

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Atanto 125 mg σκληρά καψάκια
Atanto 80 mg σκληρά καψάκια
Atanto 125 mg/80 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο των 125 mg περιέχει 125 mg απρεπιτάντης.
Κάθε καψάκιο των 80 mg περιέχει 80 mg απρεπιτάντης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε καψάκιο των 125 mg περιέχει 125 mg σακχαρόζης και 0,00026 mmol (0,006 mg) νατρίου.
Κάθε καψάκιο των 80 mg περιέχει 80 mg σακχαρόζης και 0,00022 mmol (0,005 mg) νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Τα σκληρά καψάκια των 125 mg παρουσιάζονται ως αδιαφανή σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους αρ. 1, με ροζ πώμα και λευκό σώμα, με την ένδειξη «125mg» τυπωμένη με μαύρη μελάνη στο σώμα.

Τα σκληρά καψάκια των 80 mg παρουσιάζονται ως αδιαφανή σκληρά καψάκια ζελατίνης μεγέθους αρ. 2, με λευκό πώμα και λευκό σώμα, με την ένδειξη «80mg» τυπωμένη με μαύρη μελάνη στο σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με ισχυρά και μέτρια εμετογόνο αντικαρκινική χημειοθεραπεία σε ενήλικες και εφήβους από την ηλικία των 12 ετών.

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες

Το Atanto χορηγείται για 3 ημέρες ως μέρος ενός σχήματος που περιλαμβάνει ένα κορτικοστεροειδές και έναν ανταγωνιστή 5-HT₃.

Η συνιστώμενη δόση είναι 125 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα, μία ώρα πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας την Ημέρα 1 και 80 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα τις Ημέρες 2 και 3, το πρωί.

Για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου που συσχετίζονται με εμετογόνο αντικαρκινική χημειοθεραπεία σε ενήλικες συνιστώνται τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα:

Δοσολογικό σχήμα για ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία

	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4
Atanto	125 mg από στόματος	80 mg από στόματος	80 mg από στόματος	όχι
Δεξαμεθαζόνη	12 mg από στόματος	8 mg από στόματος	8 mg από στόματος	8 mg από στόματος
Ανταγωνιστές 5-HT ₃	Καθιερωμένη δόση ανταγωνιστών 5-HT ₃ . Βλ. τις πληροφορίες προϊόντος του επιλεγμένου ανταγωνιστή 5-HT ₃ για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία.	όχι	όχι	όχι

Η **δεξαμεθαζόνη** θα πρέπει να χορηγείται 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας την Ημέρα 1 και το πρωί τις Ημέρες 2 έως 4. Η δόση της δεξαμεθαζόνης λαμβάνει υπόψη τις αλληλεπιδράσεις της δραστικής ουσίας.

Δοσολογικό σχήμα για μετρίως εμετογόνο χημειοθεραπεία

	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3
Atanto	125 mg από στόματος	80 mg από στόματος	80 mg από στόματος
Δεξαμεθαζόνη	12 mg από στόματος	όχι	όχι
Ανταγωνιστές 5-HT ₃	Καθιερωμένη δόση ανταγωνιστών 5-HT ₃ . Βλ. τις πληροφορίες προϊόντος του επιλεγμένου ανταγωνιστή 5-HT ₃ για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία.	όχι	όχι

Η **δεξαμεθαζόνη** θα πρέπει να χορηγείται 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της χημειοθεραπείας την Ημέρα 1. Η δόση της δεξαμεθαζόνης λαμβάνει υπόψη τις αλληλεπιδράσεις της δραστικής ουσίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι (ηλικίας 12 έως 17 ετών)

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

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των καψακίων 80 mg και 125 mg δεν έχουν καταδειχθεί σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Γενικά

Τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με άλλα κορτικοστεροειδή και ανταγωνιστές 5-HT₃ είναι περιορισμένα. Για επιπλέον πληροφορίες σχετικά με την συγχορήγηση με κορτικοστεροειδή, βλ. παράγραφο 4.5. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων ανταγωνιστών 5-HT₃.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 5.2).

