficaz. Aprepitant no puede eliminarse mediante hemodiálisis.
- Según la FDA Aprepitant se encuentra dentro de la categoría B de riesgo durante el embarazo para todos los trimestres, se desconoce si atraviesa la barrera placentaria, y si se excreta por la leche materna.
- Las contraindicaciones son la hipersensibilidad a Aprepitant o a alguno de sus componentes y el uso concomitante con pimozida, terfenadina, astemizol, cisaprida; la inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por Aprepitant podría dar lugar a una elevación de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos, lo que podría provocar reacciones graves o potencialmente mortales.
- En pacientes menores de 18 años no se ha evaluado Aprepitant. No se necesita ajuste de dosis en pacientes geriátricos, pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, se desconoce la farmacocinética en insuficiencia hepática severa. Tampoco se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con insuficiencia renal crónica que reciben hemodiálisis.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Año de la Consolidación democrática"

COSTOS DE APREPITAN

Régimen de quimioterapia (QT) altamente emetógena con Aprepitant:

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Costo
Aprepitant	125mg VO 1 hora antes QT	80mg VO (por la mañana)	80mg VO (por la mañana)	-----	S/. 270
Dexametasona	12mg VO 30min antes QT	8mg VO (por la mañana)	8mg VO (por la mañana)	8mg VO (por la mañana)	S/. 3.6
Ondansetron	32mg iv 30min antes QT	-----	-----	-----	S/. 5.2
Costo por régimen					S/. 278.8

Régimen de quimioterapia (QT) altamente emetógena según Guías clínicas:

Ondansetron en la emesis tardía

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Costo
Dexametasona	20mg IV	16mg VO	16mg VO	16mg VO	S/. 5.0
Ondansetron	8mg iv	8mg VO 2.2	8mg VO	-----	S/. 10.2
Costo por régimen					S/. 15.2

Metoclopramida en la emesis tardía

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Costo
Dexametasona	20mg IV	16mg VO	16mg VO	16mg VO	S/. 5.0
Metoclopramida	-----	10mg c/6h VO	10mg c/6h VO	10mg c/6h VO	S/. 1.2
Costo por régimen					S/. 6.2

- Al comparar los costos entre los regímenes de tratamiento estándar para la emesis tardía basados en Ondansetron y Metoclopramida con el de Aprepitant, se encontró que estos dos presentan un costo mucho menor que el régimen con Aprepitant.
- El INEN reportó un precio de adquisición de las 3 cápsulas de Aprepitant en 270 nuevos soles.

III. CONCLUSIONES

- Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia son efectos secundarios significativos que sufren los pacientes con enfermedad oncológica, especialmente cuando son tratados con regímenes altamente emetogénicos. Un control inadecuado de la emesis puede provocar complicaciones como deshidratación, malnutrición, desequilibrio electrolítico y daños físicos en el esófago.
- La emesis inducida por quimioterapia se clasifica en tres tipos de acuerdo al momento en el que se produce: anticipatoria, aguda y tardía: emesis anticipatoria: ocurre antes de la administración del antineoplásico, normalmente en pacientes que ya han sufrido náuseas y vómitos en ciclos previos de quimioterapia; emesis aguda: se considera que es la que ocurre



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

”Año de la Consolidación democrática”

en las primeras 24 horas tras la administración de la quimioterapia, la serotonina está implicada en la génesis de este tipo de emésis, de manera que los fármacos antagonistas de los receptores de serotonina (antagonistas 5-HT) resultan eficaces en su manejo; emésis tardía: ocurre después de transcurridas 24 horas desde la administración de la quimioterapia; su origen no se conoce bien y no parece que la serotonina tenga un papel fundamental en su desarrollo. Las medidas farmacológicas son menos eficaces que en la fase aguda. Los pacientes suelen presentar una menor incidencia de náuseas y vómitos diferidos si el control en la fase aguda ha sido bueno.

