

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 15, Supl 2, JULIO 2016

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

**Guía para el manejo de antieméticos en oncología,
hematología y radioterapia**



SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER
www.elsevier.es

ANUNCIO LABORATORIO



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mes directiva 2016-2017

Dr. Samuel RIVERA Rivera
Presidente
Dr. Gregorio Quintero Beuló
Vicepresidente
Dr. Miguel Quintana Quintana
Secretario
Dra. Erika Betzabe Ruiz García
Tesorero
Dr. Odilón Félix Quijano Castro
Primer Vocal
Dr. Miguel Arnoldo Farías Alarcón
Segundo Vocal
Dra. Farina Esther Arreguín González
Tercer Vocal
Dr. Froylán López López
Cuarto Vocal
Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores
Quinto Vocal
Dr. Germán Calderillo Ruiz
Coordinador de Capítulos
Consejeros
Dra. Laura Torrecillas Torres
Dr. Jorge Martínez Cedillo
Coordinador editorial
Lic. Ranferi Castellanos Dirico

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
Peten número 501, Col. Vertiz Narvarte,
México, D.F., C.P. 03600
Tel. 5574-1454/6730-2603/5574-0706
gamosmeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

Editado por:

Masson Doyma México, S.A.
Insurgentes Sur, 1388, piso 8,
Col. Actipan, C.P. 03230,
Delegación Benito Juárez, México,
D.F. Tel. +52 55 5524 4920

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología.
Publicado por Masson Doyma México S.A.

Impreso en México.

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ABELARDO MENESES GARCÍA

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. FRANCISCO MARIO RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

Comité editorial

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Biología Molecular

DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA

Cabeza y Cuello

DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN

PENICHE

Casos de Arbitraje Médico

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

DRA. SANDRA PÁEZ AGUIRRE

Oncología Pediátrica

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO AGUILAR

Psico-Oncología

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ

Tórax y mediastino

DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS

Tumores mamarios

DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ

Tumores urológicos

DR. EDUARDO ALEJANDRO PADILLA

ROSCIANO

Colon, recto, ano, hígado, vías biliares y páncreas. Tubo digestivo

DRA. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO

QUEJEIRO

Radioterapia

DRA. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos

DRA. ERIKA RUIZ GARCÍA

Oncología Traslacional

La Gaceta Mexicana de Oncología es una publicación bimestral editada por Elsevier Masson Doyma, Insurgentes Sur, 1388, piso 8, Colonia Actipan, Delegación Benito Juárez, CP 03230, tel. 5224 4920, www.elsevier.es/gamo. Editor responsable: Francisco Javier Ochoa Carrillo. Reserva de Título No. 04-2003-090317145700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP), Certificado de Licitud de Título No. 13235. Certificado de Licitud de Contenido No. 10808, ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorizada por SEPOMEX como publicación periódica bimestral, Registro IM09-0547. Impresa por Editorial de Impresos y Revistas S. A. de C. V. Emilio Carranza, 100, Colonia Zacahualco, Delegación Benito Juárez, CP 03550, México D.F., con un tiraje de 1,000 ejemplares.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias.

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. A parte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

Suscripción anual en México: \$1,350.00. Para otros países: US \$105.00. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con la suscripción deben dirigirse a: Sociedad Mexicana de Oncología, Tuxpan, 59-PH, Colonia Roma Sur, CP 06760, México, D.F. Tels. +52 55 5574 1454 y +52 55 5574 0706, fax: +52 55 5584 1273.

Listada o indexada en: ARTEMISA (Artículos Editados en México sobre información en Salud), IMBIOMED (Índice Mexicano de Revistas Biomédicas), LILACS (Base de datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud, Periódica-UNAM y Scopus).

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

EDITORIAL

1

Dimensioning Emesis in Oncology
*Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo,
et al.*

Guide to Antiemetics Management in
Oncology, Hematology, and Radiotherapy 3
*Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez,
et al.*

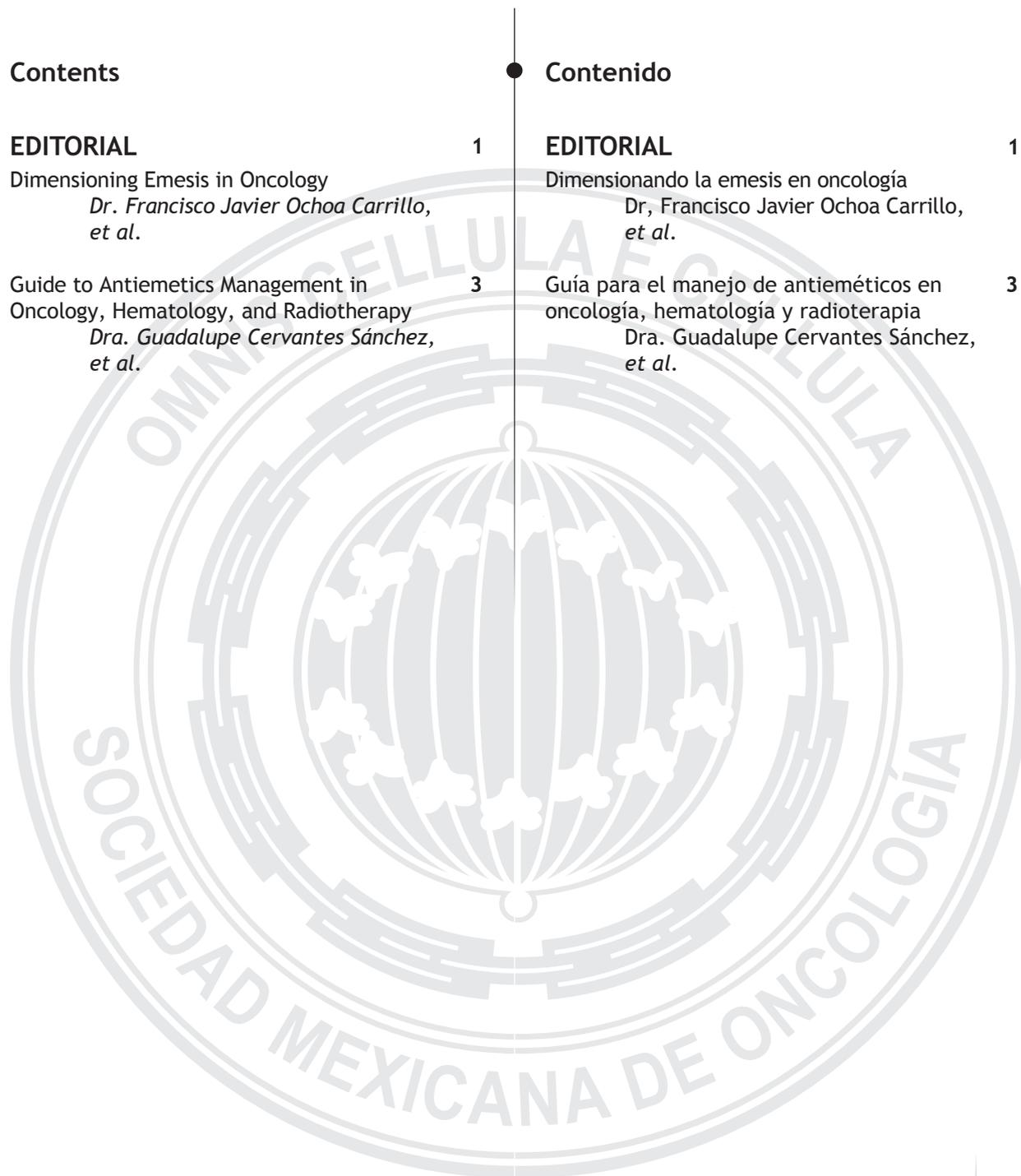
Contenido

EDITORIAL

1

Dimensionando la emesis en oncología
*Dr, Francisco Javier Ochoa Carrillo,
et al.*

Guía para el manejo de antieméticos en
oncología, hematología y radioterapia 3
*Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez,
et al.*





SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



Dimensionando la emesis en oncología *Dimensioning Emesis in Oncology*

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia representan un problema que causa debilitamiento y estrés permanente en los pacientes con cáncer, además de tener consecuencias muy negativas, tanto en la salud como en el cumplimiento terapéutico y en la calidad de vida.

Este problema es inherente a la naturaleza del tratamiento. Aquello que permite retrasar el crecimiento de las células tumorales por medio de un mecanismo de toxicidad, causa efectos tóxicos en el paciente, al hallarse éste conformado por los mismos principios biológicos que rigen a la célula neoplásica.

La emesis debido al tratamiento antineoplásico hoy se combate con recursos que no estuvieron disponibles para los pacientes de hace pocos decenios; sin embargo, todavía es causa de estrés superlativo, debido a lo desagradable y exhaustivo que puede ser. La calidad de vida puede verse gravemente deteriorada por el efecto emetogénico de la quimioterapia y radioterapia. Un estudio reciente señala que un 54% de los pacientes en tratamiento antineoplásico informaron náuseas y, de ellos, el 14% presentaron vómitos, con un impacto negativo en la calidad de vida asociado con actitudes maladaptativas como preocupación ansiosa, sensación de indefensión o desesperación.¹

Se han utilizado técnicas estadísticas, como la regresión jerárquica, para conocer la relación entre las expectativas del paciente y las náuseas inducidas por quimioterapia. En un estudio integrado por 671 pacientes de quimioterapia de primera vez, éstos respondieron preguntas relacionadas con sus expectativas negativas sobre experimentar náuseas, registrando sus impresiones en un diario donde evaluaban tanto la frecuencia como la intensidad de las náuseas en los 4 días posteriores al tratamiento. Se observó que las expectativas negativas contribuyeron a la aparición de náuseas posterior a la quimioterapia, así como que los pacientes con un nivel alto de expectativa se encontraron en un riesgo particular de efectivamente presentar náuseas.²

Lo anterior es un factor que influye en la búsqueda de recursos que reduzcan los efectos emetogénicos causados por

la quimioterapia y radioterapia, actividad que actualmente abarca campos novedosos para la ciencia. Es el caso del uso de herbolaria china, respecto de la cual ya se plantea la necesidad de ser conocida por parte de médicos y proveedores del área de salud. En la actualidad se encuentran en estudio hierbas como astrágalo, turmérico, ginseng, compuestos herbarios conocidos como TJ-41, PHY906, e inyecciones de huachansu y kanglaite. Se realizan estudios preclínicos y clínicos que sugieren, por el uso de dichas hierbas, un mejoramiento del sistema inmunitario, así como reducción de la fatiga y el dolor, además de resolver las afecciones del aparato digestivo, incluyendo diarrea, náuseas y vómitos, protegiendo la función hepática y reduciendo los síntomas de caquexia.³

La acupuntura en las náuseas y vómitos incontrolables por la quimioterapia se recomienda en guías actuales como terapia complementaria. Aunque se analiza un posible efecto placebo y se señala ausencia de grupos control en los estudios existentes, por los resultados de una investigación con electroacupuntura en casos de vómito agudo y tardío, parece ser de utilidad.⁴ Por su parte, la farmacopuntura, o inyección de los puntos de acupuntura con fármacos o medicina herbolaria, sugiere un alivio de síntomas, pero se requiere mayor investigación que además sea más rigurosa.⁵

En el terreno farmacológico, se ha investigado la eficacia de medicamentos individuales con base en el llenado de un cuestionario, cada 30 minutos, durante 4 horas después de haber tomado el antiemético, con apoyo del registro de niveles de náusea clasificados de 0 a 10, presencia de vómito y efectos secundarios. Se observó que, de los 98 pacientes analizados, 27 (28%) reportaron náuseas o vómitos, requiriendo medicación. El 8% que usó proclorperazina experimentó náuseas moderadas y su disminución al cabo de 4 horas, con efectos secundarios mínimos; los 13 pacientes (12%) que usaron un antagonista del receptor de 5-hidroxitriptófano (5-HT) informaron una reducción de las náuseas moderadas del 75% después de 4 horas y no percibieron toxicidades. Se concluyó que proclorperazina y el antagonista del receptor de 5-HT parecen ser eficaces como antieméticos.⁶

Con respecto a herramientas específicas, se ha utilizado palonosetrón, un antagonista del receptor de 5-hidroxitriptamina. Una búsqueda en la literatura médica mostró que palonosetrón solo mejora la respuesta completa y ofrece control total, sin náuseas ni vómitos y sin necesidad de usar medicamentos de rescate, en pacientes con quimioterapia baja, moderada o altamente emetogénica. No obstante, los índices de control mejoraron al añadirse dexametasona, y la adición del antagonista del receptor de neurocinina 1 proporciona eficacia notablemente mayor. Por su parte, aprepitant es un antiemético de resultados positivos en combinación con palonosetrón que ha mostrado excelentes resultados. Recientemente, la nueva combinación de netupitant y palonosetrón ha demostrado una significativa eficacia en la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia.⁷

Las investigaciones en el importante campo de la antiemetogenicidad se encuentran en auge. Falta añadir a la ecuación la asequibilidad en materia de costos, así como el acceso a los fondos desde los sistemas públicos de salud. Los años siguientes, estamos seguros, nos traerán herramientas más consistentes.

Referencias

1. Grassi L, Berardi MA, Ruffilli F, et al. Role of psychosocial variables on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life among cancer patients: A European study. *Psychother Psychosom* 2015;84:339-347. DOI: 10.1159/000431256
2. Colagiuri B, Roscoe JA, Morrow GR, Atkins JN, et al. How do patient expectancies, quality of life, post-chemotherapy nausea interrelate? *Cancer* 2008;113(3):654-661. doi:10.1002/cncr.23594
3. Fanghua Q, Anyuan L, Yoshinori I, et al. Chinese herbal medicines as adjuvant treatment during chemoradiotherapy for cancer. *BioScience Trends* 2010;4(6):297-307.
4. Ling M. Acupuncture as a complementary therapy in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2009;22(2):138-141.
5. Cheon S, Zhang X, Lee IS, et al. Pharmacopuncture for cancer care: A systematic review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014;804746. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/804746>
6. Jones JM, Qin R, Bardia A, et al. Antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting occurring despite prophylactic antiemetic therapy. *J Palliat Med* 2011;14(7). DOI: 10.1089/jpm.2011.0058
7. Zhou M, Popovic M, Pasetka M, et al. Update on the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting - Focus on palonosetron. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:713-729.

Francisco Javier Ochoa Carrillo
Cirujano oncólogo.

Instituto Nacional de Cancerología de México
Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, Del. Tlalpan,
Ciudad de México, México. CP. 14080
Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

María Guadalupe Cervantes Sánchez
Oncólogo médico.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez,
Ciudad de México, México. CP. 03100
Correo electrónico: gpecervantess@hotmail.com



SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es



Guía para el manejo de antieméticos en oncología, hematología y radioterapia

Guide to Antiemetics Management in Oncology, Hematology, and Radiotherapy

Guadalupe Cervantes Sánchez^{*a}, Francisco Javier Ochoa Carrillo^b, Alicia Acosta Espinoza^c, Martha Alvarado Ibarra^d, Farina Esther Arreguín González^e, María Isabel Enríquez Aceves^f, Armando Fernández Orozco^g, Alejandro Juárez Ramiro^h, Enrique López Aguilarⁱ, Gilberto Morgan Villela^j, Juan Alejandro Silva^k, Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo^l, Eduardo Téllez Bernal^m, Ricardo Villalobos Valenciaⁿ

^aJefe de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

^bCirujano Oncólogo, Instituto Nacional de Oncología, Ciudad de México

^cOncólogo médico, ISSSTE/ISSSTECALI, Mexicali, Baja California

^dJefa de Servicio de Hematología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

^eJefa de Servicio de Oncología Pediátrica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

^fJefatura de Oncología Médica, Hospital Regional ISSSTE, León, Guanajuato

^gJefe del Servicio de Radioterapia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

^hAdscrito al Servicio de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

ⁱDirector Médico, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México

^jJefe de Oncología, Hospital San Jacinto, Guadalajara, Jalisco

^kJefe de Servicio de Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México

^lHospital Español de México, Ciudad de México

^mAdscrito al Servicio Oncología, ISSSTEP, Puebla, Puebla

ⁿJefe de Oncología Médica, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México

*Autor para correspondencia: Jefe de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia;
radioterapia; efectos
adversos; emesis;
vómitos; náuseas;
antineoplásicos;
antieméticos.

KEYWORDS

Chemotherapy;
radiotherapy; adverse
effects; emesis;
vomiting; nausea;
cancer treatment;
antiemetics.

Resumen Algunos de los efectos más graves asociados con la quimioterapia y radioterapia son las náuseas y vómitos, que pueden derivar en efectos secundarios como deshidratación, insuficiencia renal aguda, desequilibrio hidroelectrolítico y roturas esofágicas, los cuales son causa de estancias hospitalarias prolongadas y complicaciones irreversibles.

Las presentes guías fueron realizadas por un grupo representativo de especialistas mexicanos, expertos en el tratamiento de pacientes con emesis, el cual discutió las evidencias más recientes sobre el uso de terapia antiemética y el diagnóstico y prevención de la emesis en el paciente con cáncer por quimioterapia y radioterapia.

Se analizan aspectos fisiológicos de la emesis por terapia antioncológica y los factores que contribuyen en la incidencia y gravedad de dicha reacción al tratamiento. Se hacen recomendaciones sobre el uso de fármacos antieméticos y las actuales tendencias de control de la emesis causada por los medicamentos altamente emetogénicos, moderadamente emetogénicos, de bajo potencial y mínimamente emetogénicos.

Las recomendaciones sobre el tratamiento se tasaron con base en el sistema GRADE (de *Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*), que clasifica evidencia y establece la fuerza de las recomendaciones para la terapia.

Se emiten recomendaciones para determinar cuáles son las situaciones en las que es imperativo iniciar con manejo profiláctico para náuseas y vómitos inducidos por radioterapia.

Mexican Consensus Cancer Pain Management

Abstract Some of the most severe effects associated with chemotherapy and radiotherapy are nausea and vomiting, which may lead to secondary effects such as dehydration, acute renal failure, hydroelectrolytic unbalances, and esophageal ruptures. These effects can cause prolonged hospitalizations and irreversible complications.

The following guides were written by a representative group of Mexican specialists, experts in the treatment of emesis. The group discussed the most recent evidence concerning antiemetic therapy and the diagnosis and prevention of vomiting in cancer patients under chemotherapy and radiotherapy. Physiological aspects of emesis due to cancer therapy are analyzed, as well as the factors contributing to the incidence and severity of this reaction to treatment. In addition, the group presents recommendations regarding the use of antiemetic medications and the current trends to control vomiting caused by drugs with high, moderate, low, and minimal emetogenesis potential.

Treatment recommendations were rated using the GRADE system, which classifies evidence and measures the strength of the recommendations.

Other recommendations are presented to determine in which situations it is critical to start prophylactic treatment for radiotherapy-induced nausea and vomiting.

Introducción

Las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ) son un problema clínico con el que los oncólogos, hematólogos y radiooncólogos se enfrentan de manera cotidiana. Una de las dificultades más grandes es evaluar a los pacientes en este escenario, ya que son numerosas las causas para la presentación de náuseas y vómitos.

Pocos efectos secundarios de la quimioterapia son tan temidos por el paciente como las náuseas y vómitos. Aunque también pueden presentarse después de una cirugía debido al efecto de los opiáceos y por la radioterapia, es la quimioterapia el factor que los pacientes encuentran más peligroso al momento de elegir el tratamiento.

Los vómitos resultan de la estimulación de un arco reflejo que se origina en el cerebro. Es activado por impulsos aferentes hacia el centro del vómito, localizado en la médula desde el centro quimiorreceptor, la faringe y el tubo digestivo (por fibras aferentes vagales) y la corteza cerebral. Ocurre cuando se envían señales eferentes desde el centro del vómito hacia el centro de salivación, los músculos abdominales, el centro respiratorio y los nervios craneales.^{1,2}

El tipo de agente antineoplásico es el factor más importante para la inducción de náuseas y vómitos, aunque existen otros factores que pueden contribuir a la incidencia y gravedad de las NVIQ, a saber:

1. Antibióticos profilácticos
2. Dosis de los fármacos
3. Administración de opiáceos
4. Horario y vía de administración
5. El campo de radiación
6. Factores individuales del paciente
 - a. Edad (menor de 50 años)
 - b. Sexo (femenino)
 - c. Antecedente de consumo de alcohol
 - d. Emesis durante el embarazo
 - e. Antecedentes de NVIQ
 - f. Mareos durante algún movimiento
 - g. Sitio del tumor
 - h. Ansiedad o labilidad emocional
 - i. Reacciones adversas por interacción
 - j. Obstrucción intestinal
 - k. Hipercalcemia
 - l. Metástasis a sistema nervioso central

Cada uno de ellos varía en cada paciente y es producto de diversas condiciones clínicas.

En los últimos años, la frecuencia de aparición de esta entidad ha ido disminuyendo gracias a nuevos fármacos y a la combinación de éstos para mejorar la calidad de vida del paciente oncológico. El objetivo del tratamiento con antieméticos es la prevención de las NVIQ, lo cual es altamente probable, incluso en los pacientes con esquemas muy emetogénicos.

