

FICHA TÉCNICA

109
6

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

- Cada cápsula de Aprepitant 80 mg contiene:
Aprepitant..... 80.00 mg
- Cada cápsula de Aprepitant 125 mg contiene:
Aprepitant..... 125.00 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. Indicaciones Terapéuticas

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

Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula se administra como parte de un tratamiento de combinación (ver *Dosis y Vía de Administración*).

4.2. Dosis y Vía de Administración

Dosis

Adultos

Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula se administra durante 3 días como parte de un régimen que incluye un corticoesteroide y un antagonista 5-HT₃. La dosis recomendada es de Aprepitant 125 mg Cápsula por vía oral una vez al día una hora antes de empezar la quimioterapia el día 1 y Aprepitant 80 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula	Aprepitant 125 mg Cápsula vía oral	Aprepitant 80 mg Cápsula vía oral	Aprepitant 80 mg Cápsula vía oral	ninguno
Dexametasona	12 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral	8 mg vía oral
Antagonistas 5-HT ₃	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT ₃ . Ver la información de producto del antagonista 5-HT ₃ escogido para obtener información sobre la dosis adecuada	ninguno	ninguno	ninguno

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 80 mg y 125 mg Cápsula	Aprepitant 125 mg Cápsula vía oral	Aprepitant 80 mg Cápsula vía oral	Aprepitant 80 mg Cápsula vía oral
Dexametasona	12 mg vía oral	ninguno	ninguno
Antagonistas 5-HT ₃	Dosis habituales de los antagonistas 5-HT ₃ . Ver la información de producto del antagonista 5-HT ₃ escogido para obtener información sobre la dosis adecuada	ninguno	ninguno

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 80 mg y 125 mg Cápsula se administra durante 3 días como parte de un régimen que incluye un antagonista 5-HT₃. La dosis recomendada de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula es de Aprepitant 125 mg Cápsula por vía oral el día 1 y Aprepitant 80 mg Cápsula por vía oral los días 2 y 3. Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula se debe administrar por la mañana. Consultar la Ficha Técnica del antagonista 5-HT₃ seleccionado para obtener información sobre la dosis adecuada. Si junto con Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula se administra un corticosteroide, como dexametasona, la dosis del corticosteroide debe ser un 50% de la dosis habitual (ver *Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción y Propiedades Farmacodinámicas*).

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

General

Los datos de eficacia en combinación con otros corticoesteroides y antagonistas 5-HT₃ son limitados. Para información adicional sobre la coadministración con corticoesteroides, ver *Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción*. Consultar la Ficha Técnica de los medicamentos antagonistas 5-HT₃ coadministrados.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

Sexo

No es necesario ajustar la dosis según el sexo (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

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 *Propiedades Farmacocinéticas*).

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 80 mg y 125 mg Cápsula se debe usar con precaución en estos pacientes (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo y Propiedades Farmacocinéticas*).

Vía de administración

Oral

Forma de administración

Las cápsulas duras se deben tragar enteras.

Aprepitant puede tomarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la *Lista de excipiente*.

Coadministración con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida (ver *Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción*).

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 80 mg y 125 mg Cápsula se debe usar con precaución en estos pacientes (ver *Propiedades Farmacocinéticas*).

Interacciones con el CYP3A4

Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 *Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción*). 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 80 mg y 125 mg Cápsula y durante 14 días después de cada ciclo de 3 días de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula (ver *Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción*).

Administración conjunta con anticonceptivos hormonales

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula y durante 28 días después de la administración. Durante el tratamiento con Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula y en los 2 meses siguientes a la última dosis de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo (ver *Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción*).

Excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

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

4.5. Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción

Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula es un sustrato, un inhibidor moderado, y un inductor de CYP3A4. Es también un inductor de CYP2C9. Durante el tratamiento con Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula, 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-glicoproteína, como sugiere la falta de interacción de Aprepitant con digoxina.

Efecto del Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula sobre la farmacocinética de otros principios activos

Inhibición de CYP3A4

Como inhibidor moderado de CYP3A4, Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula; se estima que el efecto de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula sobre las concentraciones plasmáticas de los sustratos de CYP3A4 que se administran por vía intravenosa sea menor. Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula no se debe usar simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida (ver *Contraindicaciones*). 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 80 mg y 125 mg Cápsula 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, alfantanilo, diergotamina, ergotamina, fentanilo y quinidina (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*).