- Aprepitant es un medicamento antiemético y antináusea que actúa de antagonista selectivo de elevada afinidad en los receptores de la sustancia humana P neuroquinina 1 (NK1). Aprepitant es un sustrato e inhibidor de CYP3A4 y un inductor de CYP3A4, CYP2C9 y potencialmente otras enzimas que participan en el metabolismo de los medicamentos.
- La biodisponibilidad oral de Aprepitant es del 60-65% (para el rango de dosis de 80 a 125mg). Su absorción no se afecta con las comidas. Se une a proteínas en un 95%. El volumen de distribución es de 70litros. Su metabolismo es hepático, parece ser metabolizado vía CYP3A4 principalmente y CYP1A2. Cerca de un cuarto de una dosis oral de Aprepitant está presente en plasma como droga inalterada (hasta por 72 horas postdosis). Su excreción es renal. Su vida media de eliminación es de 9 a 13 horas.
- Las indicaciones formalmente aprobadas por la FDA, EMEA y BNF-51 son la prevención de las náuseas y los vómitos agudos y diferidos que se asocian con la quimioterapia antineoplásica altamente emetógena basada en el cisplatino, y prevención de náuseas y vómitos asociados con quimioterapia antineoplásica moderadamente emetógena. Aprepitant se administra como parte de un tratamiento de combinación. La FDA también aprobó la indicación de prevención de náuseas y vómitos postoperatorios
- En el Perú, Aprepitant se comercializa bajo la forma farmacéutica de cápsulas de 80mg y 125mg de uso por vía oral y se encuentra disponible con 03 Registros Sanitarios vigentes a la fecha.
- Aprepitant es un medicamento no considerado en la 14º Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente no incluye dicho medicamento.
- Aprepitant, en combinación con ondansetrón y dexametasona, no ha demostrado una clara superioridad sobre la terapia antiemética estándar en la prevención de las náuseas y los vómitos asociados a la administración de quimioterapia con cisplatino altamente emetógena o moderadamente emetógena. Este motivo, unido a la gran capacidad de originar interacciones de relevancia clínica con otros fármacos y al elevado coste, hace que no se pueda recomendar su empleo rutinario en pacientes en tratamiento con quimioterapia alta o moderadamente emetógena.
- Aprepitant no se ha comparado con un régimen antiemético en el que se cubra con metoclopramida la fase diferida de la emésis, siendo este fármaco uno de los recomendados para la profilaxis de las náuseas y vómitos en dicho período temporal.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

- Aprepitant es bien tolerado ya que no presenta reacciones adversas graves ni demasiado frecuentes. Sin embargo su gran capacidad de interaccionar con numerosos fármacos de elevada toxicidad hace que su perfil de seguridad se vea supeditado a una cuidadosa selección de los pacientes, que evite su uso conjunto con fármacos susceptibles de originar interacciones farmacocinéticas.
- El esquema terapéutico de aprepitant es más costoso que los esquemas antieméticos empleados hasta el momento para la profilaxis de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia alta o moderadamente emetógena.
- Por lo antes expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Aprepitant 125mg y 80mg cápsulas por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas no se encuentra justificada para la indicación solicitada.

IV. REFENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Dando TM, Perry CM. Aprepitant- A review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004;64:777-94.
2. World Health Organization 2003. WHO Essential Drug List N° 14.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
4. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
5. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>
6. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R). <http://www.thomsonhc.com/> (accesado en Agosto 2006). Aprepitant.
7. MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Aprepitant <http://www.thomsonhc.com/> (accesado en Agosto 2006).
8. Drugdex Evaluations. Aprepitant. Micromedex. Accesado Agosto 2006.
9. Informe EPAR EMEA. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/emend/emend.htm>
10. Aprepitant. British National Formulary. BNF No. 51 (Marzo 2006). (Acceso en Setiembre del 2006).
11. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Use of 5-HT3 receptor antagonists in patients receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy. January 2003. En: www.cancercare.on.ca. http://www.cancercare.on.ca/df/pebc12_3f.pdf
12. Cocquyt V, Van Belle S, Reinhardt RR; Decramer LR, O'Brien M et al. Comparison of L-758,298, a prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist, L-754,030, with ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 2001; 37:835-42.
13. Campos D, Rodrigues Pereira J, Reinhardt RR, Carracedo C, Poli S et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexametasone or with dexametasone alone. *J Clin Oncol* 2001; 19:1759-67.
14. Hesketh PJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin. The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:4112-19.
15. Poli-Bigelli S et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97:3090-8.
16. McCrea JB et al. Effects of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74(1):17-24



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

"Año de la Consolidación democrática"

17. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998; 9:811-9.
18. Gralla RJ et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practical guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17:2971-94.
19. Goedhals L et al. Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a double-blind placebo-controlled, comparative study. *Ann Oncol* 1998; 6:661-66.
20. Latreille J et al. Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16:1174-78.
21. Tsukada H et al. Randomized comparison of ondansetron plus dexamethasone with dexamethasone alone for the control of delayed cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 2001; 37:2398-404.
22. Apro MS et al. Comparison of aprepitant combination regimen with 4-day ondansetron + 4-day dexamethasone for prevention of acute and delayed nausea/vomiting after cisplatin chemotherapy. *Proc Am Soc Oncol* 2005, abstract 8007. 41st Annual Meeting ASCO, Orlando.

Lima, 31 de Octubre de 2006

ICG/RRS/rrs