

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aprepitant Rontis 80 mg σκληρά καψάκια

Aprepitant Rontis 125 mg σκληρά καψάκια

Aprepitant Rontis 125 mg σκληρά καψάκια + Aprepitant Rontis 80 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Aprepitant Rontis 80 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο των 80 mg περιέχει 80 mg απρεπιτάντης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 80 mg σακχαρόζης (στο καψάκιο των 80 mg).

Aprepitant Rontis 125 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο των 125 mg περιέχει 125 mg απρεπιτάντης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε καψάκιο περιέχει 125 mg σακχαρόζης (στο καψάκιο των 125 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Aprepitant Rontis 80 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανή καψάκια, μεγέθους 2, με λευκό σώμα και κάλυμμα, που περιέχουν λευκά έως υπόλευκα μικροσφαιρίδια (pellets).

Aprepitant Rontis 125 mg σκληρά καψάκια

Αδιαφανή καψάκια, μεγέθους 1, με λευκό σώμα και ροζ κάλυμμα, που περιέχουν λευκά έως υπόλευκα μικροσφαιρίδια (pellets).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με ισχυρή και μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου σε ενήλικες και εφήβους από την ηλικία των 12 ετών.

Το Aprepitant Rontis 125 mg/80 mg χορηγείται ως μέρος θεραπείας συνδυασμού (βλ. παράγραφο 4.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το Aprepitant Rontis χορηγείται για 3 ημέρες ως μέρος ενός δοσολογικού σχήματος που περιλαμβάνει ένα κορτικοστεροειδές και έναν ανταγωνιστή 5-HT₃. Η συνιστώμενη δόση είναι 125 mg χορηγούμενη από το στόμα μία φορά την ημέρα μία ώρα πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας την Ημέρα 1 και 80 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα κατά τις Ημέρες 2 και 3 το πρωί.

Συνιστώνται τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα σε ενήλικες για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με την εμετογόνο χημειοθεραπεία του καρκίνου:

Δοσολογικό σχήμα για Ισχυρή Εμετογόνο Χημειοθεραπεία

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται 30 λεπτά πριν από την χορήγηση της χημειοθεραπείας κατά την Ημέρα 1 και κατά τα πρωινά της Ημέρας 2 έως 4. Η δόση της δεξαμεθαζόνης υπολογίζεται βάσει των αλληλεπιδράσεων της δραστικής ουσίας.

	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4
Aprepitant Rontis	125 mg από στόματος	80 mg από στόματος	80 mg από στόματος	ουδέν
Δεξαμεθαζόνη	12 mg από στόματος	8 mg από στόματος	8 mg από στόματος	8 mg από στόματος
Ανταγωνιστές 5-HT ₃	Καθιερωμένες δοσολογίες των ανταγωνιστών 5-HT ₃ . Δείτε τα πληροφοριακά στοιχεία του προϊόντος για τον επιλεγμένο ανταγωνιστή 5-HT ₃ για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία	ουδέν	ουδέν	ουδέν

Δοσολογικό σχήμα για Μετρίως Εμετογόνο Χημειοθεραπεία

	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3
Aprepitant Rontis	125 mg από στόματος	80 mg από στόματος	80 mg από στόματος
Δεξαμεθαζόνη	12 mg από στόματος	ουδέν	ουδέν
Ανταγωνιστές 5-HT ₃	Καθιερωμένες δοσολογίες των ανταγωνιστών 5-HT ₃ . Δείτε τα πληροφοριακά στοιχεία του προϊόντος για τον επιλεγμένο ανταγωνιστή 5-HT ₃ για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία	ουδέν	ουδέν

Η δεξαμεθαζόνη θα πρέπει να χορηγείται 30 λεπτά πριν από την χορήγηση της χημειοθεραπείας κατά την Ημέρα 1. Η δόση της δεξαμεθαζόνης υπολογίζεται βάσει των αλληλεπιδράσεων της δραστικής ουσίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Εφηβοί (ηλικίας 12 έως 17 ετών)

Το Aprepitant Rontis δίνεται για 3 ημέρες ως μέρος ενός δοσολογικού σχήματος που περιλαμβάνει έναν ανταγωνιστή 5-HT₃. Η συνιστώμενη δόση των καψακίων Aprepitant Rontis είναι 125 mg από του στόματος κατά την Ημέρα 1 και 80 mg από του στόματος κατά τις Ημέρες 2 και 3. Το Aprepitant Rontis χορηγείται από του στόματος 1 ώρα πριν τη χημειοθεραπεία κατά τις Ημέρες 1, 2 και 3. Εάν δεν δοθεί χημειοθεραπεία κατά τις Ημέρες 2 και 3, το Aprepitant Rontis θα πρέπει να χορηγηθεί το πρωί. Βλ. την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του επιλεγμένου ανταγωνιστή 5-HT₃ για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία. Εάν συγχωρηγηθεί με το Aprepitant Rontis ένα κορτικοστεροειδές, όπως η δεξαμεθαζόνη, η δόση του κορτικοστεροειδούς θα πρέπει να χορηγείται στο 50 % της συνήθους δόσης (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των 80 mg και 125 mg καψακίων, δεν έχουν αποδειχθεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Αναφερθείτε στην ΠΧΠ της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα για την κατάλληλη δοσολογία σε βρέφη, νήπια και παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 12 ετών.

Γενικά

Είναι περιορισμένα τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού με άλλα κορτικοστεροειδή και ανταγωνιστές 5-HT₃. Για επιπλέον πληροφορίες σχετικά με την συγχωρήγηση με κορτικοστεροειδή, δείτε την παράγραφο 4.5. Παρακαλείσθε να αναφερθείτε στην ΠΧΠ των συγχωρηγούμενων ανταγωνιστών 5-HT₃ φαρμακευτικών προϊόντων.

Ειδικόί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (> 65 ετών)

Δεν απαιτείται καμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται καμία αναπροσαρμογή της δόσης όσον αφορά το φύλο (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή για ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η απρεπιτάντη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το σκληρό καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Το Aprepitant Rontis μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Συγχωρήγηση με πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σισαπρίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το Aprepitant Rontis θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Αλληλεπιδράσεις με το CYP3A4

Το Aprepitant Rontis θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα από του στόματος χορηγούμενες δραστικές ουσίες, που μεταβολίζονται κυρίως μέσω του CYP3A4 και με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος, όπως κυκλοσπορίνη, tacrolimus, sirolimus, everolimus, αλφαιντανύλη, αλκαλοειδή παράγωγα της ερυσιβόδους όλυρας, φαιντανύλη, και κινιδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Επιπλέον, η ταυτόχρονη χορήγηση με ιρινοτεκάνη θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, επειδή ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα.

Ταυτόχρονη χορήγηση με βαρφαρίνη (ένα υπόστρωμα του CYP2C9)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Aprepitant Rontis και για 14 ημέρες μετά από κάθε αγωγή 3-ημερών με Aprepitant Rontis (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με ορμονικά αντισυλληπτικά

Η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί κατά την διάρκεια και για 28 ημέρες μετά την χορήγηση του Aprepitant Rontis. Εναλλακτικές μη-ορμονικές συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Aprepitant Rontis και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση του Aprepitant Rontis (βλ. παράγραφο 4.5).

Τα καψάκια Aprepitant Rontis περιέχουν σακχαρόζη.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η απρεπιτάντη (125 mg/80 mg) είναι ένα υπόστρωμα, μέτριος αναστολέας, και επαγωγέας του συστήματος CYP3A4. Η απρεπιτάντη είναι επίσης επαγωγέας του συστήματος CYP2C9. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Aprepitant Rontis, το σύστημα CYP3A4 αναστέλλεται. Μετά το πέρας της θεραπείας, το Aprepitant Rontis προκαλεί ήπια παροδική επαγωγή του CYP2C9, του CYP3A4, και της γλυκουρονιδίωσης.

Η απρεπιτάντη δεν φαίνεται να αλληλοεπιδρά με τον μεταφορέα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης, όπως υποδεικνύεται από την έλλειψη αλληλεπίδρασης της απρεπιτάντης με τη διγοξίνη.