Corticoesteroides

Dexametasona: La dosis habitual de dexametasona oral se debe reducir aproximadamente en un 50 % cuando se administra conjuntamente con un tratamiento con Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula. La dosis de dexametasona utilizada en los ensayos clínicos de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, se eligió en función de las interacciones del principio activo (ver *Dosis y Vía de Administración*). Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula, administrado en un régimen de Aprepitant 125 mg Cápsula conjuntamente con 20 mg de dexametasona oral el día 1, y Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula, administrado en un régimen de Aprepitant 80 mg Cápsula por 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 Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula.

Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula, administrado en un régimen de Aprepitant 125 mg Cápsula el día 1 y Aprepitant 80 mg Cápsula/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 80 mg y 125 mg Cápsula, debido al efecto inductor de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula sobre CYP3A4. Puede ser que este efecto sea más pronunciado para metilprednisolona administrada oralmente.

Antineoplásicos

En ensayos farmacocinéticos, Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula, administrado en un régimen de Aprepitant 125 mg Cápsula el día 1 y Aprepitant 80 mg Cápsula/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 sobre la farmacocinética de sustratos de CYP3A4 administrados por vía oral es mayor que el efecto de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*). 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 80 mg y 125 mg Cápsula.

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 80 mg y 125 mg Cápsula.

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

En otro ensayo con administración intravenosa de midazolam, Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula se administró como Aprepitant 125 mg Cápsula el día 1 y Aprepitant 80 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula y en los días 4, 8 y 15. Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 Aprepitant 125 mg Cápsula en el día 1 y Aprepitant 80 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula. Una hora después de la administración oral de una dosis única de Aprepitant 125 mg Cápsula, 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 80 mg y 125 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula. 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 80 mg y 125 mg Cápsula. 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 80 mg y 125 mg Cápsula. La inducción suave de la glucuronidación también se observa con Aprepitant 80 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula y durante 2 semanas después de cada ciclo de 3 días de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula en el caso de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*). Al administrarse una dosis única de Aprepitant 125 mg Cápsula el día 1 y Aprepitant 80 mg Cápsula /día los días 2 y 3 a sujetos sanos estabilizados en un tratamiento crónico con warfarina, no se observó ningún efecto de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula.

Tolbutamida

Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula, administrado como Aprepitant 125 mg Cápsula el día 1 y Aprepitant 80 mg Cápsula 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 y durante 28 días después de la administración. Durante el tratamiento con Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula y en los 2 meses siguientes a la última dosis de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo.

En un ensayo clínico, dosis únicas de un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol y noretindrona se administraron en los días 1 hasta el 21 con Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula, administrado con una pauta posológica de Aprepitant 125 mg Cápsula en el día 8 y Aprepitant 80 mg Cápsula/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-HT₃

En ensayos clínicos de interacción, Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula

La administración concomitante de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo*).

La administración concomitante de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula lo que podría provocar una disminución de la eficacia. No se recomienda la administración concomitante de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula con plantas medicinales que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Ketoconazol

Al administrarse una dosis única de Aprepitant 125 mg Cápsula el día 5 de un régimen de 10 días de 400 mg/día de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, el AUC de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula aumentó aproximadamente 5 veces y la semivida terminal media de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 y durante 28 días después de su administración. Durante el tratamiento con Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula y en los 2 meses siguientes a la última dosis, se deben usar métodos anticonceptivos alternativos no hormonales de refuerzo (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo e Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción*).

Embarazo

No hay datos clínicos disponibles sobre la exposición a Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 y 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 *Datos Preclínicos sobre Seguridad*). Se desconocen los posibles efectos sobre la reproducción de alteraciones en la regulación de la neurocinina. Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula no se debe utilizar durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula 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 80 mg y 125 mg Cápsula

Fertilidad

El potencial efecto de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula sobre la fertilidad no se ha caracterizado completamente, ya que en los estudios en animales no se pudieron alcanzar niveles de exposición por encima de la exposición terapéutica en humanos. Estos estudios de fertilidad no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos del estado

de apareamiento, fertilidad, desarrollo embrionario/fetal, o recuento de espermatozoides y movilidad (ver *Datos Preclínicos sobre Seguridad*). 11

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

La influencia de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula sobre la capacidad para conducir, ir en bicicleta y utilizar máquinas es pequeña. Se pueden producir mareos y fatiga después de la administración. (ver *Reacciones Adversas*).