Φύλο

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση το φύλο (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

Η απρεπιτάντη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Το σκληρό καψάκιο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο.

Το Atanto μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σισαπρίδη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με μέτρια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν δεδομένα σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία. Το Atanto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σ' αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Αλληλεπιδράσεις με το CYP3A4

Το Atanto θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα από του στόματος χορηγούμενες δραστικές ουσίες που μεταβολίζονται κατά κύριο λόγο μέσω του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό εύρος, όπως η κυκλοσπορίνη, το τακρόλιμους, το σιρόλιμους, το εβερόλιμους, η αφαιντανύλη, τα αλκαλοειδή παράγωγα της ερυσιβώδους όλυρας, η φαιντανύλη και η κινιδίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Επιπλέον, η ταυτόχρονη χορήγηση με ιρινοτεκάνη θα πρέπει να προσεγγίζεται με ιδιαίτερη προσοχή, επειδή ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα.

Συγχορήγηση με βαρφαρίνη (ένα υπόστρωμα του CYP2C9)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, το διεθνές κανονικοποιημένο πηλίκο (INR) θα πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atanto και για 14 ημέρες μετά από κάθε 3ήμερη αγωγή με Atanto (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με ορμονικά αντισυλληπτικά

Η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Atanto και για 28 ημέρες μετά από αυτήν. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atanto και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση του Atanto θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές, μη ορμονικές συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.5).

Έκδοχα

Τα καψάκια Atanto περιέχουν σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Τα καψάκια Atanto περιέχουν νάτριο. Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol (23 mg) νατρίου ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

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 CYP3A4. Η απρεπιτάντη είναι επίσης επαγωγέας του CYP2C9. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Atanto, το CYP3A4 αναστέλλεται. Μετά τη θεραπεία, το Atanto προκαλεί ήπια παροδική επαγωγή του CYP2C9, του CYP3A4 και της γλυκουρονιδίωσης. Η απρεπιτάντη δεν φαίνεται να αλληλεπιδρά με τον μεταφορέα της P-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 CYP3A4, η απρεπιτάντη (125 mg/80 mg) μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα συγχορηγούμενων δραστικών ουσιών, που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4. Η συνολική έκθεση των από του στόματος χορηγούμενων υποστρωμάτων του CYP3A4 μπορεί να αυξηθεί έως 3 φορές περίπου κατά τη διάρκεια της 3ήμερης θεραπείας με το Atanto. Η επίδραση της απρεπιτάντης στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των χορηγούμενων ενδοφλεβίως υποστρωμάτων του CYP3A4 αναμένεται να είναι μικρότερη. Το Atanto 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, επιφέροντας δυνητικά σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις. Συνιστάται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του Atanto και από του στόματος χορηγούμενων δραστικών ουσιών που μεταβολίζονται κατά κύριο λόγο μέσω του CYP3A4 και έχουν στενό θεραπευτικό εύρος, όπως η κυκλοσπορίνη, το τακρόλιμους, το σιρόλιμους, το εβερόλιμους, η αλφαιτανούλη, η διεργοταμίνη, η εργοταμίνη, η φαιντανούλη και η κινιδίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Κορτικοστεροειδή

Δεξαμεθαζόνη: Η συνήθης δόση από του στόματος δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % περίπου, όταν συγχορηγείται με δοσολογικό σχήμα Atanto 125 mg/80 mg. Η δόση δεξαμεθαζόνης στις κλινικές δοκιμές της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από χημειοθεραπεία επιλέχθηκε λαμβάνοντας υπόψη τις αλληλεπιδράσεις της δραστικής ουσίας (βλ. παράγραφο 4.2). Η απρεπιτάντη, όταν χορηγήθηκε ως δοσολογικό σχήμα των 125 mg με δεξαμεθαζόνη συγχορηγούμενη από του στόματος σε δόση 20 mg την Ημέρα 1, και η απρεπιτάντη, όταν χορηγήθηκε σε δόση 80 mg/ημέρα με δεξαμεθαζόνη συγχορηγούμενη από του στόματος σε δόση 8 mg τις Ημέρες 2 έως 5, αύξησαν την AUC της δεξαμεθαζόνης, ενός υποστρώματος του CYP3A4, κατά 2,2 φορές κατά τις Ημέρες 1 και 5.