Επίδραση της απρεπιτάντης στη φαρμακοκινητική άλλων δραστικών ουσιών

Αναστολή του CYP3A4

Ως μέτριος αναστολέας του συστήματος CYP3A4, η απρεπιτάντη (125 mg/80 mg) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγχωρηγούμενων δραστικών ουσιών, που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4. Η συνολική έκθεση των από του στόματος χορηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4 μπορεί να αυξηθεί μέχρι περίπου 3-φορές κατά τη διάρκεια της θεραπείας 3-ημερών με Aprepitant Rontis. Η επίδραση της απρεπιτάντης στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των υποστρωμάτων CYP3A4 χορηγούμενων ενδοφλεβίως αναμένεται να είναι μικρότερη. Το Aprepitant Rontis δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σισαπρίδη (βλ. παράγραφο 4.3). Η αναστολή του CYP3A4 από την απρεπιτάντη μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των δραστικών ουσιών στο πλάσμα, που πιθανόν να προκαλέσουν σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις. Συνιστάται προσοχή κατά την διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης του Aprepitant Rontis και των από του στόματος χορηγούμενων δραστικών ουσιών που μεταβολίζονται πρωταρχικά μέσω του CYP3A4 και με περιορισμένο θεραπευτικό εύρος, όπως κυκλοσπορίνη, tacrolimus, sirolimus, everolimus, αλφαιντανύλη, διεργοταμίνη, εργοταμίνη, φαιντανύλη, και κινιδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κορτικοστεροειδή

Δεξαμεθαζόνη: Η συνήθης δόση δεξαμεθαζόνης που χορηγείται από το στόμα θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 50 % όταν συγχωρηγείται με Aprepitant Rontis δοσολογικό σχήμα 125 mg/80 mg. Η δόση δεξαμεθαζόνης στις κλινικές δοκιμές ναυτίας και εμέτου που προκαλείται από την χημειοθεραπεία, επιλέχθηκε ώστε να υπολογισθούν οι αλληλεπιδράσεις της δραστικής ουσίας (βλ. παράγραφο 4.2). Το Aprepitant Rontis όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα ως δοσολογικό σχήμα των 125 mg με δεξαμεθαζόνη που χορηγήθηκε από το στόμα ως 20 mg κατά την ημέρα 1, και το Aprepitant Rontis όταν χορηγήθηκε ως 80 mg/ημέρα με δεξαμεθαζόνη που χορηγήθηκε από το στόμα ως 8 mg κατά τις ημέρες 2 ως 5,

αύξησαν τη συγκέντρωση στην καμπύλη AUC της δεξαμεθαζόνης, υπόστρωμα του CYP3A4, κατά 2,2-φορές κατά τις ημέρες 1 και 5.

Μεθυλπρεδνιζολόνη: Η συνήθης δόση μεθυλπρεδνιζολόνης που χορηγείται ενδοφλεβίως θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 25 %, και η συνήθης δόση μεθυλπρεδνιζολόνης που χορηγείται από το στόμα θα πρέπει να μειωθεί περίπου κατά 50 % όταν συγχωρηγείται με Aprepitant Rontis δοσολογικό σχήμα 125 mg/80 mg. Το Aprepitant Rontis όταν χορηγήθηκε ως δοσολογικό σχήμα των 125 mg κατά την ημέρα 1, και 80 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 2 και 3, αύξησε την συγκέντρωση στην καμπύλη AUC της μεθυλπρεδνιζολόνης, ένα υπόστρωμα του CYP3A4, κατά 1,3-φορές την ημέρα 1 και κατά 2,5-φορές την ημέρα 3, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με μεθυλπρεδνιζολόνη που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως ως δοσολογικό σχήμα των 125 mg κατά την ημέρα 1 και χορηγούμενο από το στόμα ως 40 mg κατά τις ημέρες 2 και 3.

Κατά την διάρκεια συνεχούς θεραπείας με μεθυλπρεδνιζολόνη, η συγκέντρωση στην καμπύλη AUC της μεθυλπρεδνιζολόνης μπορεί να μειωθεί σε ένα μετέπειτα χρονικό διάστημα εντός 2 εβδομάδων μετά την έναρξη της δόσης του Aprepitant Rontis, λόγω της επαγωγικής επίδρασης της απρεπιτάντης στο CYP3A4. Αυτή η επίδραση μπορεί να αναμένεται να είναι πιο έκδηλη για την μεθυλπρεδνιζολόνη που χορηγείται από το στόμα.

Χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Σε μελέτες φαρμακοκινητικής, το Aprepitant Rontis όταν χορηγήθηκε ως δοσολογικό σχήμα των 125 mg κατά την ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 2 και 3, δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική της ντοσεταξέλης που χορηγήθηκε ενδοφλέβια κατά την ημέρα 1 ή της βινορελβίνης που χορηγήθηκε ενδοφλέβια κατά την ημέρα 1 ή κατά την ημέρα 8. Επειδή η επίδραση του Aprepitant Rontis στη φαρμακοκινητική των από του στόματος χορηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4 είναι μεγαλύτερη από την επίδραση του Aprepitant Rontis στη φαρμακοκινητική των ενδοφλεβίως χορηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4, δεν μπορεί να αποκλεισθεί μία αλληλεπίδραση με από του στόματος χορηγούμενα χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κατά κύριο λόγο ή εν μέρει από το σύστημα CYP3A4 (π.χ. ετοποσίδη, βινορελβίνη). Συνιστάται προσοχή και πρόσθετη παρακολούθηση μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κατά κύριο λόγο ή εν μέρει από το σύστημα CYP3A4 (βλ. παράγραφο 4.4). Συμβάματα νευροτοξικότητας μετά την κυκλοφορία, μια πιθανή ανεπιθύμητη αντίδραση της ιφωσφαμίδης, έχουν αναφερθεί μετά την συγχωρήγηση της απρεπιτάντης και της ιφωσφαμίδης.

Ανοσοκατασταλτικά

Κατά την διάρκεια του θεραπευτικού σχήματος CINV 3-ημερών, αναμένεται παροδική μέτριου βαθμού αύξηση ακολουθούμενη από ήπιου βαθμού μείωση στην έκθεση ανοσοκατασταλτικών που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, tacrolimus, everolimus και sirolimus). Λόγω της μικρής διάρκειας του θεραπευτικού σχήματος των 3-ημερών και χρονοεξαρτώμενων περιορισμένων αλλαγών στην έκθεση, δεν συνιστάται μείωση της δοσολογίας των ανοσοκατασταλτικών κατά την διάρκεια των 3-ημερών συγχωρήγησης με το Aprepitant Rontis.

Μιδαζολάμη

Οι δυνητικές επιδράσεις των αυξημένων συγκεντρώσεων της μιδαζολάμης στο πλάσμα ή άλλων βενζοδιαζεπινών που μεταβολίζονται μέσω του συστήματος CYP3A4 (αλπραζολάμη, τριαζολάμη) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν όταν συγχωρηγούνται αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα με Aprepitant Rontis (125 mg/80 mg).

Το Aprepitant Rontis αύξησε την συγκέντρωση AUC της μιδαζολάμης, ευαίσθητου υποστρώματος του συστήματος CYP3A4, κατά 2,3-φορές κατά την ημέρα 1 και κατά 3,3-φορές κατά την ημέρα 5, όταν συγχωρηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 2 mg μιδαζολάμης από το στόμα κατά τις ημέρες 1 και 5 με ένα δοσολογικό σχήμα του Aprepitant Rontis 125 mg κατά την ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 2 έως 5.

Σε μία άλλη μελέτη με μιδαζολάμη που χορηγήθηκε ενδοφλεβίως, το Aprepitant Rontis χορηγήθηκε ως 125 mg την ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 2 και 3, και 2 mg μιδαζολάμης χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως πριν από την χορήγηση του δοσολογικού σχήματος τριών ημερών του Aprepitant Rontis

και κατά τις η μέρες 4, 8, και 15. Το Aprepitant Rontis αύξησε την συγκέντρωση AUC της μιδαζολάμης κατά 25 % την ημέρα 4 και μείωσε την συγκέντρωση AUC της μιδαζολάμης κατά 19 % την ημέρα 8 και κατά 4 % την ημέρα 15. Αυτά τα αποτελέσματα δεν υπολογίσθηκαν ως κλινικώς σημαντικά.

Σε μία τρίτη μελέτη με ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης, το Aprepitant Rontis χορηγήθηκε ως δόση των 125 mg κατά την ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 2 και 3, μαζί με ονδανσετρόνη 32 mg κατά την ημέρα 1, δεξαμεθαζόνη 12 mg κατά την ημέρα 1 και 8 mg κατά τις ημέρες 2-4. Αυτός ο συνδυασμός (π.χ. Aprepitant Rontis, ονδανσετρόνη, και δεξαμεθαζόνη) μείωσε την καμπύλη AUC της από του στόματος μιδαζολάμης κατά 16 % κατά την ημέρα 6, κατά 9 % κατά την ημέρα 8, κατά 7 % κατά την ημέρα 15 και κατά 17 % κατά την ημέρα 22. Αυτές οι επιδράσεις δεν θεωρήθηκαν ως κλινικά σημαντικές.