Para lograr un manejo de las NVIQ más eficaz fue necesario desarrollar clasificaciones de esquemas que reflejan la probabilidad de presentar emesis después del tratamiento con fármacos específicos. Ejemplo claro de ello es la clasificación que realizó el Consenso de Perugia (2004), en donde se dividió a los antineoplásicos en cuatro categorías: Altamente

emetogénicos, moderadamente emetogénicos, de bajo potencial y mínimamente emetogénicos (Tabla 1).

Tabla 1. Toxicidad de los fármacos antineoplásicos

Altamente emetogénicos	> 90% de riesgo de emesis
Moderadamente emetogénicos	30-90% de riesgo de emesis
Bajo potencial emetogénico	10-30% de riesgo de emesis
Mínimamente emetogénicos	< 10% de riesgo de emesis

Adaptado de Hesketh et al., 2008.²

Las NVIQ se clasifican según el tiempo de aparición en: 1) Agudas, 2) tardías y 3) anticipatorias. Las agudas se refieren a las que se presentan entre las 0 y 24 horas posteriores a la quimioterapia; las tardías se presentan entre las 24 y 120 horas posteriores a haber recibido tratamiento antineoplásico; las anticipatorias son las que suceden antes de la quimioterapia como consecuencia de algún sabor, olor, imagen, pensamiento o ansiedad, especialmente en pacientes que ya han recibido quimioterapia y que presentaron náuseas y vómitos.²

Tratamiento farmacológico

Al comprender mejor la fisiopatología de las náuseas y vómitos, uno de los descubrimientos clave para prevenir las NVIQ fue el receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT₃), que permitió el desarrollo de los antagonistas selectivos para dicho receptor. Estos antagonistas son una clase de fármacos de alto índice terapéutico para la prevención de NVIQ (Tabla 2).

Algunos estudios aleatorizados han mostrado que la monoterapia con antagonistas de 5-HT₃ son más eficaces que fármacos menos específicos como metoclopramida en altas dosis y dexametasona. Cuando los antagonistas de 5-HT₃ son usados en combinación con dexametasona, son más efectivos que la combinación de metoclopramida/dexametasona. Además de su alta eficacia, estos agentes son fáciles de administrar y se asocian con menos efectos secundarios que metoclopramida.

El agente cisplatino es el antineoplásico modelo y más emetogénico. La fisiopatología de las náuseas y vómitos inducidos por cisplatino se divide en: 1) Mecanismo central al estimular los quimiorreceptores del área postrema, y 2) mecanismo periférico, por el daño directo a las células enterocromafines con la subsecuente liberación de serotonina y la activación de las fibras aferentes vagales.

Varios estudios clínicos han demostrado la eficacia de los antagonistas de 5-HT₃ y dexametasona para la prevención de la emesis inducida por cisplatino.³ Tres investigaciones recientes han demostrado la eficacia de palonosetrón al reducir la emesis tardía por cisplatino.

Se realizaron dos estudios que compararon 5-HT₃ más dexametasona frente a 5-HT₃ más dexametasona más aprepitant en pacientes que recibieron quimioterapia basada en cisplatino. Los resultados han ayudado a determinar un estándar de tratamiento en la práctica clínica.^{3,4}

Tabla 2. Clasificación del riesgo emetogénico de la quimioterapia

Riesgo	Fármaco
Alto (> 90%)	Intravenoso Cisplatino (50 mg/m ² o más)
	Oral Temozolomida a dosis altas (> 150 mg/m ² /día o más) Mecloretamina Estreptozotocina Decarbazina Ciclofosfamida > 1,500 mg/m ² Combinación Ac o EC
Moderado (30-90%)	Procarbazina
	Intravenoso Oxaliplatino Citarabina > 1,000 mg/m ² Carboplatino Ifosfamida Ciclofosfamida < 1,500 mg/m ² Doxorrubicina Epirrubicina Daunorrubicina Idarrubicina Irinotecán
Bajo (10-30%)	Oral Ciclofosfamida Etopósido Temozolomida a dosis bajas (75 mg/m ² /día) Vinorelbina Imatinib
	Intravenoso Topotecán Gemcitabina Doxorrubicina liposómica Mitoxantrona Docetaxel Paclitaxel Etopósido Pemetrexed Metotrexato Mitomicina 5-fluorouracilo Citarabina < 100 mg/m ² Bortezomib Trastuzumab
Mínimo (< 10%)	Oral Capecitabina Fludarabina, clofarabina Topotecán
	Intravenoso Bleomicina Busulfán (dosis bajas) 2-clorodeoxiadenosina, cladribina Fludarabina Vincristina Vinblastina Vinorelbina Bevacizumab Cetuximab

Tratamiento no farmacológico

Las terapias no farmacológicas se han utilizado como complemento al tratamiento para las NVIQ. La electroacupuntura ha mostrado beneficio en casos de emesis aguda, pero se necesitan estudios que combinen la electroacupuntura con los antieméticos para determinar la relevancia clínica.

La autoacupresión parece tener un efecto protector para las náuseas agudas y puede ser enseñada a los pacientes, aunque los trabajos que la estudiaron no tuvieron controles con placebo. Otras terapias no farmacológicas incluyen la distracción cognitiva, la desensibilización sistemática, ciertos ejercicios, la hipnosis y la electroestimulación transcutánea.^{5,6}

Tratamiento y valoración de NVIQ en México

En este escenario es imperativa la sistematización del estudio del paciente, no sólo para identificar algunas posibles causas adicionales que puedan potenciar las NVIQ, sino también para corregir todas las situaciones que, de no hacerlo, impedirán que se controle adecuadamente la NVIQ.

En México se encuentran disponibles cuatro antagonistas de 5-HT₃ de primera generación (dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón) y uno de segunda generación (palonosetrón). Los antagonistas de la neurocinina 1 (NK₁) que están disponibles son aprepitant y fosaprepitant.⁷⁻⁹ Sin embargo, no es suficiente sólo prescribir un muy buen antiemético o combinación de ellos, sino que además se debe detectar y modificar todo lo que puede contribuir al mantenimiento de la sintomatología, o bien, a disparar o agudizarla.

En la **Tabla 3** se encuentra resumida una guía útil y accesible en prácticamente todas las unidades hospitalarias para valorar a estos pacientes.

Metodología y GRADE

Un grupo de especialistas mexicanos, expertos en el tratamiento de pacientes con emesis, se reunió para discutir los aspectos más importantes del uso de terapia antiemética. Lo discutido en la reunión y los conceptos incluidos en este documento están orientados al tratamiento de la emesis.

Las recomendaciones se emitieron según el sistema GRADE, siglas en inglés de *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*. El sistema GRADE clasifica evidencia y establece la fuerza de las recomendaciones clínicas. Asimismo, uniforma el registro de la calidad de la evidencia presentada en la literatura, y constituye una forma de orientar la metodología en la elaboración de guías, lineamientos y recomendaciones clínicas.

Al valorar la calidad de la evidencia se estiman riesgo, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. La calidad se define como alta cuando es poco probable que realizar más investigación cambie la estimación del efecto ya establecida; es moderadamente alta cuando se considera que realizar más investigación podría tener repercusiones que modifiquen la estimación del efecto; es baja cuando se necesita más investigación para cambiar la percepción del efecto; y, por

Tabla 3. Náuseas y vómitos (valoración general)

Inicial	Laboratorio y gabinete	Entrevista
En la exploración física, revisar Temperatura, datos de deshidratación, abdomen e incluso hacer un tacto rectal	Urea, creatinina y iones séricos	Si está recibiendo quimioterapia o radioterapia abdominal o cerebral
Buscar datos de enfermedad en SNC, incluido fondo de ojo	Calcio sérico	Si está ingiriendo opiáceos
	Densidad urinaria	Contenido y volumen de los vómitos
	Rx de abdomen si se sospecha, obstrucción intestinal	Horario del vómito y presencia de otros síntomas
	Otros de acuerdo con la clínica	<p>En los últimos 7 días, ¿qué tan frecuentemente ha tenido náuseas?</p> <p>Nunca Rara vez Ocasionalmente Frecuentemente Casi constantemente</p> <p>En los últimos 7 días, ¿cómo fue la gravedad de sus náuseas?</p> <p>Ninguna Leve Moderada Grave Muy grave</p>

último, es muy baja cuando cualquier estimación del efecto es incierta. El sistema clasifica la evidencia como A, B, C y D para calidad alta, moderada, baja y muy baja, respectivamente.

La fuerza de las recomendaciones se califica como fuerte (1), débil para recomendar el uso (2), débil para desaconsejar el uso (3) y fuerte para desaconsejar el uso (4).

El sistema GRADE tiene las siguientes características:

1. Fue creado por desarrolladores de lineamientos internacionales.
2. Separa claramente entre calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones.
3. Evalúa explícitamente la importancia de los resultados en estrategias alternativas de manejo.
4. Formula criterios explícitos para la calidad de la evidencia, en grado ascendente o descendente.
5. Es un proceso transparente que conduce de la evidencia a las recomendaciones.
6. Permite explicitar la relación de valores y de preferencias.
7. Es una interpretación clara y pragmática de recomendaciones débiles a fuertes, para clínicos y pacientes.
8. Es útil para revisiones sistemáticas de evaluaciones en tecnología para la salud, así como de lineamientos.

Antieméticos y radioterapia

Aunque el problema de las náuseas y vómitos no es tan grave como en el escenario de algunos fármacos antineoplásicos (adriamicina más ciclofosfamida, cisplatino, etc.), sí

puede serlo en los servicios de radioterapia. En consecuencia, es necesario cambiar el paradigma acerca de cómo actuar y determinar cuáles son las situaciones en las que es imperativo iniciar el manejo profiláctico para náuseas y vómitos inducidos por radioterapia (NVIR). Estos síntomas, si no son tratados, pueden deteriorar la calidad de vida, complicar otros síntomas y, lo más importante, hacer que se suspenda temporalmente el manejo con radioterapia (RT). Ello se traduciría en falta de control tumoral final y lo que esto conlleva.¹⁰

La sintomatología de la NVIR depende básicamente de:

- Sitio anatómico del tratamiento con RT
- Volumen de órganos críticos (incluidos esófago, estómago e intestino delgado)
- Concomitancia con algunos fármacos antineoplásicos utilizados como radiosensibilizadores
- Otros

Sitio anatómico del tratamiento con radioterapia

En los casos de tratamiento para cáncer gástrico mediante “Y” invertida para enfermedad de Hodgkin o linfomas; inclusión de abdomen total; y tratamiento para el cáncer de páncreas, o cuando se incluye todo el mediastino, habrá un riesgo moderado de provocar náuseas o vómitos.

Cabe señalar que, en casos de radiación corporal total, el riesgo es muy alto y casi en todos los casos se va a presentar. En este estado clínico, las causas de las NVIR son múltiples y no sólo se trata de la liberación de serotonina por las

células enterocromafines intestinales, sino también de una gran necrosis tisular, cuyas células liberan endotoxinas, así como la hipertensión intracraneal con irritación de la corteza cerebral. Al final, por diferentes caminos, hay una estimulación del centro de vómito y se produce la emesis.

En los casos de radioterapia corporal total (previo al trasplante de médula ósea), el paciente, además, recibirá quimioterapia, por lo que el riesgo no sólo será mayor, sino que el periodo de la sintomatología será más prolongado. Lo anterior debe tomarse en cuenta porque los síntomas determinarán el tiempo de administración de los antieméticos.

Volumen de órganos críticos

En los casos en que el tratamiento incluya un volumen significativo de estómago, gran parte del intestino delgado o todo el esófago (manto, por ejemplo), deberá administrarse una terapia antiemética, pero deberá tenerse cuidado de no adicionar dexametasona, ya que ello conlleva el riesgo de aumentar el daño a la mucosa gástrica. En estos casos, es recomendable incluir un inhibidor de la bomba de protones y menos cantidad de protectores de la mucosa gástrica como hidróxido de aluminio y magnesio.

Concomitancia con algunos fármacos antineoplásicos

Uno de los fármacos más utilizados como radiosensibilizador es el platino. Las náuseas y vómitos se pueden presentar con cualquier dosis (pero mucho más con las mayores de 50 mg/m² sc), por lo que es deseable la profilaxis. No obstante, pese a que hay otros fármacos como gemcitabina, vinorelbina, 5-fluoruracilo o capecitabina, que tienen menor potencial emetogénico *per se*, se deberán evaluar en el escenario de la concomitancia y tomar muy en cuenta el sitio anatómico irradiado.

Otros

Debe considerarse la dosis total porque una dosis baja -aún en sitios con riesgo alto de NVIR- no provocará náuseas y vómitos. La dosis por fracción también deberá tomarse en cuenta, ya que las de 3 Gy o mayores tienen mayor riesgo de provocar NVIR, pero depende del sitio anatómico. Por ejemplo, en casos de irradiación con 3 o 4 Gy por fracción de lesiones en extremidades por metástasis óseas, nunca se presentará NVIR. Por otro lado, en los campos grandes de tratamiento (superiores a 400 Cm²), el riesgo es alto.

Otros factores, como edad, sexo, comorbilidades, consumo de opiáceos, estado psicológico, etcétera, también deberán ser considerados. Es muy importante señalar que en la anamnesis deberán identificarse estas características, lo cual ayudará a estimar mejor el riesgo de NVIR y, en consecuencia, iniciar la terapia profiláctica si así se considera o, en su caso, esperar a que se presenten los síntomas para dar manejo de rescate.

Finalmente, es importante señalar que, del grupo de pacientes que reciben RT y que tienen riesgo bajo de NVIR, deberá excluirse del tratamiento con antieméticos a aquellos que reciben RT sólo en la cabeza. Si bien puede haber NVIR, se controlan de forma muy adecuada y rápida únicamente

con esteroides, ya que predomina el efecto de la hipertensión intracraneal, lo cual es el disparador de la sintomatología.

El fármaco antiemético debe administrarse antes de la RT y continuarlo los días o semanas que dure ésta. Puede iniciarse una reducción gradual en la última parte del tratamiento. En casos de administración por varios días, es recomendable agregar un inhibidor de la bomba de protones.

En los pacientes en quienes se considera un riesgo bajo, debe preferirse el manejo sólo de rescate. En esta situación siempre deberán excluirse algunos otros factores que estén provocando náuseas o vómitos. Por ejemplo, en casos de tratamiento paliativo a la pelvis, muchas veces el paciente recibe opiáceos por dolor o porque ha tenido vómitos, y se agrega hipocalcemia o tiene elevación de azoos, entre otros signos. Si no se identifica lo anterior, no habrá un buen manejo de las náuseas y vómitos y, por lo tanto, nunca se logrará su control.

Recomendaciones¹¹⁻¹⁴

R. Riesgo alto: > 90% de NVIR (GRADE 1A)

Ejemplos: Radioterapia corporal total; hemicuerpo superior e inferior

- Antagonista de los receptores de 5-HT₃
- Dexametasona (no en casos de hemicuerpo inferior)
- Agregar inhibidores de la bomba de protones (RT corporal total y hemicuerpo superior)

R. Riesgo moderado: 60-90% de NVIR (GRADE 1A)

Ejemplos: Abdomen superior; RT craneoespinal; esófago, todo

- Antagonista de los receptores de 5-HT₃
- Dexametasona sólo en caso de incluir cráneo
- Inhibidores de la bomba de protones si se incluye estómago

R. Riesgo bajo: 30-60% de NVIR (GRADE 1A)

Pelvis, tórax, cuello y cara, cráneo (incluida radiocirugía).

- Terapia sólo de rescate (antagonista de los receptores de 5-HT₃ o metoclopramida)
- En caso de RT únicamente a cráneo, usar esteroides a lo largo del tratamiento más inhibidores de la bomba de protones

R. Riesgo mínimo: < 30% de NVIR (GRADE 1A)

Extremidades y mama

- Investigar causas que produzcan náuseas y vómitos, más que atribuirlos a la radioterapia. Identificada la causa, corregir y, en su caso, tratar

Uso de antieméticos en pediatría

El cáncer en la edad pediátrica es la segunda causa de mortalidad en el grupo de 5-18 años de edad. En este grupo etario, la incidencia se ha incrementado en los últimos años, hasta 166 casos por millón por año.

Los tratamientos de quimioterapia agresivos han logrado un incremento de hasta el 70% en la supervivencia. Sin embargo, conllevan episodios graves de náuseas y vómitos que,

en muchas ocasiones, hacen que los niños abandonen el tratamiento.

Es importante mencionar que las náuseas y vómitos pueden derivar en efectos secundarios muy peligrosos, como deshidratación e insuficiencia renal aguda, especialmente los pacientes tratados con cisplatino, que presentan desequilibrio hidroelectrolítico y, en algunas ocasiones, roturas esofágicas. Todos estos efectos secundarios son causa de estancias hospitalarias prolongadas y complicaciones irreversibles. Por lo tanto, la prevención y el tratamiento de las náuseas y vómitos son importantes en el paciente pediátrico.

Históricamente, se han usado múltiples fármacos para lograr este propósito; por ejemplo, metoclopramida fue uno de los primeros, pero presentaba múltiples efectos adversos. En la actualidad se prefieren los esteroides porque son más eficaces en el control antiemético, así como los setrones, los antagonistas del receptor de 5-HT₃ y los antagonistas del receptor NK en múltiples combinaciones, ya que controlan las náuseas y vómitos hasta en el 85% de los casos. Ello, desde luego, disminuye el desarrollo de complicaciones inherentes al tratamiento en el niño con cáncer.

Recomendaciones¹⁵⁻²⁷

R. Para los pacientes que reciben quimioterapia poco emetogénica:

- Esteroide o antagonista de 5-HT₃ o difenhidramina
- Dexametasona (6 mg/m²/dosis IV/VO) o antagonista de 5-HT₃ (ondansetrón 8 mg previo a la aplicación de quimioterapia en mayores de 6 años; en menores de 6 años, 4 mg) o difenhidramina 1 mg/kg/dosis previo a aplicación de quimioterapia o 5 mg/kg/día

R. Para el tratamiento de la emesis cuando se utilizan fármacos moderadamente emetogénicos:

- Antagonista de 5-HT₃ más esteroide
- Palonosetrón 3 µg/kg/día (días 1, 3 y 5, dosis máxima 0.25 mg) en quimioterapias administradas durante 5 días más dexametasona 6 mg/m²/dosis IV cada 8 h

R. Cuando se utilizan fármacos moderadamente emetogénicos administrados en un día:

- Se administra ondansetrón (5 mg/m²/dosis o 0.15 mg/kg/dosis), 8 mg previo a la aplicación de quimioterapia o palonosetrón 3 µg/kg/dosis y dexametasona 6 mg/m²/dosis IV cada 8 h, previo a la administración de la quimioterapia

R. Cuando se utilizan fármacos altamente emetogénicos:

- Antagonista de 5-HT₃ más dexametasona más aprepitant (GRADE 2B)
- Palonosetrón 3 µg/kg/dosis previo a la aplicación de quimioterapia (días 1, 3 y 5, dosis máxima 0.25 mg)
- Dexametasona 3 mg/m²/dosis IV cada 8 h (previo a la aplicación de quimioterapia)
- Aprepitant 125 mg VO día 1, 80 mg VO día 2 y 80 mg VO día 3

R. Para el tratamiento de náuseas anticipatorias:

- Lorazepam u ondansetrón
- Ondansetrón 8 mg VO en mayores de 6 años o 4 mg VO en menores de 6 años (dosis máxima 8 mg)
- Lorazepam 0.04-0.08 mg/kg/dosis máximo 2 mg/dosis una noche antes de la administración de quimioterapia y luego antes de la administración de ésta, así como terapia de juego, relajación, soporte educacional, psicoterapia
- Se sugiere además ofrecer porciones de comida pequeñas pero frecuentes, disminuir la exposición a aromas fuertes, evitar comidas copiosas, con muchas especias, bajas en grasa o alimentos muy salados; ofrecer alimentos fríos en lugar de alimentos muy calientes o picantes

Terapia antiemética en enfermos sometidos a trasplante de médula ósea²⁸⁻³³

Trasplante de medula ósea alogénico

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico es un tratamiento potencialmente curativo para una variedad de malignidades linfematológicas, incluyendo leucemias agudas y crónicas, linfoma, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico y síndromes mieloproliferativos.

La terapia incluye la administración de un esquema de acondicionamiento que consiste en altas dosis de quimioterapia, con o sin irradiación corporal total, seguida de la infusión de células progenitoras hematopoyéticas, ya sean de médula ósea o sangre periférica de un donador emparentado o no emparentado.

El uso de estas terapias de acondicionamiento implica un potencial emetogénico de alto grado. En la actualidad, uno de los regímenes más utilizados es el denominado *BUCY*, que al administrarse a dosis altas tiene alta capacidad emetogénica, de modo que la profilaxis antiemética debe comenzar a la par del acondicionamiento, sobre todo cuando la administración de busulfán se lleva a cabo por vía oral (**Tabla 4**).

Tabla 4. R. Dosis del esquema BUCY (GRADE 1A)

Fármaco	Dosis
Busulfán VO	1 mg/kg/dosis, cada 6 horas (16 dosis)
Busulfán IV	0.8/kg/dosis cada 6 horas (16 dosis)
Ciclofosfamida	50 mg/kg cada 24 horas (2 dosis)

Otros esquemas aceptados incluyen fludarabina, irradiación corporal total, melfalán y thiotepa, que por las dosis empleadas no dejan de ser altamente emetogénicos; por lo tanto, la profilaxis antiemética no suele variar (**Tabla 5**). A falta de respuesta o respuesta subóptima, es necesario agregar alguna de las opciones de la **Tabla 6**.