Μεθυλπρεδνιζολόνη: Η συνήθης ενδοφλεβίως χορηγούμενη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 25 % περίπου και η συνήθης από του στόματος δόση μεθυλπρεδνιζολόνης θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % περίπου, όταν συγχορηγούνται με δοσολογικό σχήμα Atanto 125 mg/80 mg. Η απρεπιτάντη, όταν χορηγήθηκε ως δοσολογικό σχήμα των 125 mg την Ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα τις Ημέρες 2 και 3, αύξησε την AUC της μεθυλπρεδνιζολόνης, ενός υποστρώματος του CYP3A4, κατά 1,3 φορές την Ημέρα 1 και κατά 2,5 φορές την Ημέρα 3, όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα

μεθυλπρεδνιζολόνη ενδοφλεβίως σε δόση 125 mg την Ημέρα 1 και από του στόματος σε δόση 40 mg τις Ημέρες 2 και 3.

Κατά τη διάρκεια συνεχούς θεραπείας με μεθυλπρεδνιζολόνη, η AUC της μεθυλπρεδνιζολόνης ενδέχεται να μειωθεί αργότερα εντός 2 εβδομάδων μετά την έναρξη της δόσης απρεπιτάντης, λόγω της επαγωγικής επίδρασης της απρεπιτάντης στο CYP3A4. Η δράση αυτή μπορεί να αναμένεται να είναι πιο έκδηλη για την από του στόματος χορηγούμενη μεθυλπρεδνιζολόνη.

Χημειοθεραπευτικά φαρμακευτικά προϊόντα

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

Ανοσοκατασταλτικά

Κατά τη διάρκεια του 3ήμερου θεραπευτικού σχήματος NEX, αναμένεται παροδική μέτρια αύξηση ακολουθούμενη από ήπια μείωση της έκθεσης σε ανοσοκατασταλτικά που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, εβερόλιμους και σιρόλιμους). Λόγω της μικρής διάρκειας του 3ήμερου θεραπευτικού σχήματος και των χρονοεξαρτώμενων περιορισμένων αλλαγών στην έκθεση, δεν συνιστάται μείωση της δόσης των ανοσοκατασταλτικών κατά τις 3 ημέρες συγχορήγησης με το Atanto.

Μιδαζολάμη

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

Η απρεπιτάντη αύξησε την AUC της μιδαζολάμης, ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A4, κατά 2,3 φορές την Ημέρα 1 και κατά 3,3 φορές την Ημέρα 5, όταν μία εφάπαξ δόση 2 mg μιδαζολάμης συγχορηγήθηκε από του στόματος τις Ημέρες 1 και 5 ενός δοσολογικού σχήματος 125 mg απρεπιτάντης την Ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα τις Ημέρες 2 έως 5.