Μία επιπλέον μελέτη ολοκληρώθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση μιδαζολάμης και Aprepitant Rontis. Χορηγήθηκε 2 mg μιδαζολάμη ενδοφλεβίως 1 ώρα μετά την από του στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης του Aprepitant Rontis 125 mg. Η AUC της μιδαζολάμης στο πλάσμα αυξήθηκε κατά 1,5-φορές. Αυτή η επίδραση δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική.

Επαγωγή

Ως ήπιος επαγωγέας του CYP2C9, του CYP3A4 και της γλυκουρονιδίωσης, η απρεπιτάντη μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των υποστρωμάτων που αποβάλλονται μέσω αυτών των οδών εντός 2 εβδομάδων μετά την έναρξη και θεραπεία. Αυτή η επίδραση μπορεί να γίνει εμφανής, μόνο μετά το πέρας της 3-ημερών θεραπείας με Aprepitant Rontis. Για τα υποστρώματα CYP2C9 και CYP3A4, η επαγωγή είναι παροδική με μέγιστη επίδραση που επιτυγχάνεται σε 3-5 ημέρες μετά το πέρας της θεραπείας 3-ημερών με Aprepitant Rontis. Η επίδραση διατηρείται για μερικές ημέρες, κατόπιν μειώνεται αργά και είναι κλινικά μη σημαντική σε δύο εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με Aprepitant Rontis. Επαγωγή ήπιου βαθμού της γλυκουρονιδίωσης παρατηρήθηκε επίσης με 80 mg απρεπιτάντης από το στόμα χορηγούμενη για 7 ημέρες. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις στο CYP2C8 και CYP2C19. Συνιστάται προσοχή εάν χορηγηθούν κατά την περίοδο αυτή βαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη, τολβουταμίδη, φαινυτοΐνη ή άλλες δραστικές ουσίες, που είναι γνωστό ότι μεταβολίζονται μέσω του CYP2C9.

Βαρφαρίνη

Σε ασθενείς σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, ο χρόνος προθρομβίνης (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Aprepitant Rontis και για 2 εβδομάδες μετά από κάθε σχήμα 3-ημερών με Aprepitant Rontis για ναυτία και έμετο που προκαλείται από χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4). Όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 125 mg του Aprepitant Rontis κατά την ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 2 και 3 σε υγιή άτομα τα οποία είχαν σταθεροποιηθεί σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, δεν υπήρξε καμία επίδραση του Aprepitant Rontis στη συγκέντρωση AUC στο πλάσμα της R(+) ή S(-) βαρφαρίνης που προσδιορίστηκε την ημέρα 3. Ωστόσο, υπήρξε μία μείωση 34 % της S(-) βαρφαρίνης (CYP2C9 υπόστρωμα) της ελάχιστης συγκέντρωσης συγχρόνως με μείωση κατά 14 % στο INR πέντε ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με Aprepitant Rontis.

Τολβουταμίδη

Το Aprepitant Rontis όταν χορηγήθηκε ως δοσολογικό σχήμα των 125 mg κατά την ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 2 ως 3, μείωσε την συγκέντρωση στην καμπύλη AUC της τολβουταμίδης (ένα υπόστρωμα του CYP2C9), κατά 23 % κατά την ημέρα 4, 28 % κατά την ημέρα 8, και 15 % κατά την ημέρα 15, όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση τολβουταμίδης 500 mg από το στόμα πριν από την χορήγηση του σχήματος τριών ημερών του Aprepitant Rontis και κατά τις ημέρες 4, 8, και 15.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί κατά την διάρκεια και για 28 ημέρες μετά την χορήγηση του Aprepitant Rontis. Εναλλακτικές μη ορμονικές συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την διάρκεια της θεραπείας με Aprepitant Rontis και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση του Aprepitant Rontis.

Σε μία κλινική μελέτη, εφάπαξ δόσεις ενός αντισυλληπτικού που χορηγείται από το στόμα και περιέχει αιθυνολοιστραδιόλη και νορεθινδρόνη χορηγήθηκαν κατά τις ημέρες 1 ως 21 με Aprepitant Rontis, ως

ένα σχήμα των 125 mg κατά την ημέρα 8 και 80 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 9 και 10 με ονδανσετρόνη 32 mg ενδοφλεβίως κατά την ημέρα 8 και δεξαμεθαζόνη χορηγούμενη από το στόμα ως 12 mg κατά την ημέρα 8 και 8 mg/ημέρα κατά τις ημέρες 9, 10 και 11. Στη μελέτη αυτή, κατά τη διάρκεια των ημερών 9 ως 21 παρουσιάστηκε μείωση έως 64 % των κατώτερων συγκεντρώσεων αιθυλοιστραδιόλης και μείωση έως 60 % των κατώτερων συγκεντρώσεων νορεθινδρόνης.

Ανταγωνιστές 5-HT₃

Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η απρεπιτάντη δεν είχε κλινικά σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της ονδανσετρόνης, γρανισετρόνης, ή υδροντολασετρόνη (ενεργός μεταβολίτης της ντολασετρόνης).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης Η ταυτόχρονη χορήγηση του Aprepitant Rontis με δραστικές ουσίες που είναι αναστολείς της δραστηριότητας του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη, και αναστολείς πρωτεασών) θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά, επειδή ο συνδυασμός αναμένεται να οδηγήσει σε στην κατά αρκετές φορές αύξηση των συγκεντρώσεων απρεπιτάντης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χορήγηση του Aprepitant Rontis με δραστικές ουσίες που είναι ισχυροί επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 (π.χ. ριφαμικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται επειδή ο συνδυασμός οδηγεί σε μειώσεις των συγκεντρώσεων της απρεπιτάντης στο πλάσμα, που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του Aprepitant Rontis. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Aprepitant Rontis με φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) δεν συνιστάται.

Κετοконаζόλη

Όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 125 mg απρεπιτάντης κατά την Ημέρα 5 του δοσολογικού σχήματος 10-ημερών των 400 mg/ημέρα κετοконаζόλη, ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, η συγκέντρωση AUC της απρεπιτάντης αυξήθηκε κατά 5-φορές και ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αυξήθηκε περίπου κατά 3-φορές.

Ριφαμικίνη

Όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 375 mg απρεπιτάντης κατά την Ημέρα 9 του δοσολογικού σχήματος 14-ημερών των 600 mg/την ημέρα ριφαμικίνη, ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, η συγκέντρωση AUC της απρεπιτάντης μειώθηκε κατά 91 % και ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής μειώθηκε κατά 68 %.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια και για 28 ημέρες μετά τη χορήγηση του Aprepitant Rontis. Εναλλακτικές μη-ορμονικές συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Aprepitant Rontis και για 2 μήνες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης του Aprepitant Rontis (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κύηση

Δεν είναι διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σχετικά με εκτεθείσες σε απρεπιτάντη εγκυμοσύνες. Η πιθανότητα για αναπαραγωγική τοξικότητα της απρεπιτάντης δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως, επειδή τα επίπεδα της έκθεσης πάνω από την θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο με την δόση των 125 mg/80 mg, δεν μπορούσαν να επιτευχθούν στις μελέτες σε ζώα. Αυτές οι μελέτες δεν επέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιπτώσεις στην κύηση, την εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη, ανάπτυξη κατά τον τοκετό ή μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Οι πιθανές επιδράσεις στην αναπαραγωγή των μεταβολών της ρύθμισης της νευροκινίνης δεν είναι γνωστές. Το Aprepitant Rontis δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια της κύησης εκτός και εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Θηλασμός

Η απρεπιτάντη εκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων αρουραίων. Δεν είναι γνωστό εάν η απρεπιτάντη εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Γι' αυτό η γαλουχία κατά την διάρκεια θεραπείας με Aprepitant Rontis δεν συνιστάται.