Tabla 5. R. Primera opción de tratamiento profiláctico

Fármaco	Dosis	Vía de administración
Ondansetrón	<ul style="list-style-type: none"> • 8 mg c/12 h • Infusión continua de 24 h • 1 mg/h • Dosis máxima, 24 mg/día 	IV
Aprepitant	<ul style="list-style-type: none"> • 125 mg día 1 y día 2 y 3 • 80 mg 	VO
Palonosetrón	<ul style="list-style-type: none"> • 0.25 mg cada 48 h 	IV

Tabla 6. R. Segunda opción de tratamiento profiláctico

Fármaco	Dosis	Vía
Dexametasona	<ul style="list-style-type: none"> • 8 mg dosis única • El empleo de este medicamento quedará a juicio del equipo de trasplante y dependerá del régimen de acondicionamiento empleado, así como de la profilaxis de injerto contra huésped 	IV

Trasplante de médula ósea autólogo

Las dosis de quimioterapia y radioterapia (QT/RT) convencionales actualmente utilizadas para el tratamiento de diversas enfermedades neoplásicas son capaces de curar algunas de ellas. No obstante, la mielotoxicidad impide la administración de dosis letales de QT/RT que serían capaces de curar dichas enfermedades en un porcentaje mayor.

Partiendo de esta base, así como del conocimiento de los mecanismos fisiológicos de la hematopoyesis y de las curvas dosis-respuesta de los fármacos quimioterápicos de la década de 1960, se empezó a experimentar con el “rescate”, es decir, mediante la infusión de médula ósea autóloga (conocido como trasplante autólogo de médula ósea o TAMO) de algunos pacientes con tumores sólidos a los que se les había administrado dosis altas de QT/RT.

A diferencia de lo que sucede con el trasplante alogénico de médula ósea, en el TAMO el objetivo no es el reemplazo de la médula ósea por otra. Simplemente es un mecanismo que permite la administración de grandes dosis de QT/RT con intención de curar la enfermedad y la posterior reconstitución de la capacidad hematopoyética de la médula ósea. Esta reconstitución de la médula ósea se conoce como “rescate”. La administración de estas grandes dosis de QT/RT sin el “rescate” mediante la utilización de células capaces de reconstituir la hematopoyesis ocasionaría, ciertamente, la muerte del paciente.

Hoy en día son dos tipos de pacientes los mayormente beneficiadas con el trasplante autólogo: los de mieloma múltiple y linfoma. Para los primeros se requiere melfalán a dosis altas con o sin bortezomib, cuya capacidad emetogénica es

de moderada a alta; para los segundos se requiere una combinación de fármacos que pueden incluir antraciclinas, epipodofilotoxinas, BCNU, etopósido, entre otros, y su capacidad emetogénica suele ser alta.

En México, pocos centros hospitalarios que realizan trasplante cuentan con melfalán intravenoso para el trasplante en mieloma múltiple, lo que obliga al uso de melfalán oral, incrementando la emetogenicidad.

Para poder realizar el TAMO se requiere, primero, llevar a cabo la cosecha de células progenitoras hematopoyéticas. Cuando se utiliza ciclofosfamida, es necesario llevar a cabo profilaxis antiemética (Tabla 7) (GRADE 1A). De acuerdo con la disponibilidad de cada centro, otra opción puede ser fosaprepitant 150 mg IV.

Tabla 7. R. Profilaxis antiemética en TAMO

Fármaco	Dosis	Vía de administración
Ondansetrón	<ul style="list-style-type: none"> • 8 mg c/12 h Infusión continua de 24 h • 1 mg/h • Dosis máxima 24 mg/día 	IV
Palonosetrón	<ul style="list-style-type: none"> • 0.25 mg cada 48 h 	IV
Aprepitant	<ul style="list-style-type: none"> • 125 mg dosis única día 1 seguido • 80 mg dosis única días 2 y 3 	VO
Aprepitant	<ul style="list-style-type: none"> • 150 mg dosis única 	IV
Dexametasona	<ul style="list-style-type: none"> • 8 mg dosis única 	IV

Aprepitant y fosaprepitant³⁴⁻³⁸

Los antagonistas del receptor de NK₁ (aprepitant y fosaprepitant) mejoran el control de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en las fases aguda y tardía y, en general, en los pacientes que recibieron quimioterapia alta y moderadamente emetogénica.

Ambos fármacos están indicados en el control de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia alta y moderadamente emetogénica en las fases aguda y tardía desde el primer ciclo y subsecuentes (Tabla 7). Siempre se indicarán en combinación con otros antieméticos antagonistas de 5-HT₃ y dexametasona (Tabla 8).

Las dosis recomendadas para la prevención de náuseas y vómitos asociadas con fármacos de riesgo alto de emetogénesis se detallan en la Tabla 9, y las de riesgo moderado en la Tabla 10.

Palonosetrón³⁹⁻⁴⁵

Es un antagonista de 5-HT₃ que ha demostrado ser superior a los fármacos de la primera generación de su grupo en estudios fase III para prevenir emesis aguda y tardía en pacientes

Tabla 8. R. Dosis y administración de los antagonistas de los receptores NK₁ (GRADE 1A)³⁴

Fármaco	Vía de administración	Emesis aguda (30 min antes de quimioterapia)	Emesis tardía 24 h después de aplicar quimioterapia
Aprepitant	VO	125 mg día 1	80 mg /días 2 y 3
Fosaprepitant	IV	150 mg día 1	No se requiere

Tabla 9. R. Prevención de náuseas y vómitos asociados con fármacos altamente emetogénicos

Fármaco	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
Fosaprepitant	150 mg IV en infusión de 20-30 min 30 min antes de aplicar quimioterapia	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Aprepitant	125 mg VO	80 mg VO	80 mg VO	
Dexametasona*	12 mg VO/IV	8 mg VO	8 mg/día VO	8 mg/día VO
Antagonista de 5-HT ₃	Seleccionar ondansetrón o palonosetrón	Nada	Nada	Nada

* Equivalente a prednisona (véase tabla de equivalencia). Más/menos lorazepam (igual que en las guías mexicanas,⁵⁴ tanto alta, como moderada).

Tabla 10. R. Dosis recomendada para la prevención de náuseas y vómitos asociados con fármacos de riesgo moderado de emetogénesis

Fármaco	Día 1
Fosaprepitant	150 mg IV en infusión de 20-30 min 30 min antes de aplicar quimioterapia
Dexametasona	12 mg VO
Antagonista de 5-HT ₃ (ondansetrón- palonosetrón)	Selección de 5-HT ₃

con riesgo de emesis moderada.¹⁻² Se le considera un antagonista con alta selectividad del receptor de 5-HT₃, con una afinidad hasta 30 veces mayor que otros antagonistas.³ Su uso en el tratamiento de la emesis aguda y tardía de pacientes que reciben quimioterapia con riesgo alto y moderado de emesis tiene las siguientes recomendaciones:

R. En pacientes con riesgo alto de emesis:

- R. Se recomienda un esquema de tres fármacos que incluyen un antagonista de 5-HT₃ más dexametasona más antagonista del receptor de NK₁. Si no se cuenta con uno de estos últimos, se prefiere palonosetrón más dexametasona en pacientes que reciben AC (GRADE 1A).

R. En pacientes que reciben quimioterapia moderadamente emetogénica:

- R. Se recomienda utilizar un antagonista de 5-HT₃ en combinación con corticoesteroides. Dentro de los antagonistas de 5-HT₃ que se encuentran disponibles, se prefiere palonosetrón (GRADE 2B).

R. En la prevención de náuseas y vómitos en pacientes que reciben quimioterapia en múltiples días a base de cisplatino:

- R. Se recomienda utilizar dexametasona más antagonista de 5-HT₃ más aprepitant (GRADE 2B).
- R. Se recomienda administrar palonosetrón en esquemas de múltiples días de quimioterapia los días 1, 3 y 5 del ciclo (GRADE 2B).

Granisetron y ondansetrón después de palonosetrón⁴⁶⁻⁵⁰

- R. No existen diferencias con las dosis de granisetron (1, 2 y 3 mg).
- R. Las dosis altas de ondansetrón son más eficaces que las dosis bajas (8 mg vs. 16 mg). **IMPORTANTE:** Ondansetrón no debe utilizarse en dosis superiores a 16 mg como bolo único por riesgo de toxicidad cardiovascular.
- R. Ondansetrón y granisetron son comparables en eficacia a dosis equivalentes en terapias altamente emetogénicas (16 o 24 mg vs. 3 mg).

Dexametasona⁵¹⁻⁵⁴

Los corticoesteroides tienen un papel importante en el tratamiento antiemético. Múltiples estudios clínicos han demostrado que tanto dexametasona como otros corticoesteroides (p. ej., metilprednisolona) son eficaces, incluso en monoterapia, y más frecuentemente en combinación con otros antieméticos.

Mecanismo de acción

Pese a que el efecto antiemético de la dexametasona no es claro, se sabe que participa en el control de la emesis mediante diferentes mecanismos:

1. Efecto antiinflamatorio
2. Acción central en el núcleo del tracto solitario en la médula
3. Interacción con los neurotransmisores de serotonina y el receptor de las proteínas NK₁ y NK₂ y α -adrenalina, entre otros
4. Regulación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal con inhibición de la síntesis de prostaglandinas

Indicaciones

- R. Administrar la combinación con antagonistas de 5-HT₃ y antagonistas de receptores de NK₁ a pacientes que reciben quimioterapia de bajo potencial emetogénico, así como quimioterapia de mediano y alto potencial emetogénico
- R. Control de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia, en conjunto con un antagonista del receptor de 5-HT₃
- R. Pacientes con uno o dos factores de riesgo de náuseas y vómitos postoperatorios

En la **Tabla 11** se resume el esquema de dosis.

Efectos adversos⁵⁵

El corticoesteroide dexametasona suele ser seguro tanto en monoterapia como en combinación con otros antieméticos. No obstante, se debe estar alerta sobre los posibles efectos tóxicos de los corticoesteroides, a saber:

- Trastornos del sueño como insomnio (45%), trastornos gastrointestinales (27%), hiperactividad (25%), exceso de apetito (18%), aumento de peso (18%), hipo (7%).
- Intolerancia a la glucosa, por lo que deben usarse con precaución en diabéticos.

- Efectos en sistema nervioso central, glaucoma, cataratas, acné, retraso en la cicatrización de heridas, incremento del riesgo de infecciones.
- Algunos pacientes pueden presentar malestar pélvico, descrito como prurito de varios minutos de duración cuando se administra por vía intravenosa (bolo), síntoma que no ocurre en la administración oral. Se recomienda su administración IV, con dilución en solución e infusión lenta.

Dexametasona se indica en:

- La prevención de NVIQ en el grupo de alto riesgo, en combinación con antagonistas del receptor de 5-HT₃ y antagonista del receptor de NK₁
- NVIQ de riesgo moderado, en combinación con un antagonista del receptor de 5-HT₃
- NVIQ de riesgo bajo, para la prevención de la emesis aguda
- NVIR de riesgo alto, en combinación con antagonista de 5-HT₃ (no útil en radioterapia de hemicuerpo inferior)
- NVIR de riesgo moderado, sólo en caso de RT a cráneo
- NVIR de riesgo bajo (se puede utilizar en caso de RT a cráneo)

La **Tabla 12** resume los riesgos que se deben considerar de acuerdo con el sistema GRADE.

Tabla 12. Riesgo de emesis con dexametasona

Riesgo de emesis	Sistema GRADE
Alto	
• Dosis inicial	1A 2B
• Días 2-3	
Moderado	1B
Bajo	2C

Tabla 11. R. Esquema de tratamiento con dexametasona

Riesgo	Emesis	Dexametasona IV/VO	** Prednisona (equivalencia)
		Dosis y frecuencia	Dosis y frecuencia
Alto	Aguda (dosis inicial)	16-20 mg D1 *12 mg D1 (en combinación con aprepitant o fosaprepitant)	125 mg D1 75 mg D1
	Tardía (dosis subsecuentes)	8 mg por D2, 3 y 4	50 mg D2, 3 y 4
Moderado	Aguda	8 mg D1	50 mg D1
	Tardía (dosis subsecuentes)	4-8 mg/día por D2 y 3	25-50 mg por D2 y 3
Bajo	Aguda	4-8 mg D1	12.5-25 mg D1

Referencias 25, 34, 53.

*Debido a que aprepitant es un inhibidor de CYP 3A4 y puede interferir con el metabolismo de dexametasona, la dosis de esta última debe reducirse al usarse en combinación, pasando de 20 mg el día 1, seguido por 8 mg cada 12 h por 3 días, a sólo 12 mg el día 1 seguido por 8 mg por 3 días.

** Equivalencia de dexametasona con prednisona y metilprednisolona 7 y 5 veces más, respectivamente.

Lorazepam^{56,57}

Se trata de una benzodiazepina con efecto ansiolítico y actividad hipnótica, anticonvulsivante, sedante, relajante muscular y amnésica. Su efecto antiemético está relacionado con la combinación de efectos de sedación, reducción de la ansiedad y posible depresión en el centro activador del vómito. Está indicado como coadyuvante con fármacos antieméticos para el tratamiento de náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia, porque evita los síntomas de las náuseas anticipatorias y en las náuseas y vómitos tardíos.

R. Dosis: 0.5-2 mg VO/IV cada 6 h por razón necesaria (PRN). En ancianos: 0.5 mg/día

Efectos secundarios

Mareos, sedación, disminución del estado de alerta.

R. Considerar el uso de lorazepam en pacientes en los que se crea que las náuseas y vómitos tienen un importante componente de ansiedad (anticipatorios). Recomendar con precaución en población anciana.

Metoclopramida^{24,58-60}

Se trata de una benzamida sustituida que a dosis bajas tiene un efecto antagonista dopaminérgico y a dosis altas ejerce un efecto antiserotonérgico (anti HT-3). Su utilidad está restringida por reacciones extrapiramidales y según la dosis puede producir hipercinesia.

Las recomendaciones más relevantes se dividen en:

R. Recomendación alta: En pacientes con categoría de riesgo baja o mínima de emesis (según guías MASCC 2016). Además, se recomienda en pacientes con náuseas y vómitos por cáncer avanzado. La dosis máxima recomendada es de 30 mg/día.

R. Recomendación baja: Para el tratamiento de NVIQ altamente emetogénico. No recomendado en procesos de obstrucción intestinal parcial.

Olanzapina^{34,61,62}

Es un antipsicótico de la clase de las tienobenzodiazepinas que bloquean múltiples neurotransmisores como dopamina en los receptores cerebrales de D₁, D₂, D₃ y D₄; serotonina en los receptores de 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃ y 5-HT₆; catecolaminas en los receptores adrenérgicos α-1; acetilcolina en los receptores muscarínicos e histamina en los receptores de H₁.

Las recomendaciones son:

R. Recomendación alta: En asociación con aprepitant o fosaprepitant más dexametasona en fase aguda y tardía (en pacientes con mal control de NVIQ, posterior a primer ciclo con aprepitant o fosaprepitant más dexametasona).

R. Recomendación baja: Su uso también se indica en pacientes que reciben dosis altas de quimioterapia, como monoterapia o en otra combinación fuera de la previamente descrita. Es un tratamiento alternativo en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por cáncer avanzado; otras opciones son haloperidol o levomepromazina.

Nota: Se debe considerar su efecto de sedación, sobre todo en población anciana.

Otros⁶³⁻⁶⁵**THC (delta-9-tetrahidrocannabinol)**

Recomendación baja: La revisión de la literatura muestra que los cannabinoides son más eficaces que el placebo y comparables a antieméticos como proclorperazina (fenoriazina) y ondansetrón. Las muestras de los estudios, los diseños y los resultados de seguridad son bastante heterogéneos. No ha sido recomendado aún por ninguna guía internacional.

Recomendación alta: Octreotida, haloperidol, anticolinérgicos antisecretorios como escopolamina, butilbromida, así como algunos esteroides, son altamente recomendados en las náuseas y vómitos secundarios a obstrucción intestinal.

Recomendaciones finales**Terapia altamente emetogénica**^{34,66-69}

- **R.** Uso combinado de un antagonista de los receptores de NK1 más uno de los antagonistas de receptores de 5-HT₃, además de un corticoesteroide.
- **R.** Uso de antagonistas de los receptores de 5-HT₃, principalmente palonosetrón 0.25 mg. En caso de no contar con él, usar granisetron 3 mg u ondansetrón 16 o 24 mg.
- **R.** Uso de bloqueadores selectivos del receptor del neurotransmisor de neurocinina, especialmente aprepitant 125 mg VO y, posteriormente, 80 mg en los días 2 y 3 (o fosaprepitant).
- **R.** Dexametasona 20 mg, día 1, y 8 mg días 2 y 3. En caso de preferir aprepitant o fosaprepitant, disminuir la dosis de dexametasona a 12 mg.
- **R.** Netupitant y palonosetrón (NEPA) más dexametasona son otra opción de tratamiento.
- **R.** Un ansiolítico de acuerdo con la personalidad del paciente.
- **R.** El uso de metoclopramida es recomendable si no se cuenta con aprepitant o fosaprepitant.
- **R.** Esquema para prevención de náuseas y vómitos tardíos en quimioterapia de alto riesgo:
 - **R.** Aprepitant: 125 mg día 1
 - **R.** Dexametasona: 8 mg, día 1 (días 2-4)
 - **R.** Aprepitant: 80 mg, días 2 y 3

Otra opción es:

- R. Dexametasona 8 mg × 2 (días 2-4)
- R. Metoclopramida 20 mg × 4 (días 2-4)

Terapia moderadamente emetogénica (náuseas agudas)

R. Utilizar un antagonista de 5-HT₃ en combinación con un corticoesteroide. Dentro de los antagonistas de 5-HT₃ disponibles se prefiere palonosetrón (GRADE 1B).

Terapia moderadamente emetogénica (náuseas tardías)

R. Uso de dexametasona en los días 2 y 3 para el control de la emesis tardía asociada con la quimioterapia modernamente emetogénica (GRADE 2C).

Terapia de riesgo bajo y mínimo

Emesis en esquemas de quimioterapia de múltiples días

En la mayoría de los casos, los esquemas de quimioterapia son administrados en un solo día; sin embargo, existen esquemas de tratamiento basados en cisplatino considerados altamente emetogénicos que requieren una administración en múltiples días con un manejo especial de la emesis.

El uso de palonosetrón en combinación con corticosteroides en pacientes que recibieron cisplatino en esquemas de múltiples días demostró ser eficaz en el control de la emesis aguda y tardía.¹ Así, las recomendaciones son las siguientes (GRADE 1B):

R. Para la prevención de náuseas y vómitos en pacientes que reciben quimioterapia en múltiples días a base de cisplatino, se recomienda utilizar dexametasona más antagonista de 5-HT₃ más aprepitant.

R. El uso del antagonista de 5-HT₃ debe ser a las dosis recomendadas durante 5 días con excepción de palonosetrón, los días 1, 3 y 5.

R. Prolongar el uso de corticosteroides para el control de la emesis tardía de 5 a 8 días.

En caso de riesgo bajo, puede utilizarse:

R. Dexametasona o metoclopramida o clorpromazina

R. Antagonistas de la serotonina (5-HT₃), granisetron u ondansetrón

En caso de riesgo mínimo, no se recomienda profilaxis rutinaria.

Referencias

1. Hesketh P, Bohlke K, Lyman G, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology focused guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33:1-5.
2. Hesketh P, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Eng J Med* 2008;358:2482-2494.
3. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1759.
4. Santabarbara G, Maione P, Rossi A, et al. Pharmacotherapeutic options for treating adverse effects of cisplatin chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(4):561-70.
5. Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, et al. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: A systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5618.
6. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
7. Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J* 2008;14(2):85-93.
8. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J, Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17(1):20.
9. Herrstedt J, Roila F. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of nausea and vomiting: Results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 2010;21(5): 232-243.
10. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy. Radiation-induced emesis: A prospective observational multicenter Italian trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:619-25.
11. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-94.
12. MASCC. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998 9:811-19.
13. Feyer P, Seegenschmiedt MH. Antiemetic patterns of care for radiotherapy-induced nausea and vomiting. ECCO-12 - The European Cancer Conference, 21-25 September 2003, Copenhagen, Denmark (Abstract 929).
14. Goldsmith B. Antiemetic patterns of care for radiotherapy-induced nausea and vomiting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:740 (Abstract 2975).
15. Jordan K, Roila F, Molassiotis A, et al. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009. *Support Care Cancer* 2011;19 (Suppl 1):S37-S42.
16. Roila F, Feyer P, Maranzano R, et al. Antiemetics in children receiving chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005;13:129-31.
17. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al., Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference, *Ann Oncol*, 2010;21(Suppl. 5):v232-43.
18. Dupuis L, Nathan P. Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic therapy. *Pediatrics Drugs* 2010;12(1):51-55.
19. López-Aguilar E, Sepúlveda-Vildósola A, Betanzos-Cabrera Y. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy induced nausea and vomiting in children. *Arch Med Res* 2008;39:601-606.
20. Bodge M, Shillingburg A, Paul S, et al. Safety and efficacy of aprepitant for chemotherapy induced nausea and vomiting in pediatric patients: A prospective, observational study. *Pediatric Blood Cancer* 2014;61:1111-1113.
21. Baxter AL, Watcha MF, Baxter WV, et al. Development and validation of a pictorial nausea scale for children. *Pediatrics* 2011;127:e1542-e1548.
22. Holdworth M, Raish D, Frost J. Acute and delayed nausea emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer* 2006;106(4):931-40.
23. Tiene G, Bauters M, Verloy J. Emesis control by aprepitant in children and adolescents with chemotherapy. *Int J Clin Pharm* 2013;35:e21-24.
24. Dupuis L, Nathan P. Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic therapy. *Pediatrics Drugs* 2010;12(1):56-61.