Σε μια άλλη μελέτη με ενδοφλέβια χορήγηση μιδαζολάμης, η απρεπιτάντη χορηγήθηκε σε δόση 125 mg την Ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα τις Ημέρες 2 και 3, και 2 mg μιδαζολάμης χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως πριν από τη χορήγηση του 3ήμερου δοσολογικού σχήματος απρεπιτάντης και τις Ημέρες 4, 8 και 15. Η απρεπιτάντη αύξησε την AUC της μιδαζολάμης κατά 25 % την Ημέρα 4 και μείωσε την AUC της μιδαζολάμης κατά 19 % την Ημέρα 8 και κατά 4 % την Ημέρα 15. Αυτές οι επιδράσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Σε μια τρίτη μελέτη με ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης, η απρεπιτάντη χορηγήθηκε σε δόση 125 mg την Ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα τις Ημέρες 2 και 3 μαζί με ονδανσετρόνη 32 mg την Ημέρα 1, δεξαμεθαζόνη 12 mg την Ημέρα 1 και 8 mg τις Ημέρες 2-4. Αυτός ο συνδυασμός (δηλ. απρεπιτάντη, ονδανσετρόνη, και δεξαμεθαζόνη) μείωσε την AUC της από του στόματος μιδαζολάμης κατά 16% την Ημέρα 6, κατά 9 % την Ημέρα 8, κατά 7 % την Ημέρα 15 και κατά 17 % την Ημέρα 22. Αυτές οι επιδράσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Μια επιπλέον μελέτη ολοκληρώθηκε με ενδοφλέβια χορήγηση μιδαζολάμης και απρεπιτάντης. Χορηγήθηκαν 2 mg μιδαζολάμης ενδοφλεβίως 1 ώρα μετά την από του στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης απρεπιτάντης 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 υποστρώματων που αποβάλλονται μέσω αυτών των οδών εντός δύο εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας. Αυτή η επίδραση μπορεί να γίνει εμφανής, μόνο μετά το πέρας της 3ήμερης θεραπείας με το Atanto. Για τα υποστρώματα των CYP2C9 και CYP3A4, η επαγωγή είναι παροδική με μέγιστη επίδραση που επιτυγχάνεται 3–5 ημέρες μετά το πέρας της 3ήμερης θεραπείας με το Atanto. Η επίδραση διατηρείται για μερικές ημέρες, κατόπιν μειώνεται αργά και είναι κλινικά ασήμαντη δύο εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας με το Atanto. Με χορήγηση 80 mg απρεπιτάντης από του στόματος για 7 ημέρες παρατηρήθηκε επίσης ήπια επαγωγή της γλυκουρονιδίωσης. Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις στα 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 το Atanto και για 2 εβδομάδες μετά από κάθε 3ήμερο κύκλο θεραπείας με το Atanto για τη ναυτία και τον έμετο που προκαλούνται από χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4). Όταν χορηγήθηκε εφάπαξ δόση 125 mg απρεπιτάντης την Ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα τις Ημέρες 2 και 3 σε υγιείς συμμετέχοντες που ήταν σταθεροποιημένοι σε χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, δεν υπήρξε επίδραση της απρεπιτάντης στην AUC πλάσματος της R(+) ή S(-) βαρφαρίνης που προσδιορίστηκε την Ημέρα 3. Ωστόσο, υπήρξε μείωση της ελάχιστης συγκέντρωσης της S(-) βαρφαρίνης (υποστρώματος του CYP2C9) κατά 34 % συνοδευόμενη με μείωση του INR κατά 14 % 5 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με απρεπιτάντη.

Τολβουταμίδη

Η απρεπιτάντη, όταν χορηγήθηκε σε δόση 125 mg την Ημέρα 1 και 80 mg/ημέρα τις Ημέρες 2 και 3, μείωσε την AUC της τολβουταμίδης (ενός υποστρώματος του CYP2C9) κατά 23 % την Ημέρα 4, 28 % την Ημέρα 8, και 15 % την Ημέρα 15, όταν χορηγήθηκε εφάπαξ δόση τολβουταμίδης 500 mg από του στόματος πριν από τη χορήγηση του 3ήμερου σχήματος απρεπιτάντης και τις Ημέρες 4, 8 και 15.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Η αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών μπορεί να είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Atanto και για 28 ημέρες μετά από αυτήν. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atanto και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση του Atanto θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές, μη ορμονικές συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης.