Γονιμότητα

Η πιθανότητα επιδράσεων της απρεπιτάντης στη γονιμότητα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, καθώς δεν ήταν δυνατό να επιτευχθούν, σε μελέτες με πειραματόζωα, επίπεδα έκθεσης πάνω από τη θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο. Αυτές οι μελέτες γονιμότητας δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς δράσεις σχετικά με την επίτευξη ζευγαρώματος, τη γονιμότητα, την εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη ή τον αριθμό των σπερματοζωαρίων και την κινητικότητα του σπέρματος (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Aprepitant Rontis μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης, χειρισμού δικύκλων και μηχανημάτων. Ζάλη και κόπωση μπορεί να παρουσιαστούν μετά τη χορήγηση του Aprepitant Rontis (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας της απρεπιτάντης αξιολογήθηκε περίπου σε 6.500 ενήλικες σε περισσότερες από 50 μελέτες και σε 184 παιδιά και εφήβους σε 2 πιλοτικές παιδιατρικές κλινικές δοκιμές.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ενήλικες που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάντης από ότι σ' αυτούς που λαμβάνουν την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν Ισχυρή Εμετογόνο Χημειοθεραπεία (IEX) ήταν: λόξιγκας (4,6 % έναντι 2,9 %), αύξηση της αμινοτρανσφεράσης αλανίνης (ALT) (2,8 % έναντι 1,1 %), δυσπεψία (2,6% έναντι 2,0%), δυσκοιλιότητα (2,4 % έναντι 2,0 %), κεφαλαλγία (2,0 % έναντι 1,8 %), και όρεξη μειωμένη (2,0 % έναντι 0,5 %). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που έλαβαν δοσολογικό σχήμα απρεπιτάντης από ότι με την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που λαμβάνουν Μετρίως Εμετογόνο Χημειοθεραπεία (MEX) ήταν κόπωση (1,4 % έναντι 0,9 %).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάντης σε σχέση με το δοσολογικό σχήμα ελέγχου, ενώ λάμβαναν εμετογόνο χημειοθεραπεία καρκίνου ήταν λόξιγκας (3,3 % έναντι 0,0 %) και ερύθημα (1,1 % έναντι 0,0 %).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε μια συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών με IEX και MEX σε μεγαλύτερη συχνότητα με απρεπιτάντη από ό,τι με την καθιερωμένη θεραπεία σε ενήλικες ή σε παιδιατρικούς ασθενείς ή σε χρήση μετά την κυκλοφορία. Οι κατηγορίες συχνότητας που δίνονται στον πίνακα βασίζονται σε μελέτες σε ενήλικες. Οι συχνότητες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές μελέτες ήταν παρόμοιες ή χαμηλότερες, εκτός αν παρουσιάζονται στον πίνακα. Ορισμένες λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (AE) στον πληθυσμό των ενηλίκων, δεν παρατηρήθηκαν στις παιδιατρικές μελέτες.

Η συχνότητα ορίζεται ως : πολύ συχνές (> 1/10) συχνές (> 1/100, έως < 1/10) όχι συχνές (> 1/1.000, έως < 1/100) σπάνιες (> 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000, μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία).

Κατηγορία /Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	καντιντίαση, σταφυλοκοκκική λοίμωξη	σπάνιες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	εμπύρετη ουδετεροπενία, αναιμία	όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων	μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	μειωμένη όρεξη	συχνή
	πολυδιψία	σπάνια
Ψυχιατρικές διαταραχές	άγχος	όχι συχνή
	αποπροσανατολισμός, ευφορική συναισθηματική διάθεση	σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	συχνή
	ζάλη, υπνηλία	όχι συχνή
	νοητική διαταραχή, λήθαργος, δυσγευσία	σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές	επιπεφυκίτιδα	σπάνια
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	εμβοές	σπάνια
Καρδιακές διαταραχές	αίσθημα παλμών	όχι συχνή
	βραδυκαρδία, καρδιαγγειακή διαταραχή	σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη/ερύθημα	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	λόξιγκας	συχνή
	άλγος στοματοφάρυγγα, παταμός, βήχας, οπισθορρινική καταρροή, ερεθισμός του λαιμού	σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	δυσκοιλιότητα, δυσπεψία	συχνές
	ερυγή, ναυτία [†] , έμετος [†] , γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, μετεωρισμός	όχι συχνές

Κατηγορία /Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
	διάτρηση δωδεκαδακτυλικού έλκους, στοματίτιδα, διάταση της κοιλίας, σκληρά κόπρανα, ουδετεροπενική κολίτιδα	σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα, ακμή	όχι συχνές
	αντίδραση από φωτοευαισθησία, υπερίδρωση, σμηγματόρροια, δερματική αλλοίωση, κνησμώδες εξάνθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση	σπάνιες
	κνησμός, κνίδωση	όχι γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί	σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	δυσουρία	όχι συχνή
	πολλακιουρία	σπάνια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:	κόπωση	συχνή
	εξασθένηση, αίσθημα κακουχίας	όχι συχνές
	οίδημα, θωρακική δυσφορία, διαταραχή στο βάδισμα	σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	ALT αυξημένη	συχνή
	AST αυξημένη, αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη	όχι συχνές
	εξέταση ερυθροκυττάρων στα ούρα θετική, νάτριο αίματος μειωμένο, σωματικό βάρος μειωμένο, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος, παρουσία γλυκόζης στα ούρα, απέκκριση ούρων αυξημένη	σπάνιες

[†]Ναυτία και έμετος ήταν παράμετροι αποτελεσματικότητας κατά τις 5 πρώτες ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία και είχαν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες μόνον στο επόμενο διάστημα.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ενήλικες στην επέκταση Πολλαπλών-κύκλων των μελετών IEX και MEX για έως 6 επιπλέον κύκλους χημειοθεραπείας ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στον Κύκλο 1.

Σε μία επιπρόσθετη κλινική μελέτη ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα σε 1.169 ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν απρεπιτάντη και IEX, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε άλλες μελέτες IEX με απρεπιτάντη.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν απρεπιτάντη για μετεγχειρητική ναυτία και έμετο (MENE) και με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι με ονδανσετρόνη: άλγος της άνω κοιλίας, μη φυσιολογικοί εντερικοί ήχοι, δυσκοιλιότητα*, δυσαρθρία, δύσπνοια, υπαισθησία, αϋπνία, μύση, ναυτία, διαταραχή αισθητικότητας, δυσφορία στομάχου, ατελής ειλεός*, μειωμένη οπτική οξύτητα, συριγμός.

*Αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν μεγαλύτερη δόση απρεπιτάντης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, το Aprepitant Rontis θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να παρασχεθεί γενική υποστηρικτική αγωγή και παρακολούθηση. Λόγω της αντιεμετικής δραστηριότητας της απρεπιτάντης, μπορεί να μην είναι αποτελεσματική η πρόκληση εμέτου που επάγεται από φαρμακευτικό προϊόν.

Η απρεπιτάντη δεν μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοδιύλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεμετικά φάρμακα και φάρμακα κατά της ναυτίας, κωδικός ATC: A04AD12

Η απρεπιτάντη είναι ένας εκλεκτικός υψηλής συγγένειας ανταγωνιστής των υποδοχέων της ουσίας P νευροκινίνης 1 (NK1) στον άνθρωπο.

Σχήμα 3 ημερών απρεπιτάντης σε ενήλικες

Σε 2 τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές μελέτες που περιλάμβαναν συνολικά 1.094 ενήλικες ασθενείς, που έλαβαν χημειοθεραπεία η οποία περιελάμβανε σισπλατίνη > 70 mg/m², η απρεπιτάντη σε συνδυασμό με ένα σχήμα ονδανσετρόνης/δεξαμεθαζόνης (βλ. παράγραφο 4.2) συγκρίθηκε με ένα καθιερωμένο σχήμα (placebo και ονδανσετρόνη 32 mg που χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 και δεξαμεθαζόνη 20 mg που χορηγήθηκε από το στόμα την Ημέρα 1 και 8 mg χορηγήθηκαν από το στόμα δύο φορές την ημέρα κατά τις Ημέρες 2 έως 4). Αν και στις κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκε ενδοφλέβια δόση 32 mg ονδανσετρόνης, δεν είναι πλέον αυτή η συνιστώμενη δόση. Δείτε τα πληροφοριακά στοιχεία του προϊόντος για τον επιλεγμένο ανταγωνιστή 5-HT₃ για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία.

Η αποτελεσματικότητα βασίσθηκε στην αξιολόγηση της ακόλουθης συνδυασμένης μέτρησης: πλήρης ανταπόκριση (ορίζεται ως απουσία επεισοδίων εμέτου και μη χρήση θεραπείας διάσωσης) πρωταρχικά κατά την διάρκεια του Κύκλου 1. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν για κάθε μελέτη ξεχωριστά και συνδυασμένα για τις δύο μελέτες.