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 ($\geq 1/10$);

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y

muy raras ($< 1/10.000$),

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 cardiacos	palpitaciones	poco frecuentes
	bradicardia, trastorno cardiovascular	raras
Trastornos vasculares	acaloramiento/rubefacción	poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	hipo	frecuentes
	dolor orofaríngeo, estornudos, tos, goteo posnasal, 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/necrólisis 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 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.

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversa

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

4.9. Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe suspender la administración de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula y proporcionar tratamiento de apoyo general y vigilancia. Debido a la actividad antiemética de Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula, es posible que la emesis inducida por un medicamento no resulte eficaz.

Aprepitant no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antieméticos y antinauseosos, código ATC: A04AD12

Aprepitant es un antagonista selectivo de alta afinidad por los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (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 ≥ 70 mg/m², aprepitant en combinación con un régimen de ondansetrón/dexametasona (ver *Dosis y Vía de Administración*) 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-HT₃ 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

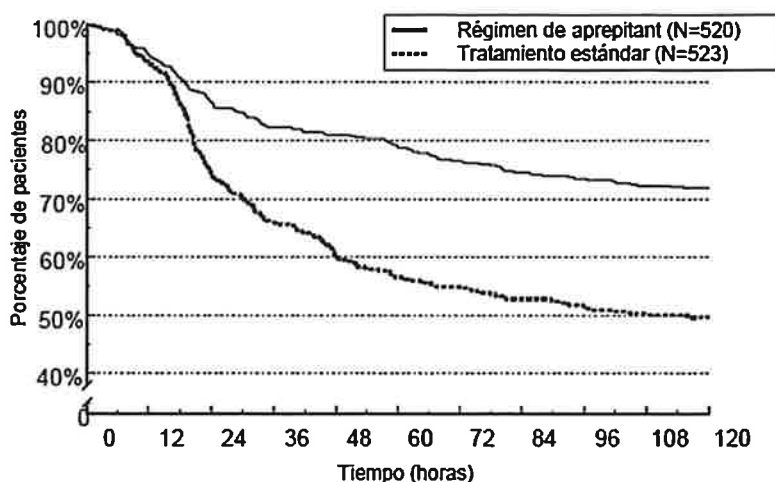
Porcentaje de pacientes adultos que estaban recibiendo quimioterapia altamente emetógena que respondieron por grupo de tratamiento y fase - Ciclo 1

	Régimen con Aprepitant (N= 521) †	Tratamiento estándar (N= 524) †	Diferencias *	
MEDIDAS COMPUESTAS	%	%	%	(IC del 95%)
Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)				
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)
MEDIDAS INDIVIDUALES				
Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate)				
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)
Sin náuseas significativas (EAV máxima < 25 mm en una escala de 0-100 mm)				
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/m²; o ciclofosfamida 500- 1.500 mg/m² y doxorubicina (≤ 60 mg/m²) o epirubicina (≤ 100 mg/m²), se comparó aprepitant en combinación con un régimen de ondansetrón/dexametasona (ver *Dosis y Vía de Administración*) 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

	Régimen con Aprepitant (N= 433) †	Tratamiento estándar (N= 424)	Diferencias *	
MEDIDAS	%	%	%	(IC del 95%)
COMPUESTAS				
Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)				
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)
MEDIDAS INDIVIDUALES				
Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate)				
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)
Sin náuseas significativas (EAV máxima < 25 mm en una escala de 0-100 mm)				

Global (0-120 horas)	60.9	55.7	5.3	(-1.3, 11.9)
0-24 horas	79.5	78.3	1.3	(-4.2, 6.8)
25-120 horas	65.3	61.5	3.9	(-2.6, 10.3)

*Los intervalos de confianza se calcularon sin ajuste por categoría de edad (< 55 años, ≥ 55 años) ni por grupo del investigador, los cuales fueron incluidos en el análisis primario de cociente de posibilidades y modelos logísticos. † Sólo un paciente en el régimen de aprepitant tuvo datos en la fase aguda y se excluyó de los análisis de fase retardada y general.

En el mismo ensayo clínico, 744 pacientes 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/m²); o citarabina vía intravenosa (> 1 g/m²). 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 *Dosis y Vía de Administración*) 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

	Régimen con Aprepitant (N= 425)	Tratamiento estándar (N= 406)	Diferencias *	
	%	%	%	(IC del 95%)
Respuesta completa (sin emesis y sin tratamiento de rescate)				
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)
Sin emesis (sin episodios eméticos independientemente del uso de tratamiento de rescate)				
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)
Sin náuseas significativas (EAV máxima < 25 mm en una escala de 0-100 mm)				
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.