25. Gralla RJ, et al for MASCC/ESMO. Guías de Antiemesis MASCC/ESMO. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016.
26. Dupuis LE, Robinson PD, Boothan S, et al. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1506-12.
27. Rodgers C, Norville R, Taylor O, et al. Children's coping strategies for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncol Nurs Forum* 2012;39:202-209.
28. Ballen KK, Hesketh AM, Heyes C, et al. Prospective evaluation of antiemetic outcome following high dose chemotherapy with hematopoietic stem cell support. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1061-1066.
29. Walsh T, Morris AK, Holle LM, et al. Granisetron vs ondansetron for prevention of nausea and vomiting in hematopoietic stem cell transplant patients: Results of a prospective, double-blind randomized trial. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:963-968.
30. Musso M, Scalone R, Crescimanno A, et al. Palonosetron and dexamethasone for prevention of nausea and vomiting in patients receiving high-dose chemotherapy with auto-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:123-127.
31. Giralt S, Mangan K, Maziarz R, et al. Three palonosetron regimens to prevent CINV in myeloma patients receiving multiple-day high dose melphalan and hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2011;22(4):939-946.
32. Deauna D, Aljaitawi O, Ganguly S, et al. Combined use of multi-day palonosetron with aprepitant and low dose dexamethasone in prevention of nausea and emesis among patients with multiple myeloma and lymphoma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant: A pilot study. *J Oncol Pharm Prac* 2014;20(4):263-269.
33. Klarck S, Clemmons A, Schaack L, et al. Fosaprepitant for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving BEAM or high-dose melphalan before autologous hematopoietic stem cell transplant. *J Oncol Pharm Prac* 2015. Pii:1078155215585190.
34. Gralla RJ, et al for MASCC/ESMO. Antiemetic guideline MASCC/ESMO. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016.
35. Dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1280-1292.
36. Emend. Fosaprepitant dimeglumine. Merck. 2016. Disponible en: https://www.merck.com/.../emend.../emend_iv_pi.pdf... acceso: marzo del 2016.
37. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: A randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2010;18:423-431.
38. Gruberg S, Chua D, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: Randomized, double-blind study. *JCO* 2011;29(11).
39. Bogde M, et al. Safety and efficacy of aprepitant for chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients: A prospective, observational study. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1111-1113.
40. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: Results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003;98:2473-82.
41. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: Results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570-7.
42. Wong EH, Clark R, Leung E, et al. The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT3 receptors, in vitro. *Br J Pharmacol* 1995;114:851-9.
43. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *JCO* 2015.64.3635.
44. Gralla RJ, et al for MASCC/ESMO. Antiemetic guideline MASCC/ESMO. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016.
45. Einhorn LH, Brames MJ, Dreicer R, et al. Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer. *Supp Care in Cancer* 2007;14.
46. Gralla RJ, et al for MASCC/ESMO. Antiemetic guideline MASCC/ESMO. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016.
47. Del Giglio A, Solares H, Caparroz C, et al. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy induced nausea and vomiting: Results of a meta-analysis of randomised controlled trial. *Cancer* 2000;89:2301-2308.
48. Gebbia V, Cannata G, Testa A, et al. Ondansetron vs granisetron in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Cancer* 1994;74:1945-1952.
49. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT3-receptor antagonists for acute chemotherapy induced emesis. *Support Care Cancer*. 2007;15:1023-1033.
50. Navari RM. Management chemotherapy induced nausea and vomiting: Focus on newer agents and new uses for older agents. *Drugs* 2013;73(3):249-262.
51. Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: Dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 2007;18(2): 233-240.
52. Herfindall E, Gourley D. Textbook of therapeutics, drug and disease management. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
53. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-2830.
54. Valle-Solís AE, Cervantes-Sánchez G, Franco-González EE, et al. Guías de Manejo de Antieméticos en Oncología, Hematología y Radioterapia. *GAMO* 2011;10(suppl 4): 3-11.
55. Vardy JL, Chiew K, Galica J, et al. Side effects associated with dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic therapy. Paper presented at ASCO. 2005 (Abstr 8017).
56. Perwitasari DA, Gelderblom H, Atthobari J, et. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. *Int J Clin Pharm* 2011; 33(1):33-43.
57. McEvoy GK. AHFS Drug Information. 2299, 2798, 2800, 2850, 2004. American Society of Health System Pharmacist, Bethesda.
58. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482-94.
59. García Gómez J, et al. SEOM guide to antiemetic prophylaxis in cancer patients treated with chemotherapy 2013. *Clin Transl Oncol* 2013;15:1030-1036. Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/nauseas/nauseas-pro-pdq#link/_173_toc

60. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?CurL=pages/medicines/human/referrals/Metoclopramide-containing_medicines/human_referral_000349.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
61. Chow R, Chiu L, Navari R, et al. Efficacy and safety of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) as reported in phase I and II studies: A systematic review. *Supp Care Cancer*. 2016;24:1001-1008.
62. Navari R. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC): Alliance A221301, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Oral presentation at: Palliative Care in Oncology Symposium; October 9-10, 2015; Boston, MA. Abstract 176. Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/nauseas/nauseas-pro-pdq#link/_173_toc
63. Cotter J. Efficacy of Crude Marijuana and Synthetic Delta-9-Tetrahydrocannabinol as Treatment for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Literature Review. *Oncology Nursing Forum* 2009;36(3).
64. Machado Rocha, et al. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care* 2008;17:431-443.
65. Gralla RJ, et al for MASCC/ESMO. Antiemetic guideline MASCC/ESMO. Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2016.
66. Hesketh TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. for ASCO. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. ASCO. 2015.
67. Hesketh TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. for ASCO. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. ASCO. 2015.
68. Roila F, Herrstet J, Apro M, et al: Guidelines update of MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting: Results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 2010; 21(Supp 5):232-243.
69. Jordan K, Jahn F, Apro M, et al. Recent developments in the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: A comprehensive review: *Ann Oncol* 2015;26(6):1081-1090.

1. NOMBRE COMERCIAL

EMEND®

(aprepitant),

2. NOMBRE GENÉRICO

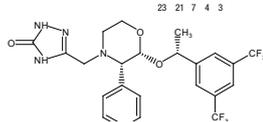
Aprepitant.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsula.

El aprepitant es un antagonista de los receptores neurocinina 1 (NK₁) de sustancia P estructuralmente nuevo, cuyo nombre químico es 5-[[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

Su fórmula empírica es C₂₃H₂₁F₇N₅O₃, y su fórmula estructural es:



El aprepitant es un sólido cristalino blanco o blanquecino, y tiene un peso molecular de 534.43. Es prácticamente insoluble en agua, escasamente soluble en etanol y en acetato de isopropilo, y ligeramente soluble en acetonitrilo.

Ingredientes activos

Cada cápsula de EMEND para administración por vía oral contiene 80 mg o 125 mg de aprepitant.

Ingredientes inactivos

Cada cápsula de EMEND contiene los siguientes ingredientes inactivos: sacarosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y lauril sulfato de sodio. La cápsula está compuesta de gelatina y dióxido de titanio, puede contener lauril sulfato de sodio y dióxido de silicio. La cápsula de 125 mg también contiene óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo.

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

EMEND está indicado, en combinación con otros fármacos antieméticos, para la prevención de la náusea y el vómito agudos y tardíos asociados con los ciclos inicial y siguientes de:

- quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).
- quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

5. CONTRAINDICACIONES

EMEND está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. EMEND no se debe emplear al mismo tiempo que pimocida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición dependiente de la dosis de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos y causar reacciones graves o mortales (véase 10. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

6. PRECAUCIONES GENERALES

EMEND, un inhibidor dependiente de la dosis de CYP3A4, se debe usar con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos administrados por vía oral, que son metabolizados principalmente por la enzima CYP3A4; algunos fármacos quimioterapéuticos son metabolizados por la enzima CYP3A4 (véase 10. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS). La inhibición moderada de CYP3A4 por aprepitant, régimen de 125 mg/80 mg en un esquema de tratamiento de 3 días, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos administrados oralmente (véase 10. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS). El efecto de EMEND en la farmacocinética de los sustratos administrados por vía oral de CYP3A4 es mayor que el efecto de EMEND en la farmacocinética de los sustratos administrados vía intravenosa de CYP3A4 (véase 10. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

La coadministración de EMEND y warfarina puede provocar una disminución clínicamente significativa en el tiempo de protrombina, reportado como la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, el INR debe ser monitorizado de cerca en un periodo de 2 semanas, particularmente de 7 a 10 días ser después de iniciar el régimen de tres días de administración de EMEND (125 mg/80 mg) en cada ciclo de quimioterapia (véase 10. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y 28 días después de la administración de EMEND. Durante el tratamiento con EMEND y un mes después de su última dosis se deben utilizar métodos anticonceptivos opcionales o de respaldo (véase 10. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS).

EMPLEO EN NIÑOS

No se han determinado la seguridad y la eficacia de EMEND en niños.

EMPLEO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

En los estudios clínicos la eficacia y la seguridad de EMEND fueron similares en los pacientes de edad avanzada (< 65 años) y en los de menos edad (<65 años). No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

7. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO O LA LACTANCIA

EMBARAZO

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sólo se debe usar EMEND durante el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

MADRES LACTANTES

El aprepitant es excretado con la leche en las ratas lactantes. No se sabe si este medicamento es excretado con la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados con la leche humana y a los posibles efectos adversos de EMEND en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o la administración de EMEND, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Se evaluó la seguridad general de aprepitant en 6,500 personas aproximadamente.

PREVENCIÓN DE LA NÁUSEA Y EL VÓMITO INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA (NVIQ)

Quimioterapia altamente emetogénica (QAE)

En dos ensayos clínicos bien controlados en pacientes que recibían quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica, se trató con el régimen de tres días de tratamiento con aprepitant a 544 pacientes durante el ciclo 1 y 413 de ellos continuaron en la extensión de hasta seis ciclos de quimioterapia. EMEND se administró en combinación con ondansetrón y dexametasona y fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en esos estudios clínicos fueron descritas como de intensidad leve a moderada.

En el ciclo 1 se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente 19% de los pacientes tratados con el régimen con aprepitant y en aproximadamente 14% de los que recibieron el tratamiento control. Se suspendió la administración del tratamiento a causa de las reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en 0.6% de los pacientes tratados con el régimen con aprepitant y en 0.4% de los que recibieron el tratamiento control.

Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento que se reportaron con más frecuencia en los pacientes tratados con el régimen con aprepitant que con el tratamiento control fueron: hipo (4.6%), aumento de la alanina-aminotransferasa (ALT) (2.8%), dispepsia (2.6%), estreñimiento (2.4%), cefalea (2.0%), y disminución del apetito (2.0%). En un estudio clínico adicional con control activo en 1,169 pacientes que recibieron el régimen de aprepitant por tres días y QAE, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al observado en los otros estudios de QAE con aprepitant oral por tres días.

Quimioterapia moderadamente emetogénica (QME)

En 2 estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibían quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica (QME), 868 pacientes fueron tratados con un régimen de aprepitant por tres días durante el ciclo 1 de quimioterapia y 686 de ellos continuaron en las extensiones de múltiples ciclos hasta cuatro ciclos de quimioterapia.

En ambos estudios se administró EMEND en régimen de tres días de tratamiento, en combinación con ondansetrón y dexametasona y fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en esos estudios clínicos fueron descritas de leves a moderadas en intensidad.

En el análisis combinado en el ciclo 1 de los datos de esos 2 estudios se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente 14% de los pacientes tratados con el régimen con aprepitant y en aproximadamente 15% de los que recibieron el tratamiento control. Se suspendió la administración del tratamiento a causa de las reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en 0.7% de los pacientes tratados con el régimen con aprepitant y en 0.2% de los que recibieron el tratamiento control.

La reacción adversa más común relacionada con el medicamento y que se reportó con una mayor incidencia en los pacientes tratados con el régimen con aprepitant que con el tratamiento control fue fatiga (1.4%).

Quimioterapia alta y moderadamente emetogénica

En un análisis conjunto de estudios de QAE y QME las siguientes reacciones adversas asociadas al medicamento se reportaron en pacientes tratados con el régimen con aprepitant de tres días de tratamiento, con una incidencia mayor que en los que recibieron el tratamiento control:

[Comunes (>1/100, <1/10), Poco comunes (≥ 1/1,000, <1/100), Raros (≥1/10,000, <1/1,000)]

Infecciones e infestaciones:

Raros: candidiasis, infección estafilocócica.

Trastornos sanguíneos y linfáticos:

Poco comunes: anemia, neutropenia febril.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Comunes: disminución en el apetito.

Raros: polidipsia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: ansiedad.

Raros: desorientación, euforia.

Trastornos del sistema nervioso:

Poco comunes: mareo, somnolencia.

Raro: trastornos cognitivos, letargo, disgeusia.

Trastornos oculares:

Raro: conjuntivitis.

Trastornos del oído y el laberinto:

Raro: tinnitus.

Trastornos cardíacos:

Poco comunes: palpitaciones.

Raros: bradicardia, trastorno cardiovascular.

Trastornos vasculares:

Poco comunes: bochorno.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: hipo.

Raros: dolor orofaríngeo, estornudos, tos, goteo retronasal, irritación de la garganta.

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: dispepsia.

Poco comunes: eructos, náusea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómito, dolor abdominal, boca seca, flatulencia.

Raros: heces duras, úlcera duodenal perforante, colitis neutropénica, estomatitis, distensión abdominal

Trastornos cutáneos y subcutáneos:

Poco comunes: exantema, acné.

Raros: fotosensibilidad, hiperhidrosis, piel grasa, urticaria pruriginosa, lesión cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Raros: espasmos musculares, debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Poco comunes: disuria

Raros: polaquiriuria.

Trastornos generales o en el sitio de la administración:

Comunes: fatiga.

Poco comunes: astenia, malestar general

Raros: edema, malestar en el pecho, trastornos de la marcha.

Trastornos en las pruebas de laboratorio:

Comunes: aumento de la ALT.

Poco comunes: incremento en la AST, aumento en la fosfatasa alcalina.

Raros: aumento en la producción de orina, eritrocitos en orina, disminución de sodio sérico, disminución de peso, presencia de glucosa en orina, disminución de cuenta de neutrófilos.

Las reacciones adversas observadas en las extensiones de los estudios de QAE y QME de múltiples ciclos de hasta seis ciclos de quimioterapia fueron generalmente similares a las observadas en el ciclo 1.

En otro estudio sobre náusea y vómito inducidos por quimioterapia (NVIQ) se reportó un caso de Síndrome de Stevens-Johnson como reacción secundaria severa en un paciente que recibió aprepitant con quimioterapia anticancerosa. Otros estudios

Las dosis únicas de 40 mg de EMEND también se han estudiado para la prevención de náuseas y vómito post-operatorio (NVPO) en pacientes que no están bajo tratamiento con quimioterapia y que reciben anestesia general balanceada. En estos estudios, las reacciones adversas que se observaron con una incidencia mayor en comparación con el activo (ondansetrón) incluyen: aumento de ALT, dolor abdominal alto, sonidos intestinales anormales, disartria, disnea, hipoestesia, insomnio, miosis, náuseas, trastornos sensitivos, molestias en el estómago, disminución de la agudeza visual, respiración sibilante.

Adicionalmente, en estudios clínicos para la prevención de NVPO se registraron dos experiencias adversas graves en pacientes que tomaban dosis altas de aprepitant: un caso de estreñimiento y un caso desub-ileon.

En un estudio con pacientes sin NVIQ o NVPO se reportó un caso de angioedema y la urticaria.

Experiencia Postcomercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la postcomercialización con aprepitant. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una muestra de población no determinada, no es posible generalmente un estimado confiable de la frecuencia o establecer una relación causal con el fármaco.

Trastornos cutáneos y subcutáneos: prurito, erupción, urticaria y, rara vez: Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas.

9. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

El aprepitant es un sustrato, un inhibidor débil a moderado (dependiente de la dosis) y un inductor de la enzima CYP3A4. También es un inductor de la CYP2C9.

EFFECTO DE APREPITANT SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE OTROS MEDICAMENTOS

Como inhibidor débil a moderado (125 mg/80 mg,) de la enzima CYP3A4, aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por esa enzima que se administren por vía oral al mismo tiempo. Aprepitant (125 mg/80 mg) puede aumentar en menor grado las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por la enzima CYP3A4 que se administren por vía intravenosa en concomitancia. EMEND no se debe emplear al mismo tiempo que pimocida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición dependiente de la dosis de la CYP3A4 por aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos y causar reacciones graves o mortales (véase 6. CONTRAINDICACIONES). Se ha mostrado que aprepitant induce el metabolismo de la S-warfarina y la tolbutamida, que son metabolizadas por la enzima CYP2C9. La coadministración de EMEND con estos u otros medicamentos que son metabolizados por la CYP2C9, como la fenitoína, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos. Es improbable que EMEND interactúe con medicamentos que son sustratos para la P-glicoproteína transportadora, como demostró la ausencia de interacción de EMEND con la digoxina en un estudio clínico sobre interacciones farmacológicas.

Antagonistas de la serotonina: En estudios clínicos sobre interacciones farmacológicas, aprepitant no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética del ondansetrón, del granisetron o del hidrodolasetron (el metabolito activo de dolasetron).

Corticosteroides:

Dexametasona: Cuando se coadministraron por vía oral 125 mg de EMEND y 20 mg de dexametasona el Día 1 y 80 mg diarios de EMEND y 8 mg de dexametasona los Días 2 a 5, aumentó 2.2 veces el área bajo la curva (ABC) de la dexametasona de los Días 1 a 5. Las dosis orales usuales de dexametasona se deben disminuir 50% aproximadamente cuando se coadministra con EMEND (régimen de 125 mg/80 mg), para producir concentraciones de dexametasona similares a las obtenidas cuando se administra sin EMEND. La dosis diaria de dexametasona que se administró en los estudios clínicos con EMEND sobre náusea y vómito inducidos por quimioterapia refleja una reducción de aproximadamente el 50% de la dosis de dexametasona (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).
Metilprednisolona: Cuando se coadministraron 125 mg de EMEND por vía oral y 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa el Día 1 y 80 mg diarios de EMEND por vía oral y 40 mg diarios de metilprednisolona por vía oral los Días 2 y 3, el ABC de la metilprednisolona (que es un sustrato de la CYP3A4) aumentó a 1.3 veces el Día 1 y a 2.5 veces el Día 3. Cuando se coadministra con EMEND (régimen de 125 mg/80 mg), la dosis intravenosa usual de metilprednisolona se debe disminuir 25% aproximadamente y su dosis oral usual se debe disminuir 50% aproximadamente, para producir concentraciones de metilprednisolona similares a las obtenidas cuando se administra sin EMEND.

Fármacos quimioterapéuticos: En los estudios clínicos se coadministró EMEND (régimen 125 mg/80 mg) con los siguientes fármacos quimioterapéuticos que son metabolizados principalmente o en parte por la CYP3A4: etoposido, vinorelbina, docetaxel, ifosfamida, ciclofosfamida, irinotecan y paclitaxel. Las dosis de estos medicamentos no se ajustaron para suprimir las interacciones farmacológicas potenciales. Se recomienda precaución y un seguimiento cuidadoso de los pacientes que reciben estos fármacos u otros agentes quimioterapéuticos metabolizados principalmente por la CYP3A4. En eventos postcomercialización de neurotoxicidad fue reportada una potencial reacción adversa de isofosfamida, después de la administración conjunta de aprepitant e ifosfamida.

Docetaxel: En un estudio farmacocinético separado EMEND (régimen 125 mg/80 mg) no influyó en la farmacocinética de docetaxel.

Vinorelbina: En un estudio farmacocinético separado EMEND (régimen 125 mg/80 mg) no influyó en la farmacocinética de vinorelbina.

Warfarina: Se administraron una sola dosis de 125 mg de EMEND el Día 1 y 80 mg diarios los Días 2 y 3 a sujetos sanos estabilizados bajo tratamiento crónico con warfarina. Aunque EMEND no tuvo ningún efecto sobre el ABC de la warfarina R(+) o S(-) calculada el Día 3, cinco días después de terminar la administración de EMEND había una disminución de 34% de la concentración mínima de warfarina S(-) (un sustrato de la CYP2C9) y de 14% del tiempo de protrombina (reportado como la Razón Normalizada Internacional, INR por sus siglas en inglés). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, al terminar el régimen de tres días de administración de EMEND en cada ciclo de quimioterapia se debe vigilar estrechamente el tiempo de protrombina (INR) en un período de dos semanas, en particular de los siete a los diez días, después de iniciar el régimen de 3 días de EMEND (125 mg/80 mg), de EMEND en cada ciclo de quimioterapia.