Μία περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων της μελέτης από την συνδυασμένη ανάλυση, παρατίθεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1
Ποσοστό ενηλίκων ασθενών που λαμβάνουν Ισχυρή Εμετογόνο Χημειοθεραπεία που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση - Κύκλος 1

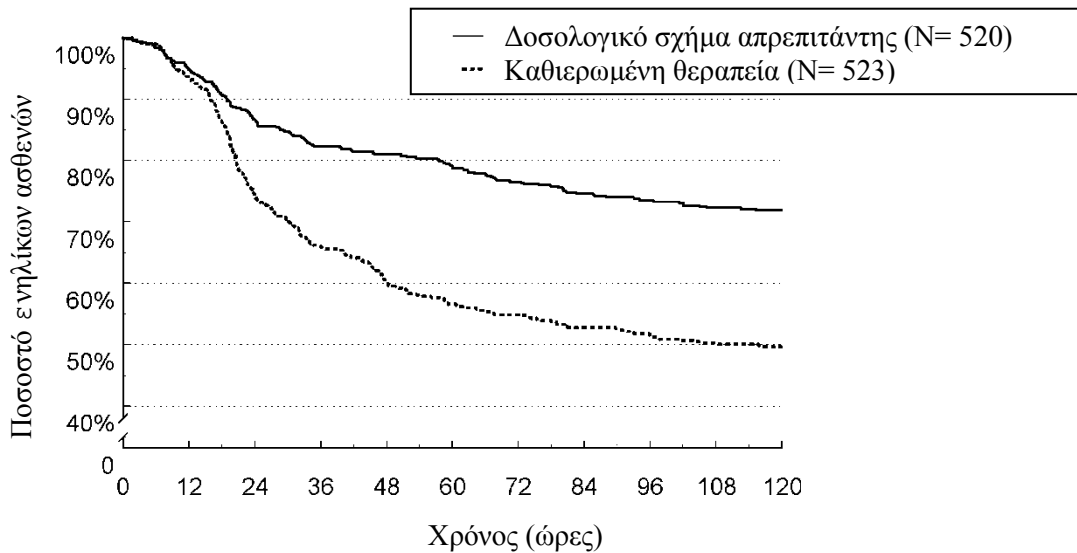
	Θεραπευτικό σχήμα με Απρεπιτάντη (N= 521) [†]	Καθιερωμένη θεραπεία (N= 524) [†]	Διαφορές*	
ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	%	%	%	(95 % CI)
Πλήρης ανταπόκριση (απουσία εμέτου και χωρίς θεραπεία διάσωσης)				
Συνολική (0-120 ώρες)	67.7	47.8	19.9	(14.0, 25.8)
0-24 ώρες	86.0	73.2	12.7	(7.9, 17.6)
25-120 ώρες	71.5	51.2	20.3	(14.5, 26.1)
ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ				
Απουσία εμέτου (απουσία επεισοδίων εμέτου ανεξάρτητα από τη χορήγηση θεραπείας διάσωσης)				
Συνολική (0-120 ώρες)	71.9	49.7	22.2	(16.4, 28.0)
0-24 ώρες	86.8	74.0	12.7	(8.0, 17.5)
25-120 ώρες	76.2	53.5	22.6	(17.0, 28.2)
Απουσία σημαντικής ναυτίας (μέγιστη μέτρηση στην κλίμακα VAS < 25 mm στην κλίμακα των 0-100 mm)				
Συνολική (0-120 ώρες)	72.1	64.9	7.2	(1.6, 12.8)
25-120 ώρες	74.0	66.9	7.1	(1.5, 12.6)

* Τα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν χωρίς να γίνει αναπροσαρμογή για το φύλο και την συγχορηγούμενη χημειοθεραπεία, τα οποία είχαν συμπεριληφθεί στην πρωταρχική ανάλυση της διαφοράς αναλογιών και λογιστικών μοντέλων.

[†] Ένας ασθενής στο σχήμα Απρεπιτάντης είχε δεδομένα μόνο κατά την οξεία φάση και αποκλείστηκε από τις αναλύσεις της συνολικής και καθυστερημένης φάσης. Ένας ασθενής στο Καθιερωμένο σχήμα είχε δεδομένα μόνο κατά την όψιμη φάση και αποκλείστηκε από τις αναλύσεις της συνολικής και της οξείας φάσης.

Ο εκτιμώμενος χρόνος έως το πρώτο επεισόδιο εμέτου στην συνδυασμένη ανάλυση απεικονίζεται στο διάγραμμα Kaplan-Meier στην Εικόνα 1.

Εικόνα 1
Ποσοστό ενηλίκων ασθενών που λαμβάνουν Ισχυρή Εμετογόνο Χημειοθεραπεία που παραμένουν χωρίς εμετό καθ' όλη την διάρκεια—Κύκλος 1



Στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα έχουν επίσης παρατηρηθεί σε κάθε μία από τις 2 μεμονωμένες μελέτες.

Στις 2 ίδιες κλινικές μελέτες, 851 ενήλικες ασθενείς συνέχισαν στην επέκταση των Πολλαπλών-Κύκλων ως 5 επιπλέον κύκλους χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του δοσολογικού σχήματος απρεπιτάντης προφανώς διατηρήθηκε κατά την διάρκεια όλων των κύκλων.

Σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε συνολικά 866 ενήλικες ασθενείς (864 γυναίκες, 2 άνδρες) που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, που περιελάμβανε κυκλοφωσφαμίδη 750-1.500 mg/m² ή κυκλοφωσφαμίδη 500-1500 mg/m² και δοξορουβικίνη (< 60 mg/m²) ή επιρουβικίνη (< 100 mg/m²), η απρεπιτάντη σε συνδυασμό με ένα δοσολογικό σχήμα ονδανσετρόνης/δεξαμεθαζόνης (βλ. παράγραφο 4.2) είχε συγκριθεί με καθιερωμένη θεραπεία (placebo με ονδανσετρόνη 8 mg χορηγούμενη από το στόμα (δύο φορές κατά την Ημέρα 1 και κάθε 12 ώρες κατά τις Ημέρες 2 και 3) και δεξαμεθαζόνη 20 mg χορηγούμενη από το στόμα κατά την Ημέρα 1).

Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στην αξιολόγηση της συνδυασμένης μέτρησης: πλήρης ανταπόκριση (που προσδιορίζεται ως απουσία επεισοδίων εμέτου και μη χρήση θεραπείας διάσωσης) πρωταρχικά κατά την διάρκεια του Κύκλου 1.

Μία περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων της μελέτης παρατίθεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2
Ποσοστό ενηλίκων ασθενών που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση - Κύκλος 1
Μετρίως Εμετογόνος Χημειοθεραπεία

	Θεραπευτικό σχήμα με Απρεπιτάντη (N=433) [†]	Καθιερωμένη θεραπεία (N= 424)	Διαφορές*	
ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ	%	%	%	(95 % CI)
Πλήρης ανταπόκριση (απουσία εμέτου και χωρίς θεραπεία διάσωσης)				
Συνολική (0-120 ώρες)	50.8	42.5	8.3	(1.6, 15.0)
0-24 ώρες	75.7	69.0	6.7	(0.7, 12.7)
25-120 ώρες	55.4	49.1	6.3	(-0.4, 13.0)
ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΕΣ ΜΕΤΡΗΣΕΙΣ				
Απουσία εμέτου (απουσία επεισοδίων εμέτου ανεξάρτητα από τη χορήγηση θεραπείας διάσωσης)				
Συνολική (0-120 ώρες)	75.7	58.7	17.0	(10.8, 23.2)
0-24 ώρες	87.5	77.3	10.2	(5.1, 15.3)
25-120 ώρες	80.8	69.1	11.7	(5.9, 17.5)
Απουσία σημαντικής ναυτίας (μέγιστη μέτρηση στην κλίμακα VAS < 25 mm στην κλίμακα των 0-100 mm)				
Συνολική (0-120 ώρες)	60.9	55.7	5.3	(-1.3, 11.9)
0-24 ώρες	79.5	78.3	1.3	(-4.2, 6.6)
25-120 ώρες	65.3	61.5	3.9	(-2.6, 11.7)

*Τα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν χωρίς να γίνει αναπροσαρμογή για την κατηγορία ηλικίας (< 55 ετών, > 55 ετών) και ερευνητικής ομάδας, τα οποία είχαν συμπεριληφθεί στην πρωταρχική ανάλυση της διαφοράς αναλογιών και λογιστικών μοντέλων.

[†]Ένας ασθενής στο σχήμα Απρεπιτάντης είχε δεδομένα μόνο κατά την οξεία φάση και αποκλείστηκε από τις αναλύσεις της συνολικής και καθυστερημένης φάσης.

Στην ίδια κλινική μελέτη, 744 ενήλικες ασθενείς συνέχισαν με επέκταση Πολλαπλών-κύκλων για 3 επιπλέον κύκλους χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του σχήματος της απρεπιτάντης είχε προφανώς διατηρηθεί κατά την διάρκεια όλων των κύκλων.