La actividad antiemética de aprepitant se evaluó durante un periodo de 5 días (120 horas) después del inicio de la quimioterapia el día 1. El criterio de valoración principal fue la respuesta completa en la fase retardada (de 25 a 120 horas después del comienzo de la quimioterapia) en el Ciclo 1. En la tabla 4 se muestra un resumen de los resultados más importantes del ensayo.

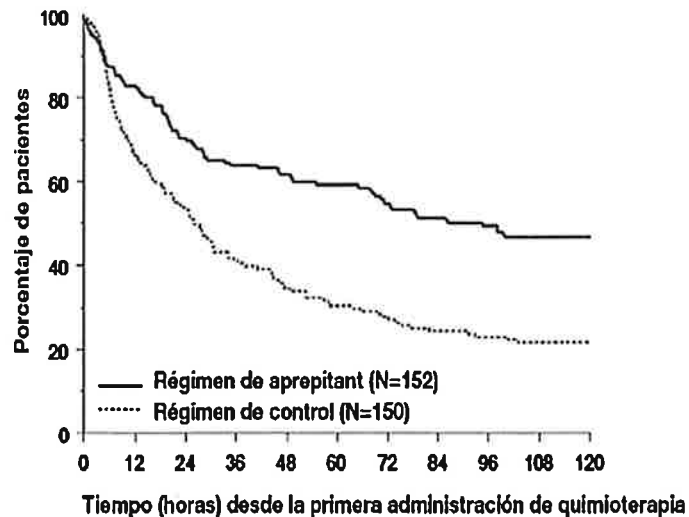
Tabla 4

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 (%)
CRITERIO DE VALORACIÓN PRINCIPAL		
Respuesta completa* – Fase retardada	77/152 (50,7) †	39/150 (26.0)
OTROS CRITERIOS DE VALORACIÓN PRE-ESPECIFICADOS		
Respuesta completa* – Fase aguda	101/152 (66,4) ‡	78/150 (52.0)
Respuesta completa* – Fase global	61/152 (40,1) †	30/150 (20.0)
Sin vómitos§ – Fase global	71/152 (46,7) †	32/150 (21.3)
* Respuesta completa = Sin vómitos, náuseas o arcadas improductivas y sin uso de medicación de rescate. † p < 0,01 en comparación con el régimen de control ‡ p < 0,05 en comparación con el régimen de control § Sin vómitos = Sin vómitos, náuseas o arcadas 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.		

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 Aprepitant 125 mg Cápsula el día 1 y Aprepitant 80 mg Cápsula 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_{de}) 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 fosaprepitant- $[C^{14}]$, 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 morfina 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 fosaprepitant- $[C^{14}]$, 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 (≥ 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 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 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-∞} 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-∞} 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 o 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.

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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ el día 1 y concentraciones (C_{min}) al final de los días 2 y 3 superiores a 0,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en la mayoría de los pacientes. La concentración plasmática máxima media (C_{max}) fue aproximadamente 1,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ el día 1, con concentraciones (C_{min}) al final de los días 2 y 3 por encima de 0,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en la mayoría de los pacientes. La concentración plasmática máxima media (C_{max}) fue aproximadamente 1,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 NK₁, 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 NK₁ 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 3 días de aprepitant proporcionarán una ocupación superior al 95% de los receptores NK₁ 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 Aprepitant 80 mg y 125 mg Cápsula. En especial, aunque no se observaron reacciones adversas 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, aprepitant ocasionó 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 aprepitant. 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 Excipiente

Hipromelosa
Lauril sulfato de sodio
Sacarosa
Celulosa microcristalina
Talco
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No aplica

6.3 Tiempo de vida útil

3 años
No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6.4. Precauciones Especiales de Conservación y Otras consideraciones

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.

*No utilizar el producto, si observa signos visibles de deterioro.
Manténgase fuera del alcance de los niños.*

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Caja de cartón dúplex conteniendo 02 cápsulas de 80 mg y 01 cápsula de 125 mg en envase blister de PVC/ aluminio/OPA plateado con lámina de sellado de Aluminio plateado.

6.6. Precauciones Especiales de Eliminación y otras Manipulaciones

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este; caso contrario, consulte a su médico o farmacéutico.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: Qilu Pharmaceutical Co., Ltd. – China.
Para: Droguería LABORATORIOS AMERICANOS S.A.

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600 Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

Marzo, 2026