Tolbutamida: cuando se administró en una dosis de 125 mg de EMEND en el Día 1 y 80 mg/día de EMEND en los Días 2 y 3, disminuyó el ABC de tolbutamida (un sustrato de la CYP2C9) en 23% en el Día 4, 28% en el Día 8 y 15% en el Día 15, al ser administrada una sola dosis oral de tolbutamida 500 mg antes de administrar el régimen de 3 días de EMEND y en los Días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos orales: La administración de una cápsula de 100 mg de aprepitant una vez al día durante 14 días junto con un anticonceptivo oral con 35 µg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona disminuyó 43% el ABC de etinilestradiol y 8% el de noretindrona.

En otro estudio, una dosis única de un anticonceptivo oral que contenía etinilestradiol y noretindrona se administró del Día 1 al Día 21 concomitantemente con EMEND, como un régimen de 125 mg de EMEND y 80 mg/día los Días 9 y 10 con ondansetrón 32 mg IV en el Día 8 y dexametasona oral 12 mg el Día 8 y 80 mg/día los Días 9, 10 y 11. En ese estudio, el ABC de etinilestradiol disminuyó 19% el Día 10 y hasta 64% los Días 9 a 21. Aunque EMEND no afectó el ABC de noretindrona el Día 10, sí disminuyó hasta 60% los Días 9 a 21.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante y 28 días después de la administración de EMEND. Durante el tratamiento con EMEND y un mes después de su última dosis se deben utilizar métodos anticonceptivos opcionales o de respaldo.

Midazolam: EMEND aumentó el ABC de midazolam, un sensible sustrato de la CYP3A4, a 2.3 veces más el Día 1 y 3.3 veces más el Día 5 cuando se coadministraron: 2 mg de midazolam y 125 mg de EMEND el Día 1, y 2 mg de midazolam el Día 5 y 80 mg diarios de EMEND los Días 2 a 5. Se deben considerar los efectos potenciales del aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam o de otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la CYP3A4 (alprazolam, triazolam) cuando se coadministran estos medicamentos con EMEND (125 mg/80 mg).

En otro estudio en el que se administró midazolam por vía intravenosa, EMEND se administró en una dosis de 125 mg el Día 1 y de 80 mg/día en los Días 2 y 3 y midazolam 2mg IV fue administrado antes de la administración del régimen de 3 días de EMEND en los Días 4, 8 y 15. EMEND aumentó el ABC de midazolam en 25% en el Día 4 y disminuyó el ABC de midazolam en 19% en el Día 8 en relación con la dosificación de EMEND en los Días 1 al 3. Estos efectos no se consideraron de importancia clínica. El ABC de midazolam en el Día 15 fue similar a aquella observada en el inicio. Un estudio adicional se completó con la administración de midazolam por vía intravenosa y EMEND. Se administró midazolam 2 mg por vía intravenosa una hora después de la administración por vía oral de una sola dosis de EMEND 125 mg. El ABC plasmático de midazolam se incrementó 1.5 veces. Este efecto no se consideró clínicamente importante.

EFFECTO DE OTROS MEDICAMENTOS SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE APREPITANT

El aprepitant es un sustrato de la CYP3A4, por lo que la coadministración de EMEND con medicamentos que inhiben la actividad de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aprepitant. Por lo tanto, se debe tener precaución al coadministrar EMEND con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol), pero la coadministración de EMEND con inhibidores moderados de la CYP3A4 (como el diltiazem) no causa cambios de importancia clínica en las concentraciones plasmáticas de aprepitant.

Por ser aprepitant un sustrato de la CYP3A4, la coadministración de EMEND con medicamentos que son inductores potentes de la actividad de la CYP3A4 (como la rifampina) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de aprepitant y, como consecuencia, la eficacia de EMEND.

Ketoconazol: Cuando se administró una sola dosis de 125 mg de EMEND el Día 5 de un régimen de diez días de tratamiento con 400 mg diarios de ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4), el ABC de aprepitant aumentó cinco veces aproximadamente y su promedio de semivida terminal aumentó tres veces aproximadamente. Se debe tener precaución al coadministrar EMEND con inhibidores potentes de la CYP3A4.

Rifampina: Cuando se administró una dosis única de 375 mg de EMEND el Día 9 de un régimen de 14 días de tratamiento con 600 mg diarios de rifampina (un potente inductor de la CYP3A4), el ABC de aprepitant disminuyó once veces aproximadamente y su promedio de semivida terminal disminuyó tres veces aproximadamente. La coadministración de EMEND con medicamentos que inducen la actividad de la CYP3A4 puede disminuir la concentración plasmática y la eficacia de EMEND.

OTRAS INTERACCIONES

Diltiazem: En pacientes con hipertensión de leve a moderada, la coadministración de aprepitant una vez al día en una tableta equivalente a una cápsula de 230 mg de aprepitant y 120 mg de diltiazem tres veces al día durante cinco días aumentó al doble el ABC de aprepitant y 1.7 veces el ABC de diltiazem. Estos efectos farmacocinéticos no causaron cambios clínicamente significativos en el electrocardiograma, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial, que los inducidos por el diltiazem solo.

Paroxetina: La coadministración una vez al día de aprepitant en una tableta equivalente a una cápsula de aprepitant con 85 mg o 170 mg y 20 mg de paroxetina una vez al día disminuyó aproximadamente 25% las ABCs y aproximadamente 20% las C_{max} de ambos medicamentos.

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENICIDAD, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

TOXICOLOGÍA ANIMAL

Toxicidad aguda

La DL₅₀ aproximada de aprepitant por vía oral fue mayor de 2,000 mg/kg en los ratones y las ratas hembras. La DL₅₀ aproximada de aprepitant por vía peritoneal fue mayor de 800 mg/kg, pero menor de 2,000 mg/kg en las ratas hembras y mayor de 2,000 mg/kg en los ratones hembras.

Toxicidad crónica

Se evaluó la toxicidad potencial de aprepitant en una serie de estudios de hasta un año de duración con dosis repetidas por vía oral en ratas y en perros.

En las ratas, la administración de aprepitant por vía oral durante seis meses a dosis de hasta la máxima posible de 1,000 mg/kg dos veces al día (aproximadamente equivalente en las hembras a la dosis en personas adultas basándose en la exposición sistémica al medicamento) y menores que esa dosis en los machos) produjo aumentos del peso del hígado relacionados con hipertrofia hepatocelular, aumentos del peso de la tiroides relacionados con hipertrofia y/o hiperplasia celular folicular, y vacuolización celular hipofisaria. Esos cambios son una consecuencia, específica de esa especie, de la inducción de las enzimas del citocromo P-450 hepáticas en la rata, y concuerdan con los cambios observados en ratas con otros compuestos estructural y farmacológicamente distintos que inducen dichas enzimas.

En los perros que recibieron aprepitant por vía oral durante nueve meses a dosis de 5 mg/kg o más dos veces al día (13 o más veces mayores que la dosis en personas adultas basándose en la exposición sistémica al medicamento), la toxicidad se caracterizó por ligeros aumentos de la fosfatasa alcalina en el suero y disminuciones de la proporción albúmina/globulinas. Se observaron disminución significativa del aumento de peso corporal, degeneración testicular y atrofia prostática a las dosis de 25 mg/kg o más dos veces al día (31 o más veces mayores que la dosis en personas adultas basándose en la exposición sistémica al medicamento). Con 500 mg/kg dos veces al día (70 veces más que la dosis en personas adultas basándose en la exposición sistémica al medicamento) hubo un ligero aumento del peso del hígado, sin cambios histológicos correlacionados. No se observó ninguna toxicidad en los perros que recibieron 32 mg/kg/día (seis veces más que la dosis en personas adultas basándose en la exposición sistémica al medicamento) durante un año.

Carcinogenicidad

Se hicieron estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas durante dos años. Los ratones desarrollaron adenomas hepatocelulares y/o carcinomas a dosis de 500 a 2000 mg/kg/día (en hembras) y carcinomas hepatocelulares a dosis de 1000 y 2000 mg/kg/día (en machos). La exposición sistémica a estas dosis en ratones fue aproximadamente de 2.5 a 3.6 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada. En las ratas se desarrollaron adenomas hepatocelulares a dosis de 5 a 1000 mg/kg dos veces al día (en las hembras), y de 125 mg/kg dos veces al día (en los machos), carcinomas hepatocelulares a dosis de 125 a 1000 mg/kg dos veces al día (en hembras), adenomas foliculares tiroideos a dosis de 125 a 1000 mg/kg dos veces al día (en las hembras y en los machos), y carcinomas foliculares tiroideos a dosis de 125 a 1000 mg/kg dos veces al día (en los machos). A esas dosis, las exposiciones sistémicas en las ratas fueron menores que o arriba de aproximadamente 2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada. Los tumores en hígado y tiroideos de esos tipos, son una consecuencia específica de esa especie, de la inducción de las enzimas del citocromo P-450 hepáticas en roedores, y concuerdan con los cambios observados en roedores con otros compuestos estructural y farmacológicamente distintos que inducen dichas enzimas.

Mutagenicidad

El aprepitant no fue mutagénico ni genotóxico en las pruebas realizadas para detectar mutagenicidad, roturas del filamento de ADN y aberraciones cromosómicas, y resultó negativo en las pruebas in vitro de mutagénesis microbiana y de células linfoblastoides humanas TK6, de rotura del filamento de ADN en hepatocitos de rata en elución alcalina y de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, y en la prueba in vivo de micronúcleos en médula ósea de ratón.

Reproducción

El aprepitant administrado a ratas hembras a dosis de hasta la máxima posible de 1,000 mg/kg dos veces al día (aproximadamente equivalente a la dosis en personas adultas basándose en la exposición sistémica al medicamento) no tuvo ningún efecto sobre la conducta reproductora, la fertilidad ni la supervivencia de los embriones y los fetos. La administración de aprepitant a ratas machos a dosis de hasta la máxima posible de 1,000 mg/kg dos veces al día (menor que la dosis en personas adultas basándose en la exposición sistémica al medicamento) no tuvo ningún efecto sobre la conducta reproductora, la fertilidad, la supervivencia de los embriones y los fetos, el número y la movilidad de los espermatozoides, el peso de los testículos, ni el aspecto microscópico de los testículos y los epidídimos.

Desarrollo

En las ratas que recibieron dosis orales de aprepitant de hasta 1,000 mg/kg dos veces al día y en las conejas que recibieron 25 mg/kg/día (hasta 1.5 veces más que la exposición sistémica en los seres humanos adultos) no hubo ningún indicio de toxicidad sobre el desarrollo fetal, según indicó la supervivencia de los embriones y los fetos y el peso y la morfología externa, visceral y esquelética de los fetos. A esas dosis, aprepitant pasó a través de la placenta en ratas y conejos.

Las concentraciones de aprepitant en el plasma de los fetos fueron aproximadamente 27% y 56% de sus concentraciones en el plasma materno, tanto en las ratas como en las conejas, respectivamente.

Se encontraron concentraciones significativas de aprepitant en la leche de las ratas que recibieron 1,000 mg/kg dos veces al día. A esa dosis, el promedio de concentración del medicamento en la leche fue de 90% del promedio de concentración en el plasma materno.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

PREVENCIÓN DE LA NÁUSEA Y EL VÓMITO INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA

EMEND (aprepitant) está disponible en cápsulas para su administración por vía oral.

EMEND se administra por 3 días como parte de un régimen que incluye un corticosteroide y un antagonista 5-HT₃. Consulte la información para prescribir del antagonista 5-HT₃ para la coadministración previa al inicio del tratamiento con EMEND.

EMEND se administra durante tres días como parte de un régimen que incluye un corticosteroide y un antagonista de la serotonina. La dosificación recomendada de EMEND es de 125 mg por vía oral una hora antes del tratamiento quimioterapéutico (el Día 1) y 80 mg una vez al día por la mañana los Días 2 y 3.

En los estudios clínicos se empleó el régimen siguiente para la prevención de náusea y vómito relacionados con quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica:

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND*	125 mg	80 mg	80 mg	nada
Dexametasona**	12 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral
Antagonista del 5-HT ₃	Consulte la información para prescribir del antagonista del 5-HT ₃ seleccionado para una dosificación apropiada.	nada	nada	nada

*EMEND se administró por vía oral una hora antes de la quimioterapia el Día 1 y en la mañana los Días 2 y 3.

**La dexametasona debe administrarse 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1 y en la mañana los Días 2 a 4. Las interacciones farmacológicas dependen de la dosis de dexametasona.

La dosis recomendada para la prevención de la náusea y el vómito relacionados con quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica:

	Día 1	Día 2	Día 3
EMEND*	125 mg	80 mg	80 mg
Dexametasona**	12 mg por vía oral	nada	nada
Antagonista del 5-HT ₃	Consulte la información para prescribir del antagonista del 5-HT ₃ seleccionado para una dosificación apropiada. 2X8 mg por vía oral	nada	nada

*EMEND se administró por vía oral una hora antes de la quimioterapia el Día 1 y en la mañana los Días 2 y 3.

**La dexametasona debe administrarse 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1. Las interacciones farmacológicas dependen de la dosis de dexametasona.

INFORMACIÓN GENERAL

Véase en 10. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS información adicional sobre la coadministración de EMEND y corticosteroides.

Consúltese la información completa para prescribir de los fármacos antieméticos que se administren.

EMEND se puede tomar con o sin alimentos.

No es necesario ajustar la dosificación según edad, sexo, raza o Índice de Masa Corporal (IMC) del paciente.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina <30 ml/min) ni en los pacientes con nefropatía terminal tratados con hemodiálisis.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (puntuación de Child-Pugh de 5 a 9). No hay datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática severa (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

12. SOBREDOSIFICACIÓN

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación de EMEND. Las dosis únicas de hasta 600 mg de aprepitant fueron generalmente bien toleradas por sujetos sanos. El aprepitant fue generalmente bien tolerado cuando se administró a dosis de 375 mg una vez al día hasta por 42 días a pacientes en estudios que no eran sobre la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia. En 33 pacientes con cáncer, la administración de una sola dosis de 375 mg de aprepitant el Día 1 y 250 mg una vez al día los Días 2 a 5 fue generalmente bien tolerada.

Se reportaron somnolencia y cefalea en un paciente que ingirió 1,440 mg de aprepitant.

En el caso de una sobredosificación de EMEND, se debe suspender su administración, aplicar tratamiento general de apoyo y vigilar al paciente. Debido a la actividad antiemética de aprepitant, puede resultar ineficaz la administración de eméticos.

La hemodiálisis no extrae el aprepitant.

13. PRESENTACIONES

Caja con 1 cápsula de 125 mg y 2 cápsulas de 80 mg

Caja con 1 cápsula de 125 mg

Caja con 2 cápsulas de 80 mg

Estuche con 1 cápsula de 125 mg y 2 cápsulas de 80 mg

Estuche con 1 cápsula de 125 mg

Estuche con 2 cápsulas de 80 mg

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se use en el embarazo ni en la lactancia.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

SCHERING - PLOUGH, S.A. de C.V.

Av. 16 DE Septiembre No. 301, Col. Xaltocan. C.P. 16090, D.F., México.

16. NÚMERO DE REGISTRO E IPP

Reg. No. 130M2003 SSA IV

IPP No:

1. EMEND IV

EMEND IV (dimeglumina de fosaprepitant vía intravenosa, MSD, al que en lo sucesivo se denominará fosaprepitant, MSD) es un profármaco de aprepitant.

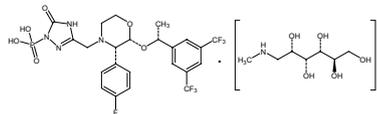
2. NOMBRE GENÉRICO

Dimeglumina de fosaprepitant, MSD.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

La dimeglumina de fosaprepitant es un profármaco de aprepitant. Su descripción química es sal del 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol [3-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenilo)-4-morfolinil]metil]-2,5-dihidro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-il]fosfonato (2:1).

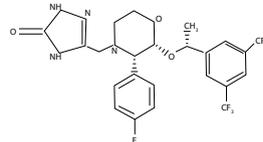
Su fórmula empírica es $C_{23}H_{22}F_7N_4O_8P \times 2(C_6H_7NO_2)$ y su fórmula estructural es:



La dimeglumina de fosaprepitant es un polvo amorfo, blanco o blanquecino, con un peso molecular de 1004.83. Es libremente soluble en agua.

El aprepitant es una sustancia estructuralmente novedosa, antagonista de los receptores neurocinina 1 de la sustancia P (NK₁), cuya descripción química es: 5-[[[(2*R*,3*S*)-2-[(1*R*)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3-(4-fluorofenilo)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-ona.

Su fórmula empírica es $C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$ y su fórmula estructural es:



El aprepitant es un sólido cristalino blanco o blanquecino, con un peso molecular de 534.43. Es prácticamente insoluble en agua. Aprepitant es escasamente soluble en etanol y acetato de isopropilo y ligeramente soluble en acetónitrilo.

Ingredientes activos

EMEND IV se encuentra disponible como infusión de 150 mg y 115 mg IV. Cada frasco ampula de EMEND IV 115 mg para administración intravenosa en la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia contiene 188 mg de dimeglumina de fosaprepitant equivalente a 115 mg de fosaprepitant libre de ácido. Cada frasco ampula de EMEND IV 150 mg para administración intravenosa en la NVIQ contiene 245.3 mg de dimeglumina de fosaprepitant equivalente a 150 mg de fosaprepitant libre de ácido.

Ingredientes inactivos

Cada frasco ampula de EMEND IV 115 mg para la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia contiene los siguientes ingredientes inactivos: edetato disódico, polisorbato 80 (57.5 mg), lactosa anhidra, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH). Cada frasco ampula de EMEND IV 150 mg para la náusea y el vómito inducidos por quimioterapia contiene los siguientes ingredientes inactivos: edetato disódico, polisorbato 80 (75 mg), lactosa anhidra, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico (para ajustar el pH).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

EMEND IV está indicado, en combinación con otros antieméticos, para la prevención de la náusea y el vómito agudos y tardíos asociados con los ciclos inicial y subsecuentes de:

- quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).
- quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

5. CONTRAINDICACIONES

EMEND IV está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a EMEND IV, a aprepitant, a polisorbato 80 o a cualquiera otro de los componentes del producto.

EMEND IV no debe usarse simultáneamente con pimocida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) por aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos y causar reacciones graves o potencialmente mortales (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

6. PRECAUCIONES GENERALES

Ya que fosaprepitant se convierte con rapidez en aprepitant (un inhibidor de débil a moderado de la isoenzima CYP3A4), fosaprepitant debe usarse con precaución en pacientes que están recibiendo medicamentos por vía oral que son metabolizados principalmente por la isoenzima CYP3A4; algunos fármacos quimioterapéuticos son metabolizados por la enzima CYP3A4 (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). La inhibición moderada de la isoenzima CYP3A4 por aprepitant y la inhibición débil de CYP3A4 por fosaprepitant 150 mg podría aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos administrados por vía oral (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). El efecto de aprepitant por vía oral en la farmacocinética de sustratos de la isoenzima CYP3A4 administrados por vía oral es más grande que el efecto de aprepitant por vía oral en la farmacocinética de sustratos de la isoenzima CYP3A4 administrados por vía intravenosa (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Reportes aislados de reacciones de hipersensibilidad inmediata que incluyeron rubor, eritema y disnea ocurrieron durante la infusión de fosaprepitant. Estas reacciones de hipersensibilidad por lo general han respondido a la suspensión de la infusión y a la administración del tratamiento apropiado. No se recomienda reiniciar la infusión en pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad.

La coadministración de aprepitant por vía oral con warfarina puede ocasionar una reducción clínicamente significativa en el Rango Internacional Normalizado (INR, por sus siglas en inglés) del tiempo de protrombina. En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, debe vigilarse estrechamente el INR durante un período de dos semanas, y en particular entre los 7 y 10 días, después de iniciar el régimen de tres días de administración de fosaprepitant seguido de aprepitant por vía oral de cada ciclo de quimioterapia (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant o aprepitant por vía oral y en los 28 días siguientes. Deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosaprepitant o aprepitant por vía oral y durante un mes después de la última dosis (véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de EMEND IV en pacientes pediátricos.

Uso en pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos, la eficacia y la seguridad de aprepitant en los pacientes de edad avanzada (>65 años) fueron comparables a las observadas en pacientes de menor edad (menores de 65 años). No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

7. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Sólo debe usarse EMEND IV durante el embarazo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para la madre y el feto.

Lactancia

EMEND IV, cuando se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en aprepitant. El aprepitant es excretado con la leche en las ratas lactantes. No se sabe si este medicamento es excretado con la leche humana. Debido a que muchos medicamentos son excretados con la leche humana y a los posibles efectos adversos de aprepitant en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o la administración del medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Ya que fosaprepitant se convierte en aprepitant, es de esperarse que las reacciones adversas asociadas con aprepitant también se presenten con EMEND IV.

La seguridad total de fosaprepitant se evaluó en aproximadamente 1,100 personas, y la seguridad general de aprepitant se evaluó en aproximadamente 6,500 personas.