Σε μία δεύτερη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, παράλληλων ομάδων, κλινική μελέτη, το σχήμα της απρεπιτάντης συγκρίθηκε με καθιερωμένη θεραπεία σε 848 ενήλικες ασθενείς (652 γυναίκες, 196 άνδρες) που έλαβαν ένα σχήμα χημειοθεραπείας, το οποίο περιελάμβανε οποιαδήποτε δόση ενδοφλεβίως οξαλιπλατίνης, καρβοπλατίνης, επιρουβικίνης, ιδιουβικίνης, ιφωσφαμίδης, ιρινοτεκάνης, δαουνορουβικίνης, δοξορουβικίνης, κυκλοφωσφαμίδης ενδοφλεβίως (< 1.500 mg/m²) ή κυταραβίνης ενδοφλεβίως (> 1 g/m²). Οι ασθενείς που έλαβαν το σχήμα της απρεπιτάντης έλαβαν χημειοθεραπεία για όγκους διαφόρων τύπων συμπεριλαμβανομένων καρκίνου του μαστού 52 %, καρκίνου του γαστρεντερικού συμπεριλαμβανομένου του ορθοκολικού καρκίνου 21 %, καρκίνου του πνεύμονος 13 % και γυναικολογικούς καρκίνους 6 %. Το σχήμα της απρεπιτάντης σε συνδυασμό με ένα σχήμα ονδανσετρόνης/δεξαμεθαζόνης (βλ. παράγραφο 4.2) είχε συγκριθεί με καθιερωμένη θεραπεία (εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με ονδανσετρόνη 8 mg από το στόμα (δύο φορές κατά την Ημέρα 1, και κάθε 12 ώρες κατά τις Ημέρες 2 και 3) και δεξαμεθαζόνη 20 mg από το στόμα κατά την Ημέρα 1).

Η αποτελεσματικότητα βασίσθηκε στην αξιολόγηση των ακόλουθων κύριων και σημαντικών δευτερευόντων τελικών σημείων: Απουσία εμέτου στη συνολική περίοδο (0 έως 120 ώρες μετά την χημειοθεραπεία), αξιολόγηση της ασφάλειας και ανεκτικότητας του σχήματος απρεπιτάντης για ναυτία και έμετο που προκαλείται από την χημειοθεραπεία (NEX), και πλήρης ανταπόκριση (ορίζεται ως απουσία εμέτου και χωρίς τη χορήγηση θεραπείας διάσωσης) στη συνολική περίοδο (0 έως 120 ώρες μετά την χημειοθεραπεία). Επιπλέον, η απουσία σημαντικής ναυτίας στη συνολική περίοδο (0 έως 120 ώρες μετά την χημειοθεραπεία) αξιολογήθηκε ως τελικό σημείο προς διερεύνηση, καθώς και στην οξεία και στην όψιμη φάση ως post -hoc ανάλυση.

Μία περίληψη των σημαντικών αποτελεσμάτων της μελέτης παρατίθεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3

Ποσοστό ενηλίκων ασθενών που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση για τη Μελέτη 2 —
Κύκλος 1 Μετρίως Εμετογόνου Χημειοθεραπείας

	Θεραπευτικό σχήμα με Απρεπιτάντη (N= 425) %	Καθιερωμένη θεραπεία (N= 406) %	Διαφορές*	
			%	(95 % CI)
Πλήρης ανταπόκριση (απουσία εμέτου και χωρίς θεραπεία διάσωσης)				
Συνολική (0-120 ώρες)	68.7	56.3	12.4	(5.9, 18.9)
0-24 ώρες	89.2	80.3	8.9	(4.0, 13.8)
25-120 ώρες	70.8	60.9	9.9	(3.5, 16.3)
Απουσία εμέτου (απουσία επεισοδίων εμέτου ανεξάρτητα από τη χορήγηση θεραπείας διάσωσης)				
Συνολική (0-120 ώρες)	76.2	62.1	14.1	(7.9, 20.3)
0-24 ώρες	92.0	83.7	8.3	(3.9, 12.7)
25-120 ώρες	77.9	66.8	11.1	(5.1, 17.1)
Απουσία σημαντικής ναυτίας (μέγιστη μέτρηση στην κλίμακα VAS< 25 mm στην κλίμακα των 0-100 mm)				
Συνολική (0-120 hours)	73.6	66.4	7.2	(1.0, 13.4)
0-24 ώρες	90.9	86.3	4.6	(0.2, 9.0)
25-120 ώρες	74.9	69.5	5.4	(-0.7, 11.5)

*Τα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν χωρίς να γίνει προσαρμογή ως προς το φύλο και την περιοχή, τα οποία είχαν συμπεριληφθεί στην πρωταρχική ανάλυση με τη χρήση λογιστικών μοντέλων.

Το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας της απρεπιτάντης σε όλο τον πληθυσμό της μελέτης προήλθε κυρίως από τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μη ικανοποιητικό έλεγχο με το καθιερωμένο δοσολογικό σχήμα όπως αυτό στις γυναίκες, ακόμη και όταν τα αποτελέσματα ήταν αριθμητικά καλύτερα ανεξάρτητα από την ηλικία, τον τύπο καρκίνου ή το φύλο. Πλήρης ανταπόκριση στο δοσολογικό σχήμα της απρεπιτάντης και την καθιερωμένη θεραπεία, αντιστοίχως, επετεύχθη σε 209/324 (65%) και 161/320 (50%) στις γυναίκες και 83/101 (82%) και 68/87 (78%) στους άνδρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με ενεργό θεραπεία, κλινική μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 302 παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών) που λάμβαναν μετρίως ή ισχυρή εμετογόνο χημειοθεραπεία, το σχήμα της απρεπιτάντης συγκρίθηκε με το σχήμα ελέγχου για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που προκαλείται από την χημειοθεραπεία (NEX). Η αποτελεσματικότητα του σχήματος της απρεπιτάντης αξιολογήθηκε σε έναν μόνο κύκλο (Κύκλος 1). Οι ασθενείς είχαν την ευκαιρία να λάβουν απρεπιτάντη ανοιχτής επισήμανσης σε επακόλουθους κύκλους (Προαιρετικοί Κύκλοι 2-6). Ωστόσο η αποτελεσματικότητα δεν αξιολογήθηκε σε αυτούς τους προαιρετικούς κύκλους. Το σχήμα της απρεπιτάντης σε εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών (n=47) αποτελούνταν από καψάκια Aprepitant Rontis των 125 mg λαμβανόμενα από του στόματος την Ημέρα 1 και των 80 mg/ημέρα τις Ημέρες 2 και 3 σε συνδυασμό με ονδανσετρόνη την Ημέρα 1. Το σχήμα της απρεπιτάντης σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 12 ετών (n=105) αποτελούνταν από Aprepitant Rontis κόνις για πόσιμο εναιώρημα 3,0 mg/kg (έως 125 mg) λαμβανόμενη από του στόματος την Ημέρα 1 και 2,0 mg/kg (έως 80 mg) λαμβανόμενη από του στόματος τις Ημέρες 2 και 3 σε συνδυασμό με ονδανσετρόνη την Ημέρα 1. Το σχήμα ελέγχου σε εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών (n=48) και σε παιδιά ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 12 ετών (n=102) αποτελούνταν από εικονικό φάρμακο για την απρεπιτάντη τις Ημέρες 1, 2 και 3 σε συνδυασμό με ονδανσετρόνη την Ημέρα 1. Το Aprepitant Rontis ή το εικονικό φάρμακο και η ονδανσετρόνη χορηγήθηκαν 1 ώρα και 30 λεπτά πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας, αντιστοίχως. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης ενδοφλεβίως επιτράπηκε, ως μέρος του αντιεμετικού σχήματος για τους παιδιατρικούς ασθενείς και των δύο ηλικιακών ομάδων, κατά την κρίση του θεράποντος γιατρού. Μια μείωση της δόσης (50 %) της δεξαμεθαζόνης απαιτήθηκε για τους παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν απρεπιτάντη. Δεν απαιτήθηκε μείωση της δόσης στους παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν το σχήμα ελέγχου. Από τους παιδιατρικούς ασθενείς, το 29 % στο σχήμα της απρεπιτάντης και το 28 % στο σχήμα ελέγχου χρησιμοποίησε δεξαμεθαζόνη ως μέρος του σχήματος στον Κύκλο 1.