PREVENCIÓN DE LA NÁUSEA Y EL VÓMITO INDUCIDOS POR QUIMIOTERAPIA (NVIQ)

Aprepitant por vía oral

Quimioterapia altamente emetogénica (QAE)

En dos estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica (QAE), 544 pacientes fueron tratados con aprepitant durante el Ciclo 1 de quimioterapia y 413 de estos pacientes continuaron en la extensión de múltiples ciclos hasta seis ciclos de quimioterapia. Se administró aprepitant por vía oral combinado con ondansetrón y dexametasona (régimen de aprepitant) y fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios clínicos se describieron como de intensidad de leve a moderada.

En el Ciclo 1, se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 19% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 14% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar. El tratamiento se suspendió debido a reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 0.6% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 0.4% de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar.

Las reacciones adversas más comunes relacionadas con el medicamento, reportadas en los pacientes tratados con el régimen de aprepitant y más frecuentes que con el tratamiento estándar, fueron: hipo (4.6%), elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) (2.8%), dispepsia (2.6%), estreñimiento (2.4%), cefalea (2.0%) y disminución del apetito (2.0%).

En un estudio clínico adicional controlado activo en 1,169 pacientes que recibieron aprepitant y QAE, el perfil de reacciones adversas fue generalmente similar al observado en los otros estudios de QAE con aprepitant.

Quimioterapia moderadamente emetogénica (QME)

En dos estudios clínicos bien controlados en pacientes que recibieron quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica (QME), 868 pacientes fueron tratados con aprepitant durante el Ciclo 1 de quimioterapia y 686 de estos pacientes continuaron en las extensiones de múltiples ciclos hasta cuatro ciclos de quimioterapia. En ambos estudios se administró aprepitant por vía oral combinado con ondansetrón y dexametasona (régimen de aprepitant) y fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en esos estudios clínicos se describieron como de intensidad leve a moderada.

En el análisis combinado en el Ciclo 1 de los datos de esos dos estudios, se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 14% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 15% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. El tratamiento se discontinuó debido a reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 0.7% de los pacientes tratados con el régimen de aprepitant en comparación con aproximadamente el 0.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control.

La reacción adversa más común relacionada con el medicamento, con una incidencia mayor en los pacientes con el régimen de aprepitant que con el tratamiento control, fue fatiga (1.4%).

Quimioterapia alta y moderadamente emetogénica

En un análisis conjunto de QAE y QME las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento se reportaron en los pacientes tratados con el régimen de aprepitant con una mayor incidencia que con el tratamiento control:

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($> 1/10,000$, $< 1/1,000$)]

Infección e infestaciones:

Raras: candidiasis, infección estafilocócica

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Poco comunes: anemia, neutropenia febril

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Comunes: disminución del apetito

Raras: poliipsia

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: ansiedad

Raras: desorientación, estado de ánimo eufórico

Trastornos del sistema nervioso:

Poco comunes: mareos, somnolencia

Raras: trastorno cognitivo, letargo, disgeusias

Trastornos oculares:

Raras: conjuntivitis

Trastornos del oído y el laberinto:

Raras: tinnitus

Trastornos cardíacos:

Poco comunes: palpitaciones

Raro: bradicardia, trastorno cardiovascular

Trastornos vasculares:

Poco comunes: bochorno

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Comunes: hipo

Raras: dolor orofaríngeo, estornudos, tos, goteo retrorinal, irritación de la garganta

Trastornos gastrointestinales:

Comunes: dispepsia

Poco comunes: eructos, náusea, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómito, dolor abdominal, boca seca, flatulencia

Raras: heces duras, úlcera duodenal perforante, colitis neutropénica, estomatitis, distensión abdominal

Trastornos cutáneos y subcutáneos:

Poco comunes: prurito, acné,

Raras: reacción de fotosensibilidad, hiperhidrosis, seborrea, lesión de la piel, erupción pruriginosa

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Raras: espasmos musculares, debilidad muscular

Poco comunes: disuria

Raras: polaquiuria

Trastornos generales y del sitio de administración:

Comunes: astenia/fatiga

Poco comunes: astenia, malestar general

Raras: edema, malestar en el pecho, trastornos de la marcha

Análisis de laboratorio:

Comunes: elevación de la ALT (alanina aminotransferasa)

Poco comunes: elevación de la AST (aspartato aminotransferasa), elevación de la fosfatasa alcalina,

Raras: aumento en la producción de orina, células rojas en orina positivas, disminución de sodio en sangre, disminución de peso, presencia de glucosa en sangre, disminución de cuenta de neutrófilos

Los perfiles de reacciones adversas en las extensiones de los estudios de QAE y QME de múltiples ciclos, hasta seis ciclos de quimioterapia, fueron generalmente similares a los observados en el Ciclo 1.

En otro estudio de náusea y vómito inducidos por quimioterapia (NVIQ), se reportó un caso de síndrome de Stevens-Johnson como reacción adversa grave en un paciente que recibió aprepitant con la quimioterapia anticancerosa.

Fosaprepitant

En un estudio clínico con control activo en pacientes que recibieron QAE, se evaluó la seguridad en 1,143 pacientes que recibieron el régimen de 1 día de EMEND IV 150 mg comparado con 1,169 pacientes que recibían el régimen de 3 días de EMEND (aprepitant). El perfil de seguridad fue generalmente similar al observado en estudios anteriores de QAE con aprepitant.

Las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes relacionadas con el medicamento que ocurrieron con fosaprepitant 150 mg y no han sido reportadas en estudios clínicos recientes con aprepitant por vía oral (régimen de 3 días) como se describen a continuación.

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) Raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)]

Trastornos generales y del sitio de administración:

Poco comunes: eritema en el sitio de infusión, prurito en el sitio de infusión, dolor en el sitio de infusión

Raras: induración en el sitio de infusión

Análisis de laboratorio:

Poco comunes: aumento en la presión sanguínea

Trastornos cutáneos y subcutáneos:

Poco comunes: eritema

Trastornos vasculares:

Poco frecuentes: rubor, tromboflebitis, (predominantemente, tromboflebitis en el sitio de infusión)

PREVENCIÓN DE LA NÁUSEA Y EL VÓMITO POSTQUIRÚRGICO (NVPQ)

En estudios clínicos bien controlados de pacientes que recibieron anestesia general balanceada, 564 pacientes recibieron 40 mg de aprepitant por vía oral y 538 pacientes recibieron 4 mg de ondansetrón IV. Aprepitant fue generalmente bien tolerado. La mayoría de las reacciones adversas reportadas en estos estudios clínicos se describieron como de intensidad leve a moderada.

Se reportaron reacciones adversas clínicas relacionadas con el medicamento en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con 40 mg de aprepitant en comparación con aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con 4 mg de ondansetrón IV.

La reacción adversa más común relacionada con el medicamento reportada en los pacientes tratados con aprepitant con una mayor incidencia que con ondansetrón fue aumento de ALT (1.1%).

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el medicamento se observaron en los pacientes tratados con aprepitant con una mayor incidencia que con el ondansetrón:

[Comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) Poco comunes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) Raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)]

Trastornos psiquiátricos:

Poco comunes: insomnio

Trastornos del sistema nervioso:

Poco comunes: disartria, hipoestesia, alteraciones sensoriales

Trastornos oculares:

Poco comunes: miosis, disminución de la agudeza visual

Trastornos cardíacos:

Poco comunes: bradicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Poco comunes: disnea, sibilancias

Trastornos gastrointestinales:

Poco comunes: dolor en la parte alta del abdomen, sonidos intestinales anormales, boca seca, náusea, molestia estomacal

Análisis de laboratorio:

Comunes: elevación de la ALT

Además, en estudios clínicos de náusea y vómito postquirúrgico (NVPQ) en pacientes que tomaron una dosis más alta de aprepitant se reportaron dos reacciones adversas graves: un caso de estreñimiento y un caso de íleo paralítico.

Otros estudios

Se reportaron angioedema y urticaria como reacciones adversas graves en un paciente que recibió aprepitant en un estudio no relacionado con NVIQ ni NVPQ.

Experiencia Postcomercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la postcomercialización. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una muestra de población no determinada, generalmente no es posible un estimado confiable de la frecuencia o establecer una relación causal con el fármaco.

Trastornos cutáneos y subcutáneos: prurito, erupción, urticaria rara vez: síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas

Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas que han sido observadas durante la infusión de fosaprepitant pueden incluir las siguientes: rubor, eritema, disnea (véase 7. PRECAUCIONES).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Tras la administración de fosaprepitant, es probable que ocurran interacciones medicamentosas con los fármacos que interactúan con aprepitant. La siguiente información se derivó a partir de datos de estudios conducidos con aprepitant por vía oral y de estudios realizados con fosaprepitant administrado al mismo tiempo que dexametasona, midazolam o diltiazem.

Aprepitant actúa como sustrato, inhibidor de débil a moderado e inductor de la isoenzima CYP3A4. Aprepitant también actúa como inductor de la isoenzima CYP2C9.

EMEND IV 150 mg, administrado como dosis única, es un inhibidor débil de CYP3A4 y no induce al CYP3A4. Se anticipa que EMEND IV 150 mg podría causar una inducción menor o no mayor de CYP2C9 que la que ha causado la administración de aprepitant por vía oral.

EFFECTOS DE FOSAPREPITANT/APREPITANT SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE OTROS FÁRMACOS

Aprepitant, como un inhibidor de débil a moderado de CYP3A4, y EMEND IV 150 mg, como un inhibidor débil de CYP3A4, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos por vía oral metabolizados a través de CYP3A4 que se administren al mismo tiempo.

Fosaprepitant no debe usarse simultáneamente con pimozida, terfenadina, astemizol o cisaprida. La inhibición de la isoenzima CYP3A4 por aprepitant puede aumentar las concentraciones plasmáticas de esos fármacos y causar reacciones graves o potencialmente mortales (véase 6. CONTRAINDICACIONES).

Se ha demostrado que aprepitant induce el metabolismo de la S(-) warfarina y de la tolbutamida, que se metabolizan por la isoenzima CYP2C9. La coadministración de fosaprepitant o aprepitant con estos u otros medicamentos que son metabolizados por la CYP2C9, como la fenitoína, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de esos medicamentos.

Es poco probable que fosaprepitant o aprepitant interactúen con los fármacos que son sustratos del transportador de P-glicoproteínas, como lo demostró la nula interacción de aprepitant por vía oral con digoxina en un estudio clínico sobre interacciones medicamentosas.

Antagonistas de la 5-HT₂: En los estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas, aprepitant no tuvo efectos de importancia clínica sobre la farmacocinética de ondansetrón, granisetron o hidrolasetrón (el metabolito activo de dolasetron).

Corticosteroides:

Dexametasona: Fosaprepitant 150 mg administrado como una dosis única por vía intravenosa en el Día 1 aumentó el ABC_{0-24h} de dexametasona, un sustrato de CYP3A4, aproximadamente 2.0 veces los Días 1 y 2 cuando se administró dexametasona al mismo tiempo como una dosis única por vía oral de 8 mg en los Días 1, 2, y 3. La dosis orales de dexametasona en los días 1 y 2 deben reducirse aproximadamente el 50% cuando se administra al mismo tiempo que fosaprepitant 150 mg IV, en el Día 1 para alcanzar exposiciones de dexametasona similares a aquellas obtenidas cuando se administró sin fosaprepitant 150 mg.

Cuando se administró aprepitant por vía oral en un régimen de 125 mg combinados con 20 mg de dexametasona por vía oral el Día 1, y cuando se administró aprepitant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinados con 8 mg de dexametasona por vía oral los Días 2 al 5, aprepitant aumentó 2.2 veces el ABC de la dexametasona, un sustrato de la

isozenzima CYP3A4, los Días 1 y 5. Las dosis habituales de dexametasona deben reducirse aproximadamente al 50% cuando se coadministra con un régimen de fosaprepitant 115 mg seguido por aprepitant, para lograr exposiciones de la dexametasona similares a las que se obtienen cuando se administra sin aprepitant. En los estudios clínicos para tratamiento de náusea y vómito inducidos por quimioterapia con aprepitant por vía oral, la dosis diaria de dexametasona administrada refleja una reducción aproximada del 50% (véase 13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN). **Metilprednisolona:** Cuando se administró aprepitant por vía oral en un régimen de 125 mg combinados con 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa el Día 1, y aprepitant por vía oral en dosis de 80 mg/día combinados con 125 mg de metilprednisolona por vía intravenosa los Días 2 y 3, aprepitant aumentó 1.3 veces el ABC de la metilprednisolona el Día 1 y 2.5 veces el Día 3. Las dosis habituales de metilprednisolona por vía intravenosa deben reducirse aproximadamente al 25%, y las dosis habituales de metilprednisolona por vía oral deben reducirse aproximadamente al 50%, cuando se coadministra con un régimen de fosaprepitant 115 mg seguido por aprepitant, para lograr exposiciones de la metilprednisolona similares a las que se obtienen cuando se administra sin aprepitant.

Fármacos quimioterapéuticos: En los estudios clínicos, se administró el régimen de aprepitant con los siguientes fármacos quimioterapéuticos, que son metabolizados principalmente o en parte por la isoenzima CYP3A4: etopósido, vinorelbina, docetaxel y paclitaxel. Las dosis de estos medicamentos no se ajustaron en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

Docetaxel: En un estudio farmacocinético separado, aprepitant por vía oral (en un régimen para NVIQ) no influyó en la farmacocinética de docetaxel.

Vinorelbina: En un estudio farmacocinético separado, aprepitant por vía oral (en un régimen para NVIQ) no influyó en la farmacocinética de vinorelbina.

Warfarina: Se administró una dosis única de 125 mg de aprepitant por vía oral el Día 1 y 80 mg/día los Días 2 y 3 a sujetos sanos establistados bajo tratamiento crónico con warfarina. Aunque aprepitant por vía oral no tuvo ningún efecto sobre el ABC de la warfarina $R(+) + S(-)$ medida el Día 3, cinco días después de terminar la administración de aprepitant por vía oral se observó una disminución del 34% en la concentración mínima de warfarina $S(-)$ (un sustrato de la CYP2C9), acompañada de una reducción del 14% en el tiempo de protrombina (reportado como Rango Internacional Normalizado o INR). En los pacientes bajo tratamiento crónico con warfarina, debe vigilarse estrechamente el tiempo de protrombina (INR) durante el periodo de dos semanas, y en particular entre los 7 y 10 días, después de iniciar fosaprepitant en cada ciclo de quimioterapia.

Tolbutamida: La administración de aprepitant por vía oral en dosis de 125 mg el Día 1 y de 80 mg/día los Días 2 y 3 redujo 23% el ABC de la tolbutamida (un sustrato de la isoenzima CYP2C9) el Día 4, 28% el Día 8 y 15% el Día 15, cuando se administró una dosis de 500 mg de tolbutamida por vía oral antes de administrar el régimen de tres días de aprepitant por vía oral y los días 4, 8 y 15.

Anticonceptivos por vía oral: La administración de una cápsula de 100 mg de aprepitant por vía oral una vez al día durante 14 días junto con un anticonceptivo por vía oral con 35 mcg de etinilestradiol y 1 mg de noretindrona disminuyó 43% el ABC de etinilestradiol y 8% el ABC de noretindrona. En otro estudio, se administró un anticonceptivo por vía oral que contenía etinilestradiol y noretindrona en dosis únicas los Días 1 al 21 junto con aprepitant por vía oral, administrado en un régimen de 125 mg el Día 8 y 80 mg/día los Días 9 y 10 combinado con 32 mg de ondansetrón IV el Día 8 y dexametasona por vía oral, 12 mg el Día 8 y 8 mg/día los Días 9, 10 y 11. En el estudio, el ABC de etinilestradiol disminuyó 19% el Día 10, y las concentraciones mínimas de etinilestradiol se redujeron hasta 64% durante los Días 9 al 21. Si bien aprepitant por vía oral no tuvo efecto alguno sobre el ABC de la noretindrona el Día 10, hubo una reducción de hasta 60% en las concentraciones mínimas de noretindrona durante los Días 9 al 21.

La eficacia de los anticonceptivos hormonales puede disminuir durante la administración de fosaprepitant o aprepitant y en los 28 días siguientes. Deben usarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo durante el tratamiento con fosaprepitant o aprepitant y durante un mes después de la última dosis.

Midazolam: Fosaprepitant 150 mg administrado como una dosis única por vía intravenosa en el Día 1 aumentó el ABC_{0-6} de midazolam aproximadamente 1.8 veces en el Día 1 y no tuvo ningún efecto (1.0 veces) en el Día 4 cuando midazolam se administró al mismo tiempo que una dosis única por vía oral de 2 mg en los Días 1 y 4. Fosaprepitant 150 mg IV es un inhibidor débil de CYP3A4 como dosis única en el Día 1 sin evidencia de inhibición o inducción de CYP3A4 observada en el Día 4.

En resumen cuando fosaprepitant se administró como una dosis única de 100 mg durante 15 minutos, junto con una dosis única de 2 mg de midazolam el ABC plasmático de midazolam aumentó 1.6 veces. Este efecto no se consideró clínicamente importante.

El ABC de midazolam aumentó 2.3 veces el Día 1 y 3.3 veces el Día 5, cuando se coadministró una dosis por vía oral única de 2 mg de midazolam los Días 1 y 5 de un régimen de 125 mg de aprepitant por vía oral el Día 1 y 80 mg/día los Días 2 al 5. Se deben considerar los efectos potenciales del aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam o de otras benzodiazepinas que son metabolizadas por la CYP3A4 (alprazolam, triazolam) cuando se coadministren estos medicamentos con fosaprepitant o aprepitant.

En otro estudio en el que se administró midazolam por vía intravenosa, se administró aprepitant por vía oral en dosis de 125 mg el Día 1 y de 80 mg/día los Días 2 y 3, y se administraron 2 mg IV de midazolam antes de la administración del régimen de 3 días de aprepitant por vía oral y los Días 4, 8 y 15. Aprepitant por vía oral aumentó 25% el ABC de midazolam el Día 4 y disminuyó 19% el ABC de midazolam el Día 8 en relación con la administración de aprepitant por vía oral los Días 1 al 3. Estos efectos no se consideraron clínicamente importantes. El ABC de midazolam el día 15 fue similar a la observada al inicio.

Se llevó a cabo un estudio adicional en el que se administró midazolam por vía intravenosa y aprepitant por vía oral. Se administraron 2 mg de midazolam por vía intravenosa 1 hora después de la administración por vía oral de una sola dosis de 125 mg de aprepitant. El ABC de midazolam en plasma aumentó 1.5 veces. Este efecto no se consideró clínicamente importante.

EFFECTOS DE OTROS FÁRMACOS SOBRE LA FARMACOCINÉTICA DE APREPITANT

El aprepitant es un sustrato de la isoenzima CYP3A4; por lo tanto, la coadministración de fosaprepitant o aprepitant con fármacos que inhiben la actividad de la CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de aprepitant. Por lo que, se debe tener precaución al coadministrar fosaprepitant o aprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol), pero la coadministración de aprepitant con inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, diltiazem) no ocasiona cambios de importancia clínica en las concentraciones plasmáticas de aprepitant. El aprepitant es un sustrato de la isoenzima CYP3A4; por lo tanto, la coadministración de fosaprepitant o aprepitant con fármacos que inducen potentemente la actividad de la CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de aprepitant y, en consecuencia, la eficacia.

Ketoconazol: Cuando se administró una sola dosis de 125 mg de aprepitant por vía oral el Día 5 de un régimen de diez días con 400 mg/día de ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, el ABC de aprepitant aumentó aproximadamente 5 veces, y su semivida terminal media aumentó aproximadamente tres veces. Se debe tener precaución al coadministrar fosaprepitant o aprepitant con inhibidores potentes de la CYP3A4.

Rifampicina: Cuando se administró una sola dosis de 375 mg de aprepitant por vía oral el Día 9 de un régimen de 14 días con 600 mg/día de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, el ABC de aprepitant se redujo aproximadamente 11 veces, y su semivida terminal media disminuyó aproximadamente 3 veces. La coadministración de fosaprepitant o aprepitant con fármacos que inducen la actividad de la CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas y, en consecuencia, la eficacia.

OTRAS INTERACCIONES

Diltiazem: En pacientes con hipertensión de leve a moderada, la infusión de 100 mg de fosaprepitant en el curso de 15 minutos, simultánea con la administración de 120 mg de diltiazem tres veces al día, aumentó 1.5 veces el ABC de aprepitant y 1.4 veces el ABC de diltiazem. Los efectos farmacocinéticos ocasionaron una reducción ligera, pero clínicamente importante, de la presión arterial diastólica (reducción de 16.8 mmHg con fosaprepitant, comparada con 10.5 mmHg sin fosaprepitant), y pueden ocasionar una reducción ligera, pero clínicamente importante, de la presión arterial sistólica (reducción de 24.4 mmHg con fosaprepitant, comparada con 18.8 mmHg sin fosaprepitant), pero no hubo cambios clínicamente importantes en la frecuencia cardíaca ni en el intervalo PR, más allá de los cambios inducidos por diltiazem solo.

En el mismo estudio, la administración de aprepitant una vez al día (en una presentación en tableta comparable con 230 mg de la presentación en cápsula), simultánea con la administración de 120 mg de diltiazem tres veces al día durante 5 días, aumentó al doble el ABC de aprepitant y 1.7 veces el ABC de diltiazem. Estos efectos farmacocinéticos

no causaron cambios importantes en el electrocardiograma, la frecuencia cardíaca ni la presión arterial mayores que los inducidos por diltiazem solo.

Paroxetina: La coadministración de dosis únicas diarias de aprepitant (en una presentación en tableta comparable con 85 mg o 170 mg de la presentación en cápsula), con 20 mg de paroxetina una vez al día, redujo el ABC aproximadamente 25% y la C_{max} aproximadamente 20%, tanto de aprepitant como de paroxetina.

10. PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON CARCINOGENÉSIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENÉSIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

TOXICOLOGÍA EN ANIMALES

Toxicidad aguda

La dosis letal 50 (DL_{50}) después de una dosis por vía oral de aprepitant fue >2000 mg/kg en ratones y ratas hembras. La DL_{50} aproximada de fosaprepitant tras la administración intravenosa fue >500 mg/kg en ratones hembra y >200 mg/kg en ratas hembra.

Toxicidad crónica

El fosaprepitant, cuando se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en aprepitant. La toxicidad potencial de aprepitant se evaluó en una serie de estudios de toxicidad por vía oral de dosis repetidas en ratas y en perros hasta por un año.

En las ratas, la administración por vía oral de aprepitant durante

6 meses, en dosis hasta la máxima factible de 1,000 mg/kg dos veces al día (aproximadamente equivalente [en las hembras] o más baja [en los machos] a la dosis para personas adultas basada en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg) produjo un aumento en el peso del hígado que se correlacionó con hipertrofia hepatocelular, un aumento en el peso de la tiroides que se correlacionó con hipertrofia o hiperplasia (o ambas) de las células foliculares tiroideas, y vacuolización de las células hipofisarias. Estos efectos son una consecuencia de la inducción de las enzimas hepáticas del citocromo P450 en la rata, específica de la especie, y concuerdan con los cambios observados en las ratas con otros compuestos, disímiles en términos estructurales y farmacológicos, que han demostrado inducción de las enzimas hepáticas del citocromo P450.

En los perros que recibieron aprepitant por vía oral durante nueve meses en dosis ≥ 5 mg/kg o más dos veces al día (mayores o equivalentes a 13 veces la dosis para personas adultas, con base en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg), la toxicidad se caracterizó por ligeros aumentos de la fosfatasa alcalina en el suero y disminuciones en la relación albúmina/globulinas. Se observó una notable reducción en el aumento de peso corporal, degeneración testicular y atrofia prostática con dosis

≥ 25 mg/kg dos veces al día (mayores o equivalentes a 31 veces la dosis para personas adultas, con base en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg). Se observó un incremento ligero en el peso del hígado, sin correlaciones histológicas, con dosis de 500 mg/kg dos veces al día (70 veces la dosis para personas adultas, con base en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg). No se observó toxicidad alguna en los perros que recibieron dosis de 32 mg/kg/día (6 veces la dosis para personas adultas, con base en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg) durante un año.

Carcinogénesis

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas durante dos años con aprepitant por vía oral. Los ratones hembras desarrollaron adenomas hepatocelulares y/o carcinomas con dosis de 500 a 2,000 mg/kg/día y los ratones macho carcinomas hepatocelulares con dosis de 1,000 a 2,000 mg/kg/día. Con esas dosis, la exposición sistémica fue aproximadamente 2.5 a 3.6 veces la exposición en humanos con las dosis recomendadas. Las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares con dosis de 5 a 1,000 mg/kg dos veces al día (en las hembras) y de 125 mg/kg dos veces al día (en los machos); carcinomas hepatocelulares con dosis de 125 a 1,000 mg/kg dos veces al día (hembras), adenomas foliculares tiroideos con dosis de 125 a 1,000 mg/kg dos veces al día (en las hembras y en los machos); y carcinomas foliculares tiroideos con dosis de 125 a 1,000 mg/kg dos veces al día (en los machos). Con esas dosis, las exposiciones sistémicas en las ratas fue menor a o hasta aproximadamente dos veces la exposición en humanos con las dosis recomendadas. Los tumores tiroideos o hepáticos de estos tipos son una consecuencia de la inducción de las enzimas hepáticas del citocromo P450 en la rata, y concuerdan con los cambios observados en las ratas con otros compuestos, disímiles en términos estructurales y farmacológicos, que han demostrado inducción de las enzimas hepáticas del citocromo P450. No se realizaron estudios de carcinogenicidad con fosaprepitant.

Mutagénesis

Ni fosaprepitant ni aprepitant fueron mutagénicos ni genotóxicos en las pruebas realizadas para detectar mutagenicidad, roturas del filamento de ADN y aberraciones cromosómicas. Aprepitant no tuvo efecto alguno en las pruebas *in vitro* de mutagénesis microbiana y de las células linfoblastoides humanas TK6, de rotura del filamento de ADN en hepatocitos de rata en elución alcalina y de aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, y en la prueba *in vivo* de micronúcleos en médula ósea de ratón.

Reproducción

El fosaprepitant, cuando se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en aprepitant. En los estudios de fertilidad realizados con fosaprepitant y con aprepitant, las exposiciones sistémicas más elevadas con aprepitant se lograron después de la administración por vía oral de aprepitant.

El aprepitant administrado a ratas hembra en dosis de hasta la máxima factible de 1,000 mg/kg dos veces al día (aproximadamente equivalente a la dosis para personas adultas con base en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg) no tuvo efecto alguno sobre el apareamiento, la fertilidad ni la supervivencia de los embriones y los fetos.

El aprepitant administrado a ratas macho en dosis de hasta la máxima factible de 1,000 mg/kg dos veces al día (menor que la dosis para personas adultas con base en la exposición sistémica después de aprepitant por vía oral de 125 mg) no tuvo efecto alguno sobre el apareamiento, la fertilidad, la supervivencia de los embriones y los fetos, el número y la movilidad de los espermatozoides, el peso de los testículos, ni el aspecto microscópico de los testículos y los epidídimos.

Desarrollo

El fosaprepitant, cuando se administra por vía intravenosa, se convierte rápidamente en aprepitant. En los estudios de teratología realizados con fosaprepitant y con aprepitant, las exposiciones sistémicas más elevadas con aprepitant se lograron después de la administración por vía oral de aprepitant.

En ratas y conejos que recibieron dosis por vía oral de aprepitant de hasta 1,000 mg/kg dos veces al día y 25 mg/kg/día, respectivamente (hasta 1.5 veces la exposición sistémica con la dosis para personas adultas después de aprepitant por vía oral de 125 mg), no hubo evidencia alguna de toxicidad del desarrollo, evaluada por la supervivencia de los embriones y los fetos, el peso corporal fetal y la morfología externa, visceral y esquelética de los fetos. Con esas dosis, aprepitant atravesó la placenta en las ratas y las conejas. Las concentraciones de aprepitant en el plasma fetal fueron cercanas al 27% y 56% de las concentraciones en el plasma materno en las ratas y las conejas, respectivamente.

Se observaron concentraciones significativas de aprepitant en la leche materna de las ratas que recibieron 1,000 mg/kg dos veces al día. Con esa dosis, la concentración media del medicamento en la leche fue del 90% de la concentración media en el plasma materno.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

EMEND IV (fosaprepitant) para administración intravenosa es un profármaco liofilizado del aprepitant, que contiene polisorbato 80 (PS80). EMEND IV está disponible en 150 mg y 115 mg IV para infusión.

EMEND IV 150 mg

EMEND IV 150 mg se administra solamente en el Día 1 como una infusión **durante 20-30 minutos**, iniciando aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia. No se administran cápsulas de EMEND en los Días 2 y 3. EMEND IV debe administrarse al mismo tiempo que un corticoesteroide y un antagonista 5-HT₂, como se especifica en las tablas de abajo. La dosis recomendada de dexametasona con EMEND IV 150 mg difiere de la dosificación recomendada de dexametasona con EMEND IV 115 mg en los Días 3 y 4.

Dosis recomendada para la prevención de náusea y vómito asociados con la quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica.

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND IV	150 mg IV	ninguna	ninguna	ninguna
Dexametasona**	12 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral dos veces al día	8 mg por vía oral dos veces al día
Ondansetrón†	32 mg IV	ninguna	ninguna	ninguna

**La dexametasona debe administrarse 30 minutos antes del tratamiento con quimioterapia en el Día 1 y por la mañana del Día 2 al 4. La dexametasona también debe administrarse por la noche en los Días 3 y 4. La dosis de dexametasona se eligió en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

†Ondansetrón debe administrarse 30 minutos antes del tratamiento de quimioterapia en el Día 1.

Dosis recomendada para la prevención de náusea y vómito asociados con la quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica.

	Sólo el Día 1
EMEND IV	150 mg IV
Dexametasona**	12 mg por vía oral
Ondansetrón†	2 x 8 mg por vía oral

** La dexametasona debe administrarse 30 minutos antes del tratamiento con quimioterapia en el Día 1. La dosis de dexametasona se eligió en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

†La cápsula de ondansetrón de 8 mg debe administrarse entre 30 y 60 minutos antes del tratamiento de quimioterapia y una cápsula de 8 mg debe administrarse 8 horas después de la primera dosis en el Día 1.

Preparación de EMEND IV 150 mg para inyección

1. Inyectar 5 ml de solución salina en el frasco ampula. Cuide que la solución salina escurra despacio por las paredes del frasco ampula, para evitar la formación de espuma. Gire el frasco ampula suavemente. No sacuda ni agite la solución salina dentro del frasco ampula.
2. Prepare una bolsa de infusión con **145 ml** de solución salina.
3. Extraiga todo el volumen del frasco ampula e inyéctelo en la bolsa de infusión que contiene 145 ml de solución salina para obtener **un volumen total de 150 ml**. Invierta la bolsa suavemente dos o tres veces.

Una vez preparada, la solución con el medicamento se mantiene estable durante 24 horas a temperatura ambiente (a 25°C o menos).

Los productos farmacéuticos parenterales deben someterse a inspección visual en busca de partículas flotantes y cambios de coloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

EMEND IV 115 m

EMEND IV 115 mg se administra en el Día 1 sólo como una infusión **durante 15 minutos**, iniciando aproximadamente 30 minutos antes de la quimioterapia. Las cápsulas de EMEND de 80 mg deben administrarse en los Días 2 y 3.

EMEND IV 115 mg debe administrarse al mismo tiempo que un corticoesteroide y un antagonista 5-HT₃, como se especifica en las siguientes tablas. La dosis recomendada de dexametasona con EMEND IV 115 mg difiere de la dosis recomendada de dexametasona con EMEND IV 150 mg en los Días 3 y 4.

Las cápsulas de EMEND de 125 mg pueden sustituirse por EMEND IV 115 mg en el Día 1.

Dosis recomendada para la prevención de la náusea y el vómito asociados con la quimioterapia anticancerosa altamente emetogénica:

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
EMEND IV/ EMEND	115 mg IV	80 mg por vía oral	80 mg por vía oral	no
Dexametasona**	12 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral	8 mg por vía oral
Ondansetrón†	32 mg IV	ninguna	ninguna	ninguna

**La dexametasona debe administrarse 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1, y por la mañana del Día 2 al Día 4. La dosis de dexametasona se eligió en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

†Ondansetrón debe administrarse 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1.

Dosis recomendada para la prevención de la náusea y el vómito asociados con la quimioterapia anticancerosa moderadamente emetogénica:

	Día 1	Día 2	Día 3
EMEND IV/ EMEND	115 mg IV	80 mg por vía oral	80 mg por vía oral
Dexametasona**	12 mg por vía oral	ninguna	ninguna
Ondansetrón†	2 X 8 mg por vía oral	ninguna	ninguna

**La dexametasona debe administrarse 30 minutos antes de la quimioterapia el Día 1. La dosis de dexametasona se eligió en virtud de las posibles interacciones farmacológicas.

†Ondansetrón 8 mg debe administrarse entre 30 y 60 minutos antes de la quimioterapia, y una cápsula de 8 mg debe administrarse 8 horas después de la primera dosis en el Día 1.

Preparación de EMEND IV 115 mg para inyección

1. Introduzca 5 ml de solución salina en el frasco ampula. Cuide que la solución salina escurra despacio por las paredes del frasco ampula, para evitar la formación de espuma. Gire el frasco ampula suavemente. No sacuda ni agite la solución salina en el frasco ampula.
2. Prepare una bolsa de infusión con **110 ml** de solución salina.
3. Extraiga todo el volumen del frasco ampula e inyéctelo en la bolsa de infusión que contiene 110 ml de solución salina, para obtener **un volumen total de 115 ml**. Invierta la bolsa suavemente dos o tres veces.

Una vez preparada, la solución con el medicamento se mantiene estable durante 24 horas a temperatura ambiente (a 25°C o menos).

Los productos farmacéuticos parenterales deben someterse a inspección visual en busca de partículas flotantes y cambios de coloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

EMEND IV es incompatible con cualquier solución que contenga cationes divalentes (por ej., Ca²⁺, Mg²⁺), tales como la solución de Hartman y la solución de Ringer con lactato. EMEND IV no debe reconstituirse ni mezclarse con soluciones con las cuales no se haya demostrado su compatibilidad física y química.

INFORMACIÓN GENERAL

Véase 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, para mayor información sobre la administración de EMEND IV con corticosteroides.

Consulte la información para prescribir completa para obtener información sobre la coadministración de fármacos antieméticos.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes de edad avanzada.

No es necesario ajustar la dosificación según el sexo del paciente.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30 ml/min) ni en los pacientes con nefropatía terminal sometidos a hemodiálisis.

No es necesario ajustar la dosificación en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (puntuación de Child-Pugh de 5 a 9). No hay datos clínicos relativos a los pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh mayor de 9).

12. SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS)

No hay información específica sobre el tratamiento de las sobredosis. Las dosis únicas de hasta 200 mg de fosaprepitant IV y 600 mg de aprepitant fueron generalmente bien toleradas en los sujetos sanos. Tres de 33 sujetos que recibieron 200 mg de fosaprepitant presentaron trombosis leve en el sitio de la inyección. Aprepitant fue generalmente bien tolerado cuando se administró en dosis de 375 mg una vez al día al paciente en estudios no relacionados con náusea y vómito inducidos por quimioterapia. En 33 pacientes con cáncer, la administración de una dosis única de 375 mg de aprepitant el Día 1 y de 250 mg una vez al día los Días 2 al 5 fue generalmente bien tolerada.

En un paciente que ingirió 1,440 mg de aprepitant se reportaron somnolencia y cefalea.

En caso de sobredosis, debe suspenderse el empleo de EMEND IV, dar tratamiento general de sostén y mantener al paciente bajo observación. Debido al efecto antiemético de aprepitant, el vómito inducido por medicamentos puede no ser efectivo.

El aprepitant no puede eliminarse mediante hemodiálisis.

13. PRESENTACIÓN

Caja con 1 ó 10 frascos ampula cada uno con 115 mg y 150 mg de fosaprepitant.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en embarazo y lactancia.

Repórtese las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

Literatura exclusiva para médicos.

15. NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN

Schering Plough, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P. 16090, Delegación Xochimilco, D.F., México.

16. NÚMERO DE REGISTRO E IPP

Reg. No. 140M2010 SSA IV

IPP No:

NOMBRE COMERCIAL Y GENÉRICO: ONICIT®

Palonosetron

SOLUCIÓN INYECTABLE

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: El clorhidrato de Palonosetron es un agente antiemético y antináusea, antagonista selectivo del subtipo 3 del receptor de la serotonina (5-HT₃) con una fuerte afinidad por dicho receptor.

El frasco ampolla contiene:

Clorhidrato de palonosetron equivalente a 0.075 mg ó 0.25 mg de palonosetron Vehículo cbp 1.5 mL ó 5.0 mL

Solución amortiguadora de edetato disódico y citrato en agua para administración intravenosa (IV).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: ONICIT® está indicado para: Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia:

- 1) La prevención de náusea y vómito agudos asociados con el ciclo inicial y los ciclos repetidos de quimioterapia del cáncer moderada y altamente emetogénica, y
- 2) La prevención de la náusea y el vómito tardíos asociados con el ciclo inicial y los ciclos repetidos de quimioterapia del cáncer moderadamente emetogénica

Náusea y Vómito Postoperatorios

Prevención de Náusea y Vómito Postoperatorios (PONV) por hasta 24 horas después de la cirugía.

Estudios Clínicos: Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia: En tres estudios clínicos de Fase 3 y uno de Fase 2, se estudió la eficacia de la dosis única de Palonosetron en inyección para prevenir tanto la náusea y el vómito agudo como tardío inducidos por la quimioterapia moderada o altamente emetogénica. En estos estudios doble ciego, se evaluaron las tasas de respuesta completa (sin episodios eméticos ni medicamento de rescate) y otros parámetros de eficacia, por lo menos durante 120 horas después de la administración de la quimioterapia. También se evaluaron la seguridad y la eficacia del Palonosetron en cursos repetidos de quimioterapia.

Quimioterapia Moderadamente Emetogénica: En dos estudios doble ciego de Fase 3, en los que se incluyeron 1,132 pacientes, se comparó el efecto de una dosis única IV de la ONICIT® con una dosis única IV de ondansetron (estudio 1) o dolasetron (estudio 2) administrada 30 minutos antes de la quimioterapia moderadamente emetogénica, incluyendo carboplatino, cisplatino ≤ 50 mg/m², ciclofosfamida < 1500 mg/m², doxorubicina > 25 mg/m², epirubicina, irinotecan, y metotrexato > 250 mg/m². En el estudio 1 no hubo administración profiláctica de corticosteroides concomitantes y éstos se administraron únicamente en 4-6% de los pacientes del estudio 2. La mayoría de los pacientes en estos estudios fueron mujeres (77%), de raza blanca (65%) y sin tratamientos previos de quimioterapia (54%). La edad promedio fue de 55 años.

Quimioterapia Altamente Emetogénica: En un estudio de Fase 2, de doble ciego, de variación de dosis se evaluó la eficacia de la administración de una dosis única IV de Palonosetron de 0.3 a 90 µg/kg (equivalente a una dosis fija de < 0.1 mg a 6 mg) en 161 pacientes adultos con cáncer, sin quimioterapia previa que recibieron quimioterapia altamente emetogénica (cisplatino: 70 mg/m² o ciclofosfamida > 1,100 mg/m²). No hubo administración profiláctica de corticosteroides concomitantes. El análisis de los datos de este estudio indica que la dosis de 0.25 mg es la dosis mínima efectiva para prevenir la náusea y el vómito agudo inducidos por la quimioterapia altamente emetogénica.

En un estudio doble ciego de Fase 3, en el que participaron 667 pacientes, se comparó la dosis única IV de ONICIT® con una dosis única IV de ondansetron (estudio 3) administrada 30 minutos antes de la quimioterapia altamente emetogénica, incluyendo cisplatino ≥ 60 mg/m², ciclofosfamida > 1500 mg/m², y dacarbazina. Se administraron corticosteroides de forma profiláctica antes de la quimioterapia en 67% de los pacientes. De los 667 pacientes, 51% fueron mujeres, 60% de raza blanca, y 59% sin quimioterapia previa. La edad promedio fue de 52 años.

Resultados de Eficacia: En estudios de Fase 3 se evaluó la actividad antiemética de la ONICIT® durante la fase aguda (0-24 horas) [Tabla 1], la fase tardía (24-120 horas) [Tabla 2], y fase global (0-120 horas) [Tabla 3] posterior a la quimioterapia.

Tabla 1: Prevención de Náusea y Vómito Agudos (0-24 horas): Tasas de Respuesta Completa

Quimioterapia	Estudio	Grupo Tratamiento	N°	% Respuesta Completa	valor p ^a	97.5% Intervalo de confianza ONICIT® menos Comparador ^c
Moderadamente Emetogénica	1	ONICIT® 0.25 mg	189	81	0.009	
		Ondansetron 32 mg IV	185	69		
	2	ONICIT® 0.25 mg	189	63	NS	
		Dolasetron 100 mg IV	191	53		
Altamente Emetogénica	3	ONICIT® 0.25 mg	223	59	NS	
		Ondansetron 32 mg IV	221	57		

a Cohorte de Intención de tratamiento

b Prueba exacta de Fisher bilateral. Nivel de significancia =0.025.

c Los estudios fueron diseñados para demostrar equivalencia. El límite inferior mayor de 15% demuestra que no hay inferioridad entre la ONICIT® y el comparador.

Estos estudios muestran que ONICIT® es eficaz para la prevención de la náusea y el vómito agudos asociados con el curso inicial y los cursos repetidos de quimioterapia del cáncer, moderada y altamente emetogénica. En el estudio 3, la eficacia fue mayor cuando se administró terapia profiláctica concomitante de corticosteroides. No se ha demostrado adecuadamente la superioridad clínica de este compuesto sobre otros antagonistas del receptor 5-HT₃ en la fase aguda.