Η αντιεμετική δράση του Aprepitant Rontis αξιολογήθηκε σε μια περίοδο 5-ημερών (120 ώρες) μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας την Ημέρα 1. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η πλήρης ανταπόκριση στην όψιμη φάση (25 έως 120 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας) στον Κύκλο 1. Μία σύνοψη των βασικών αποτελεσμάτων της μελέτης παρατίθεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4

Αριθμός (%) των παιδιατρικών ασθενών με πλήρη ανταπόκριση και απουσία εμέτου ανά ομάδα θεραπείας και φάση - Κύκλος 1 (Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Σχήμα απρεπιτάντης n/m (%)	Σχήμα ελέγχου n/m (%)
ΚΥΡΙΟ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ		
Πλήρης ανταπόκριση* - Όψιμη φάση	77/152 (50.7)	39/150 (26.0)
ΑΛΛΑ ΠΡΟΚΑΘΟΡΙΣΜΕΝΑ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ		
Πλήρης ανταπόκριση* - Οξεία φάση	101/152 (66.4) [‡]	78/150 (52.0)
Πλήρης ανταπόκριση - Συνολική φάση	61/152 (40.1) [‡]	30/150 (20.0)
Απουσία εμέτου§ - Συνολική φάση	71/152 (46.7) [‡]	32/150 (21.3)

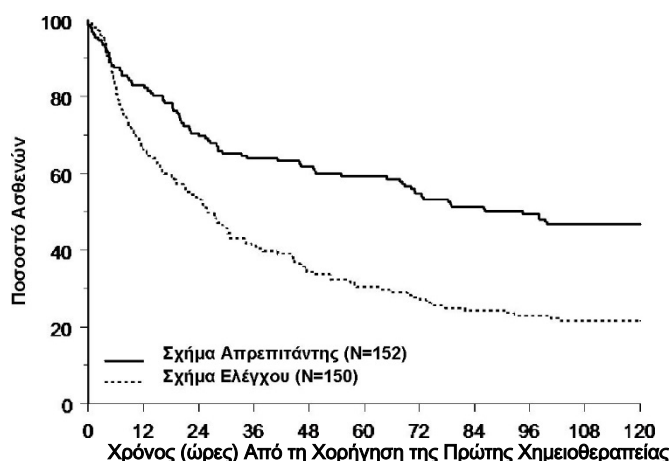
*Πλήρης ανταπόκριση = Απουσία εμέτου ή ακούσιας προσπάθειας για έμετο ή τάσης προς έμετο και χωρίς τη χορήγηση θεραπείας διάσωσης.
[‡] p < 0.01 κατά τη σύγκριση με το σχήμα ελέγχου
[‡] p < 0.05 κατά τη σύγκριση με το σχήμα ελέγχου
§ Απουσία εμέτου = Απουσία εμέτου ή ακούσιας προσπάθειας για έμετο ή τάσης προς έμετο
n/m = Αριθμός ασθενών με επιθυμητή ανταπόκριση/αριθμός ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στο χρονικό σημείο
Οξεία φάση: 0 έως 24 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας.
Όψιμη φάση: 25 έως 120 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας.
Συνολική φάση: 0 έως 120 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Ο εκτιμώμενος χρόνος έως το πρώτο επεισόδιο εμέτου μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας ήταν μεγαλύτερος με το σχήμα της απρεπιτάντης (εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος έως το πρώτο επεισόδιο εμέτου ήταν 94.5 ώρες) σε σύγκριση με την ομάδα του σχήματος ελέγχου (εκτιμώμενος διάμεσος

χρόνος έως το πρώτο επεισόδιο εμέτου ήταν 26.0 ώρες), όπως απεικονίζεται στις καμπύλες Kaplan-Meier στην Εικόνα 2.

Εικόνα 2

Χρόνος έως το πρώτο επεισόδιο εμέτου από την έναρξη χορήγησης της χημειοθεραπείας - παιδιατρικοί ασθενείς στη συνολική φάση - Κύκλος 1 (Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)



Μια ανάλυση της αποτελεσματικότητας σε υποπληθυσμούς στον Κύκλο 1, έδειξε ότι ανεξαρτήτως της ηλικιακής κατηγορίας, του φύλου, της χρήσης δεξαμεθαζόνης ως αντιεμετική προφύλαξη και του εμετογόνου δυναμικού της χημειοθεραπείας, το σχήμα της απρεπιτάντης παρείχε καλύτερο έλεγχο σε σχέση με το σχήμα ελέγχου όσον αφορά τα καταληκτικά σημεία της πλήρους ανταπόκρισης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η απρεπιτάντη επιδεικνύει μη-γραμμική φαρμακοκινητική. Και η κάθαρση και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μειώνονται με την αυξανόμενη δόση.

Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της απρεπιτάντης είναι 67 % για το καψάκιο των 80 mg και 59 % για το καψάκιο των 125 mg. Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) της απρεπιτάντης επιτεύχθηκε περίπου σε 4 ώρες (t_{max}). Η χορήγηση του καψακίου από το στόμα με ένα συνηθισμένο πρωινό περίπου 800 Kcal οδήγησε σε αύξηση της AUC της απρεπιτάντης ως 40 %. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Η φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης είναι μη-γραμμική σε όλο το εύρος της κλινικής δοσολογίας. Σε υγιείς νέους ενήλικες, η αύξηση στην καμπύλη $AUC_{0-\infty}$ ήταν 26 % μεγαλύτερη από ότι αναλόγως της δόσης μεταξύ 80 mg και 125 mg εφάπαξ δόση που χορηγήθηκε στο στάδιο του σιτισμού.

Μετά την χορήγηση από το στόμα μίας εφάπαξ δόσης 125 mg του Aprepitant Rontis κατά την Ημέρα 1 και 80 mg μία φορά την ημέρα κατά τις Ημέρες 2 και 3, η καμπύλη AUC_{0-24hr} (μέση τιμή \pm SD) ήταν

$19.6 \pm 2.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ και $21.2 \pm 6.3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ κατά τις Ημέρες 1 και 3, αντιστοίχως. Η τιμή C_{max} ήταν $1.6 \pm 0.36 \mu\text{g/ml}$ και $1.4 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ κατά τις Ημέρες 1 και 3, αντιστοίχως.

Κατανομή

Η απρεπιτάντη δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες, κατά μέσο όρο 97 %. Ο γεωμετρικός μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση (Vd_{ss}) είναι περίπου 66 l στον άνθρωπο.

Βιομετασχηματισμός

Η απρεπιτάντη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό. Σε υγιείς νέους ενήλικες, η απρεπιτάντη ευθύνεται για την ραδιενέργεια στο πλάσμα περίπου κατά 19 % κατά την διάρκεια 72 ωρών κατόπιν μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 100 mg [¹⁴C-φοσαπρεπιτάντης, μιας πρόδρομης ουσίας της απρεπιτάντης, δεικνύοντας μία ουσιαστική παρουσία μεταβολιτών στο πλάσμα. Δώδεκα μεταβολίτες της απρεπιτάντης έχουν ταυτοποιηθεί στο ανθρώπινο πλάσμα. Ο μεταβολισμός της απρεπιτάντης συμβαίνει αργά μέσω οξείδωσης στον μορφολινο-δακτύλιο και των πλευρικών του αλυσίδων και οι τελικοί μεταβολίτες ήταν ασθενώς μόνο ενεργοί. Μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια δεικνύουν ότι η απρεπιτάντη μεταβολίζεται πρωταρχικά από το σύστημα CYP3A4 και δευτερευόντως με ελάχιστη συμμετοχή από το CYP1A2 και CYP2C19.

Αποβολή

Η απρεπιτάντη δεν απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα και μέσω της χοληφόρου απέκκρισης στα κόπρανα. Κατόπιν χορήγησης μίας εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης 100-mg της [¹⁴C-φοσαπρεπιτάντης, μιας πρόδρομης ουσίας της απρεπιτάντης, σε υγιή άτομα, το 57 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και 45 % στα κόπρανα.