Tabla 2: Prevención de la Náusea y el Vómito Tardíos (24-120 horas): Tasas de Respuesta Completa

Quimioterapia	Estudio	Grupo Tratamiento	N°	% Respuesta Completa	valor p ^a	97.5% Intervalo de confianza ONICIT® menos Comparador ^c
Moderadamente Emetogénica	1	ONICIT® 0.25 mg	189	74	<0.001	
		Ondansetron 32 mg IV	185	55		
	2	ONICIT® 0.25 mg	189	54	0.004	
		Dolasetron 100 mg IV	191	39		

a Cohorte de Intención de Tratamiento

b Prueba exacta de Fisher bilateral. Nivel de Significancia =0.025.

c Los estudios se diseñaron para demostrar equivalencia. El límite inferior mayor de 15% demuestra la no-inferioridad entre ONICIT® y el comparador.

Estos estudios muestran que la ONICIT® es eficaz para la prevención de la náusea y el vómito tardío asociados con el curso inicial y los cursos repetidos de quimioterapia moderadamente emetogénica.

Tabla 3: Prevención Global de la Náusea y el Vómito (0-120 horas): Tasas de Respuesta Completa

Quimioterapia	Estudio	Grupo Tratamiento	N°	% Respuesta Completa	valor p ^a	97.5% Intervalo de confianza ONICIT® menos Comparador ^c
Moderadamente Emetogénica	1	ONICIT® 0.25 mg	189	69	<0.001	
		Ondansetron 32 mg IV	185	50		
	2	ONICIT® 0.25 mg	189	46	0.021	
		Dolasetron 100 mg IV	191	34		

a Cohorte de Intención de Tratamiento

b Prueba exacta de Fisher bilateral. Nivel de Significancia =0.025.

c Los estudios se diseñaron para demostrar no inferioridad. El límite inferior mayor de 15% demuestra la no-inferioridad entre ONICIT® y el comparador.

Estos estudios muestran que ONICIT® es eficaz para la prevención de la náusea y el vómito a lo largo de las 120 horas (5 días) después de la administración del curso inicial y cursos repetidos de quimioterapia del cáncer moderadamente emetogénica. Náusea y Vómitos Postoperatorios

En un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, estratificado, doble ciego, de grupo paralelo, de fase 3 (Estudio1), se comparó a palonosetron con placebo para la prevención de PONV en 546 pacientes sometidos a cirugía abdominal y ginecológica. Todos los pacientes recibieron anestesia general. El estudio 1 fue un análisis importante llevado a cabo predominantemente en los EUA en el entorno de paciente externo, para sujetos sometidos a cirugía laparoscópica abdominal o ginecológica electiva y estratificados al momento de aleatorización para los siguientes factores de riesgo: género, estatus de no fumador, historial de náusea y vómito postoperatorios y/o mareos.

En el Estudio 1, los pacientes se aleatorizaron para recibir palonosetron de 0.025 mg, 0.050 mg o 0.075 mg o placebo, cada uno administrado por vía intravenosa inmediatamente antes de la inducción de la anestesia. La actividad antiemética de palonosetron se evaluó durante el periodo de 0 a 72 horas después de la cirugía.

De los 138 pacientes tratados con 0.075 mg de palonosetron en el Estudio 1 y evaluados para eficacia, 96% fueron mujeres; 66% tenía un historial de PONV o mareos; 85% eran no fumadores. En cuanto a la raza, 63% eran de raza blanca, 20% de raza negra, 15% eran hispanos y el 1% eran asiáticos. La edad de los pacientes varió de 21 a 74 años, con una edad media de 37.9 años. Tres pacientes eran mayores de 65 años de edad.

Las mediciones co- principales de eficacia fueron la Respuesta Completa (CR, por sus siglas en inglés) definida como la ausencia de episodio emético y de uso de medicamento de rescate en las 0-24 y 24-72 horas postoperatorias.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron:

- Respuesta Completa (CR) 0-48 y 0-72 horas
- Control Completo (CC) definido como CR y náusea leve
- Severidad de la náusea (ninguna, leve, moderada, severa)

La hipótesis principal en el Estudio 1 fue que al menos una de las tres dosis de palonosetron era superior a placebo.

Los resultados para Respuesta Completa en el Estudio 1 para 0.075 mg de palonosetron versus placebo se describen en la siguiente tabla.

Tabla 6: Prevención de Náusea y Vómito Postoperatorios: Respuesta Completa (CR), Estudio 1, Palonosetron 0.075 mg Vs Placebo

Tratamiento	n/N(%)	Palonosetron vs Placebo	
		Δ	valor p*
Criterios de valoración co principales			
CR 0-24 horas			
Palonosetron	59/138 (42.8%)	16.8%	0.004
Placebo	35/135 (25.9%)		
CR 0-24 horas			
Palonosetron	87/138 (48.6%)	7.8%	0.188
Placebo	55/135 (40.7%)		

* Para alcanzar la significancia estadística para cada criterios de valoración co principal, el límite de significancia requerido para el menor valor p fue de p<0.017.

Δ Diferencia (%): palonosetron de 0.075 mg menos placebo

Palonosetron de 0.075 mg redujo la severidad de la náusea en comparación con placebo. Los análisis de otros criterios de valoración secundarios indican que el palonosetron de 0.075 mg fue numéricamente mejor que el placebo, sin embargo, no se demostró de manera formal la significancia estadística.

Se realizó un estudio de fase 2, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado por placebo, de variación de dosis, para evaluar al palonosetron I.V. para la prevención de la náusea y el vómito postoperatorio después de histerectomía vaginal o abdominal. Se evaluaron cinco dosis de palonosetron I.V. (0.1, 0.3, 1.0, 3.0 y 30 µg/kg) en un total de 381 pacientes por intención de tratar. La medida de eficacia primaria fue la proporción de pacientes con CR en las primeras 24 horas después de la recuperación de cirugía. La dosis efectiva más baja fue palonosetron de 1 µg/kg (aproximadamente 0.075 mg) que tuvo una tasa de CR del 44% versus 19% para placebo, p=0.004. Palonosetron de 1 µg/kg también redujo significativamente la severidad de la náusea versus placebo, p=0.009.

CONTRAINDICACIONES:

La ONICIT® está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco o cualquiera de sus componentes.

PRECAUCIONES GENERALES:

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han mostrado hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5-HT₃.

Efectos sobre la capacidad de manejar y usar máquinas: No se observaron efectos sobre la capacidad de manejar o usar máquinas.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo. Efectos Teratogénicos

Se han realizado estudios de teratología teratológicos en ratas con dosis orales de hasta 60 mg/kg/día (1,894 veces la dosis intravenosa recomendada en humanos con base en la superficie de área corporal) y conejos con dosis orales de hasta 60 mg/kg/día (3,789 veces la dosis intravenosa recomendada en humanos con base en la superficie de área corporal) y no revelaron evidencia de daño a la fertilidad o al feto debido a palonosetron. Sin embargo no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, el palonosetron debe utilizarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Madres en Lactancia

Se desconoce si el Palonosetron se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna humana y debido al potencial para reacciones adversas serias en lactantes, y potencial para tumorigenicidad mostrado por palonosetron observadas en los estudios de carcinogenicidad en ratas, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia:

En estudios clínicos sobre la prevención de la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia moderada o altamente emetogénica, 1,374 pacientes adultos recibieron Palonosetron. Las reacciones adversas de la ONICIT® fueron similares en frecuencia y severidad a las producidas por el ondansetron o el dolasetron. En la **tabla 4** se muestra una lista de todas las reacciones adversas reportadas por ≥ 2% de pacientes en estos estudios.

Tabla 4: Reacciones adversas en ≥ 2% de pacientes en cualquier grupo de Tratamiento, en estudios de Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia

Evento	ONICIT® 0.25 mg (N=633)	Ondansetrón 32 mg IV (N=410)	Dolasetrón 100 mg IV (N=194)
Cefalea	60 (9%)	34 (8%)	32 (16%)
Estreñimiento	29 (5%)	8 (2%)	12 (6%)
Diarrea	8 (1%)	7 (2%)	4 (2%)
Mareo	8 (1%)	9 (2%)	4 (2%)
Fatiga	3 (< 1%)	4 (1%)	4 (2%)
Dolor abdominal	1 (< 1%)	2 (< 1%)	3 (2%)
Insomnio	1 (< 1%)	3 (1%)	3 (2%)

En otros estudios, 2 sujetos experimentaron estreñimiento severo después de la administración de una dosis única de Palonosetron de aproximadamente 0.75 mg, equivalente a tres veces la dosis recomendada. Uno de estos pacientes recibió una dosis oral de 10 µg/kg en un estudio de náusea y vómito postquirúrgico y un sujeto sano recibió una dosis IV de 0.75 mg en un estudio farmacocinético. En estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas, reportadas con baja frecuencia después de la administración de la ONICIT® en pacientes adultos que recibieron quimioterapia concomitante, fueron consideradas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento o de causalidad desconocida:

Cardiovasculares: 1%: taquicardia no sostenida, bradicardia, hipotensión, < 1%: hipertensión, isquemia miocárdica, extrasístoles, taquicardia sinusal, arritmia sinusal, extrasístoles supraventriculares y prolongación QT. En muchos casos, la relación con la ONICIT® no fue clara.

Dermatológicas: < 1%: dermatitis alérgica, erupción cutánea (rash).

Oído y Visión: < 1%: mareo por movimiento (cinetosis), tinnitus, irritación de ojos y ambliopía.

Sistema gastrointestinal: 1%: diarrea, < 1%: dispepsia, dolor abdominal, boca seca, hipo, flatulencia.

General: 1%: debilidad, < 1%: fatiga, fiebre, bochornos, síndrome tipo gripal.

Hígado: < 1%: incremento transitorio y asintomático de AST y/o ALT y bilirrubina. Estos cambios se presentaron principalmente en pacientes que recibieron quimioterapia altamente emetogénica.

Metabolismo: 1%: hipercalemia, < 1%: fluctuaciones de electrolitos, hiperglucemia, acidosis metabólica, glucosuria, disminución del apetito, anorexia.

Musculosquelético: < 1%: artralgia.

Sistema Nervioso: 1%: mareo, < 1%: somnolencia, insomnio, hipersomnia, parestesia.

Psiquiátricos: 1%: ansiedad, < 1%: euforia.

Sistema Urinario: < 1%: retención urinaria.

Vascular: < 1%: decoloración venosa, distensión venosa.

Náusea y Vómito Postoperatorio

Las reacciones adversas citadas en la Tabla 5 se reportaron en ≥ 2% de los adultos que recibían ONICIT® de 0.075 mg IV inmediatamente antes de la inducción de la anestesia en un estudio aleatorizado controlado por placebo fase 2 y dos fase 3. Las tasas de eventos entre los grupos de palonosetron y placebo fueron indistinguibles. Se conoce que algunos eventos están asociados con, o podrían exacerbarse por medicamentos perioperatorios e intraoperatorios concomitantes, administrados en esta población quirúrgica. Favor de ver la sección FARMACOLOGÍA CLÍNICA, resultados completos del estudio QT/QTc, para información definitiva que demuestra la falta de efecto del palonosetron sobre QT/QTc.

Tabla 5: Reacciones Adversas de Estudios de Náusea y Vómito Postoperatorios ≥ 2% en Cualquier Grupo de Tratamiento

Evento	ONICIT® de 0.075 mg (N=338)	Placebo (N=389)
Prolongación QT en electrocardiograma	16 (5%)	11 (3%)
Bradicardia	13 (4%)	16 (4%)
Cefalea	11 (3%)	14 (4%)
Estreñimiento	8 (2%)	11 (3%)

En éstos estudios clínicos, las siguientes reacciones adversas reportadas, evaluadas por investigadores como relacionadas con el tratamiento o de causa desconocida, ocurrieron luego de la administración de ONICIT® a pacientes adultos que recibían medicamentos perioperatorios e intraoperatorios concomitantes, incluyendo aquellas asociadas con anestesia.

Cardiovasculares: 1% prolongación QTc en electrocardiograma, bradicardia sinusal, taquicardia; < 1%: descenso en la presión arterial, hipotensión, hipertensión, arritmia, extrasístoles ventriculares, edema generalizado; disminución en la amplitud de la onda T en el ECG, reducción en el recuento plaquetario. La frecuencia de estos efectos adversos no pareció ser diferente para placebo.

Dermatológicos: 1%: prurito.

Sistema gastrointestinal: 1%: flatulencias, < 1%: boca seca, dolor abdominal superior, hipersecreción salival, dispepsia, diarrea, hipomotilidad intestinal, anorexia.

General: < 1%: escalofríos.

Hepáticos: 1%: elevaciones en AST y/o ALT < 1%: aumento de la enzima hepática.

Metabólicos: < 1%: hipokalemia, anorexia.

Sistema nervioso: < 1%: mareos.

Respiratorios: < 1%: hipoventilación, laringoespasmo.

Sistema urinario: 1%: retención urinaria.

Experiencia post comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso post aprobación de ONICIT®. Debido a que estas reacciones se reportan de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no siempre es posible establecer de forma confiable una relación causal con la exposición al fármaco.

En la experiencia post comercialización de ONICIT® de 0.25 mg en la prevención de Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia, se reportaron casos muy raros (<1/10,000) de reacciones hipersensibles y reacciones en el sitio de la inyección (ardor, induración, molestia y dolor)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

El Palonosetron se elimina del organismo a través de la excreción renal y por vías metabólicas mediadas por varias enzimas CYP. Los estudios *in vitro* indican que el Palonosetron no es un inhibidor de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4/5 (CYP2C19 no fue investigada) ni reduce la actividad de las enzimas CYP1A2, CYP2D6, o CYP3A4/5. Por lo tanto, el potencial de interacciones medicamentosas clínicamente significativas del Palonosetron parece ser muy bajo.

La coadministración de 0.25 mg de palonosetron IV y 20 mg de dexametasona IV en sujetos sanos fue segura y bien tolerada. En este estudio, no hubo interacciones farmacológicas farmacocinéticas entre palonosetron y dexametasona.

En un estudio de interacción en sujetos sanos, donde se administró palonosetron de 0.25 mg (bolo IV) en el día 1 y aprepitant oral durante 3 días (125mg/80mg/80mg), la farmacocinética de palonosetron no se vieron significativamente alteradas (AUC, sin cambio; C_{max}, aumento del 15%).

En un estudio con voluntarios sanos con una dosis única IV de Palonosetron (0.75 mg) y metoclopramida oral en estado de equilibrio (10 mg cuatro veces al día) se demostró que no existe una interacción farmacocinética significativa entre ambos fármacos.

En estudios clínicos controlados, la ONICIT® en inyección ha sido administrada con seguridad junto con agentes corticosteroides, analgésicos, antieméticos/antinausea, antiespasmódicos y anticolinérgicos.

El Palonosetron no inhibió la actividad antitumoral de cinco agentes quimioterapéuticos probados (cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, doxorubicina y mitomicina C) en modelos tumorales de murinos.

PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

En un estudio de carcinogenicidad realizado durante 104 semanas en ratones CD-1, los animales recibieron tratamiento con una dosis oral de palonosetron de 10, 30 ó 60 mg/kg/día. El tratamiento con Palonosetron no fue tumorigénico. La dosis mayor estudiada produjo una exposición sistémica al Palonosetron (ABC de concentración plasmática) alrededor de 150 a 289 veces la exposición alcanzada en humanos (ABC= 29.8 ng•h/mL) con la dosis intravenosa recomendada de 0.25 mg. En un estudio de carcinogenicidad realizado durante 104 semanas en ratas Sprague-Dawley, ratas macho y hembra recibieron tratamiento con dosis orales de 15, 30 ó 60 mg/kg/día y 15, 45 y 90 mg/kg/día, respectivamente. Las mayores dosis produjeron una exposición sistémica al Palonosetron (ABC de concentración plasmática) 137 y 308 veces la exposición alcanzada en humanos con la dosis recomendada. El tratamiento con Palonosetron produjo, en ratas macho, un incremento en la incidencia de feocromocitoma suprarrenal benigno y feocromocitoma benigno y maligno combinado, incremento en la incidencia de adenoma, y adenoma y carcinoma combinados de las células del islote pancreático y adenoma de la pituitaria. En las ratas hembra, produjo adenoma y carcinoma hepatocelelular y un incremento en la incidencia de adenoma, y adenoma y carcinoma combinados de las células C tiroideas.

El Palonosetron no mostró ser genotóxico en la prueba de Ames, la prueba de mutación directa en células ováricas de hámster chino (CHO/HGPRT), la prueba *ex vivo* en hepatocitos de síntesis no programada de ADN (unscheduled DNA synthesis [UDS]), o la prueba de micronúcleo en ratón. Sin embargo, fue positivo para efectos clastogénicos en la prueba de aberración cromosómica en células ováricas de hámster chino (CHO).

El Palonosetron en dosis orales de hasta 60 mg/kg/día (cerca de 1,894 veces la dosis intravenosa recomendada en humanos con base en la superficie corporal) no mostró efectos sobre la fertilidad y la capacidad reproductiva de las ratas macho y hembra.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Dosis para Adultos

Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia: La dosis recomendada de ONICIT® es de 0.25 mg, administrada como una dosis única, aproximadamente 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia.

Náusea y Vómito Postoperatorios: La dosis recomendada de ONICIT® es de 0.075mg administrados como una dosis única inmediatamente antes de la inducción de la anestesia.

Uso en Pacientes Geriátricos y en Pacientes con Insuficiencia Renal o Hepática

No se recomienda ajustar la dosis.

Dosis para Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la dosis intravenosa recomendada para pacientes pediátricos.

Administración

Náusea y Vómito Inducidos por Quimioterapia:

La ONICIT® debe infundirse por vía intravenosa en un lapso de 30 segundos.

Náusea y Vómito Postoperatorios:

La ONICIT® debe administrarse mediante infusión intravenosa durante 10 segundos.

Instrucciones de uso/manejo: Lave la línea de infusión con solución salina normal antes y después de la administración de la ONICIT®.

Poblaciones Especiales:

Gerátrica: El análisis farmacocinético de la población y los datos de seguridad y eficacia no revelaron diferencias entre los pacientes con cáncer ≥ 65 años de edad y los pacientes más jóvenes (18 a 64 años). No se requiere ajustar la dosis en este grupo de pacientes.

Raza: Se caracterizó la farmacocinética del Palonosetron intravenoso en veinticuatro sujetos japoneses sanos en un rango de dosis de 3 – 90 µg/kg. La depuración corporal total fue 25% mayor en los sujetos japoneses en comparación con los blancos, sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en este grupo de individuos. La farmacocinética del Palonosetron no se ha caracterizado adecuadamente en sujetos de raza negra.

Insuficiencia Renal: La insuficiencia renal leve a moderada no afecta significativamente los parámetros farmacocinéticos del Palonosetron. La exposición sistémica total aumentó aproximadamente 28% en pacientes con insuficiencia renal severa en comparación con los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática: La insuficiencia hepática no afecta significativamente la depuración corporal total del Palonosetron en comparación con los sujetos sanos. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática.

Preparación e indicaciones de administración:

La ONICIT® debe infundirse por vía intravenosa en un lapso de 30 segundos.

Instrucciones de uso/manejo: Lave la línea de infusión con solución salina normal antes y después de la administración de la ONICIT®.

SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL, MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS):

No existe ningún antídoto conocido para la ONICIT®. La sobredosis debe manejarse con cuidados de soporte. En un estudio de dosis escalada se administró una dosis de Palonosetron de 90 µg/kg (equivalente a una dosis fija de 6 mg), correspondiente aproximadamente a 25 veces la dosis CINV recomendada de 0.25 mg, a cincuenta pacientes de cáncer adultos. En este grupo de dosis hubo una incidencia similar de eventos adversos en comparación con otros grupos y no se observaron efectos dosis respuesta. No se han realizado estudios de diálisis, sin embargo, debido al amplio volumen de distribución, es poco probable que la diálisis pudiera ser un tratamiento eficaz para la sobredosis de Palonosetron. Una dosis única intravenosa de Palonosetron de 30 mg/kg (947 y 474 veces la dosis de humanos para ratas y ratones, respectivamente, con base en la superficie corporal) fue letal para ratas y ratones. Los principales signos de toxicidad fueron convulsiones, jadeo, palidez, cianosis y colapso.

PRESENTACIONES:

Caja de cartón con un FRASCO AMPULA de 5 mL.

Caja de cartón con un FRASCO AMPULA de 1.5 mL.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

Este producto sólo debe administrarse en clínicas y hospitales bajo supervisión médica continua.

Si requiere mayor información comunicarse a la Dirección Médica 57-28-44-22.

NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN:

SCHERING-PLOUGH, S.A.de C.V.

Av. 16 de Septiembre 301, Xochimilco, 16090, México, D.F.

NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO Y CÓDIGO INTERNO DEL LABORATORIO PARA PUBLICIDAD DEL IPP:

Registro No. 040M2005 SSA IV

Clave IPP-R: Clave IPP-A: 093300414B0005

ONICIT®

La información contenida en esta publicación representa las evaluaciones y opiniones particulares del (de los) autor (es) y no necesariamente refleja las opiniones ni recomendaciones de Merck & Co., o de alguna de sus subsidiarias.

MSD proporciona este material como un servicio profesional a la comunidad médica. La información relacionada con cualquier producto podría ser inconsistente con la información para prescribir. Antes de prescribir, consulte la información para prescribir completa aprobada de cualquier medicamento mencionado en la presente publicación.

ANUNCIO LABORATORIO