Η κάθαρση της απρεπιτάντης στο πλάσμα είναι δόσοεξαρτώμενη, μειούμενη αυξανόμενης της δόσης και κυμαίνεται από περίπου 60 ως 72 ml/min στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται από 9 ως 13 ώρες.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι: Κατόπιν χορήγησης από το στόμα μίας εφάπαξ δόσης 125 mg της απρεπιτάντης την Ημέρα 1 και 80 mg μία φορά την ημέρα κατά τις Ημέρες 2 ως 5, η καμπύλη AUC_{0-24hr} της απρεπιτάντης ήταν 21 % υψηλότερη την Ημέρα 1 και 36 % υψηλότερη την Ημέρα 5 στους ηλικιωμένους (> 65 ετών) συγκριτικά με νέους ενήλικες. Η τιμή του C_{max} ήταν 10 % υψηλότερη την Ημέρα 1 και 24 % υψηλότερη την Ημέρα 5 στους ηλικιωμένους συγκριτικά με νέους ενήλικες. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρείται ότι έχουν κλινικά νόημα. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Aprepitant Rontis στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Φύλο: Κατόπιν χορήγησης από το στόμα μίας εφάπαξ δόσης 125 mg της απρεπιτάντης, η τιμή C_{max} της απρεπιτάντης είναι 16 % υψηλότερη στις γυναίκες όπως συγκρίθηκε με τους άνδρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απρεπιτάντης είναι 25 % μικρότερος στις γυναίκες όπως συγκρίθηκε με τους άνδρες και η τιμή t_{max} επιτυγχάνεται περίπου κατά τον ίδιο χρόνο. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρείται ότι έχουν σημασία κλινικά. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Aprepitant Rontis λόγω φύλου.

Ηπατική δυσλειτουργία: Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A) δεν επηρέασε την φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης σε κλινικά σημαντική έκταση. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας (Child-Pugh κατηγορία B) στη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης δεν μπορούν να συναχθούν από τα διαθέσιμα στοιχεία. Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία ή στοιχεία φαρμακοκινητικής σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh κατηγορία C).

Νεφρική δυσλειτουργία: Μία εφάπαξ δόση 240 mg απρεπιτάντης είχε χορηγηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min) και σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) όπου απαιτείται αιμοδιύλιση.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η καμπύλη AUC_{0-κ} της ολικής απρεπιτάντης (μη δεσμευμένης και δεσμευμένης με πρωτεΐνη) μειώθηκε κατά 21 % και η C_{max} μειώθηκε κατά 32 %, σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε ασθενείς με ESRD που κάνουν αιμοδιύλιση, η καμπύλη AUC_{0-κ} της ολικής απρεπιτάντης μειώθηκε κατά 42 % και η C_{max} μειώθηκε κατά 32 %. Λόγω μέτρων μειώσεων στη δέσμευση της απρεπιτάντης με πρωτεΐνες σε ασθενείς με νεφροπάθεια, η καμπύλη AUC του φαρμακολογικά ενεργού μη δεσμευμένου της απρεπιτάντης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η αιμοδιύλιση που διεξήχθη 4 ή 48 ώρες μετά

την χορήγηση δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης. Λιγότερο από το 0,2 % της δόσης ανακτήθηκε στο διήθημα.

Δεν είναι αναγκαία η αναπροσαρμογή της δοσολογίας του Aprepitant Rontis σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με ESRD που κάνουν αιμοδιύλιση.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Ως μέρος ενός σχήματος 3-ημερών, με τη δοσολογία των καψακίων απρεπιτάντης (125/80/80-mg) σε εφήβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως 17 ετών) επιτεύχθηκε μια AUC_{0-24hr} πάνω από 17 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ την Ημέρα 1 με συγκεντρώσεις (C_{min}) κατά το τέλος των Ημερών 2 και 3 περισσότερο από 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ στην πλειοψηφία των ασθενών. Η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν περίπου 1,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ την Ημέρα 1 και εμφανίστηκε σε περίπου 4 ώρες. Ως μέρος ενός σχήματος 3-ημερών, με τη δοσολογία της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα της απρεπιτάντης (3/2/2-mg/kg) σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 12 ετών, επιτεύχθηκε μια AUC_{0-24hr} πάνω από 17 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ την Ημέρα 1 με συγκεντρώσεις (C_{min}) κατά το τέλος των Ημερών 2 και 3 περισσότερο από 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ στην πλειοψηφία των ασθενών. Η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν περίπου 1,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ την Ημέρα 1 και εμφανίστηκε μεταξύ 5 και 7 ωρών.

Μια ανάλυση πληθυσμού της φαρμακοκινητικής της απρεπιτάντης σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών) υποδεικνύει ότι το φύλο και η φυλή δεν έχουν καμία κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης.

Σχέση μεταξύ συγκέντρωσης και επίδρασης

Σε μελέτες τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) σε υγιείς νέους άνδρες, όπου χρησιμοποιήθηκε ένας εξαιρετικά εξειδικευμένος ανιχνευτής NK υποδοχέων, δείχθηκε ότι η απρεπιτάντη εισέρχεται στον εγκέφαλο και δεσμεύει τους NK υποδοχείς κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση και την συγκέντρωση στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις της απρεπιτάντης στο πλάσμα που επιτυγχάνονται με το δοσολογικό σχήμα των 3-ημερών του Aprepitant Rontis σε ενήλικες, αναμένεται να καταλαμβάνουν περισσότερο από το 95 % των NK υποδοχέων του εγκεφάλου.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συστηματική έκθεση στα τροφικά ήταν παρόμοια ή ακόμα μικρότερη από τη θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο στη δοσολογία των 125 mg/80 mg. Συγκεκριμένα, παρόλο που δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες αναπαραγωγής σε επίπεδα έκθεσης για τον άνθρωπο, η έκθεση των ζώων δεν ήταν επαρκής, ώστε να γίνει μία επαρκής αξιολόγηση για τον κίνδυνο στο άνθρωπο.

Μια μελέτη τοξικότητας σε αρουραίους νεαρής ηλικίας που έλαβαν απρεπιτάντη από την ημέρα 10 έως την ημέρα 63 μετά τη γέννηση, οδήγησε σε ένα πρώιμο κολπικό άνοιγμα στους θηλυκούς από τα 250 mg/kg δύο φορές ημερησίως και σε έναν καθυστερημένο διαχωρισμό ακροποσθίας στους αρσενικούς από τα 10 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Δεν υπήρξαν περιθώρια κλινικά σημαντικής έκθεσης. Δεν υπήρξαν επιδράσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία όσον αφορά το ζευγάρωμα, τη γονιμότητα ή την εμβρυϊκή επιβίωση και δεν υπήρξαν παθολογικές μεταβολές στα όργανα αναπαραγωγής. Σε μια μελέτη τοξικότητας σε σκύλους νεαρής ηλικίας που έλαβαν αγωγή από την ημέρα 14 έως την ημέρα 42 μετά τη γέννηση, παρατηρήθηκε μειωμένο βάρος όρχεων και μειωμένο μέγεθος κυττάρων Leydig σε αρσενικούς στα 6 mg/kg/ημέρα και αυξημένο βάρος μήτρας, υπερτροφία της μήτρας και του τραχήλου και οίδημα των κολπικών ιστών στους θηλυκούς από τα 4 mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρξαν περιθώρια κλινικά σημαντικής έκθεσης στην απρεπιτάντη. Αυτά τα ευρήματα δεν θεωρείται πιθανό να είναι κλινικά σημαντικά σε θεραπεία βραχείας διάρκειας, σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

Σακχαρόζη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E 463)
Λαουρυλοθειικό νάτριο

Κέλυφος καψακίου (125 mg)

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E 172)

Κέλυφος καψακίου (80 mg)

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διατίθενται διαφορετικά μεγέθη συσκευασίας, που περιλαμβάνουν διαφορετικές περιεκτικότητες.

Apreritant Rontis 80 mg σκληρά καψάκια

Aluminum-OPA/Alu/PVC κυψέλες που η καθεμία περιέχει ένα καψάκιο των 80 mg.
Aluminum-OPA/Alu/PVC κυψέλες που η καθεμία περιέχει δύο καψάκια των 80 mg.
5 Aluminum-OPA/Alu/PVC κυψέλες που η καθεμία περιέχει ένα καψάκιο των 80 mg.
3 Aluminum-OPA/Alu/PVC κυψέλες που η καθεμία περιέχει ένα καψάκιο των 80 mg.

Apreritant Rontis 125 mg σκληρά καψάκια

Aluminum-OPA/Alu/PVC κυψέλες που η καθεμία περιέχει ένα καψάκιο των 125 mg.
5 Aluminum-OPA/Alu/PVC κυψέλες που περιέχουν ένα καψάκιο των 80 mg.

Apreritant Rontis 125 mg σκληρά καψάκια + Apreritant Rontis 80 mg σκληρά καψάκια

Aluminum-OPA/Alu/PVC κυψέλες που περιέχει ένα καψάκιο των 125 mg και δύο καψάκια των 80 mg.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Rontis Hellas A.E.B.E.
Ιατροφαρμακευτικά Είδη
Σώρου 38, 15125 Μαρούσι,
Αθήνα
Τηλ. +30 2106109090

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {HH μήνας EEEE}>
<Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: {HH μήνας EEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<MM/EEEE>
<HH/MM/EEEE>
<{HH μήνας EEEE}>