Σε μια κλινική μελέτη, εφάπαξ δόσεις ενός από του στόματος αντισυλληπτικού που περιέχει αιθυνυλοιστραδιόλη και νορεθινδρόνη χορηγήθηκαν τις Ημέρες 1 έως 21 με απρεπιτάντη, χορηγούμενη ως σχήμα 125 mg την Ημέρα 8 και 80 mg/ημέρα τις Ημέρες 9 και 10 με ονδανσετρόνη 32 mg ενδοφλεβίως την Ημέρα 8 και δεξαμεθαζόνη από του στόματος χορηγούμενη σε δόση 12 mg την Ημέρα 8 και 8 mg/ημέρα τις Ημέρες 9, 10 και 11. Στη μελέτη αυτή, κατά τη διάρκεια των Ημερών 9 έως 21 παρουσιάστηκε μείωση έως 64 % των κατώτερων συγκεντρώσεων αιθυνυλοιστραδιόλης 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, της γρανισετρόνης και της υδροντολασετρόνης (του ενεργού μεταβολίτη της ντολασετρόνης).

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Atanto με δραστικές ουσίες που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη, τελιθρομυκίνη, νεφαζοδόνη και αναστολείς της πρωτεάσης) θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή, καθώς ο συνδυασμός αναμένεται να οδηγήσει σε κατά αρκετές φορές αυξημένη συγκέντρωση της απρεπιτάντης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Atanto με δραστικές ουσίες που επάγουν ισχυρά τη δραστηριότητα του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη) θα πρέπει να αποφεύγεται, καθώς ο συνδυασμός οδηγεί σε μειώσεις των συγκεντρώσεων της απρεπιτάντης στο πλάσμα, που ενδέχεται να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του Atanto.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του Atanto με φυτικά παρασκευάσματα που περιέχουν υπερικό (*Hypericum perforatum*) δεν συνιστάται.

Κετοконаζόλη

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

Ριφαμπικίνη

Όταν χορηγήθηκε μία εφάπαξ δόση 375 mg απρεπιτάντης την Ημέρα 9 ενός 14ήμερου δοσολογικού σχήματος 600 mg/ημέρα ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, η 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 είναι μειωμένη κατά τη διάρκεια της χορήγησης του Atanto και για 28 ημέρες μετά από αυτήν. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atanto και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση του Atanto θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικές, μη ορμονικές συμπληρωματικές μέθοδοι αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από εκτεθείσες σε απρεπιτάντη εγκυμοσύνες. Το δυναμικό της απρεπιτάντης για αναπαραγωγική τοξικότητα δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως, καθώς στις μελέτες σε ζώα δεν μπόρεσαν να επιτευχθούν επίπεδα έκθεσης υψηλότερα της θεραπευτικής έκθεσης στον άνθρωπο με τη δόση των 125 mg/80 mg. Αυτές οι μελέτες δεν επέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Οι πιθανές επιδράσεις των μεταβολών της ρύθμισης της νευροκίνης στην αναπαραγωγή δεν είναι γνωστές. Το Atanto δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση, εκτός αν αυτό είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Η απρεπιτάντη απεκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων επίμυων. Δεν είναι γνωστό εάν η απρεπιτάντη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, η γαλουχία αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Atanto.

Γονιμότητα

Το δυναμικό επιδράσεων της απρεπιτάντης στη γονιμότητα δεν έχει χαρακτηριστεί πλήρως, καθώς επίπεδα έκθεσης υψηλότερα της θεραπευτικής έκθεσης στον άνθρωπο δεν μπόρεσαν να επιτευχθούν στις μελέτες σε ζώα. Αυτές οι μελέτες γονιμότητας δεν υπέδειξαν άμεσες ή έμμεσες

επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την επίδοση ζευγαρώματος, τη γονιμότητα, την 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 Atanto ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης, ποδηλασίας και χειρισμού μηχανημάτων. Μετά τη χορήγηση του Atanto ενδέχεται να παρουσιαστούν ζάλη και κόπωση (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με υψηλότερη επίπτωση σε ενήλικες που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα απρεπιτάντης από ό,τι με την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που λάμβαναν ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία (IEX) ήταν: λόξυγγας (4,6 % έναντι 2,9 %), αυξημένη αμινομεταφοράση της 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 μειωμένη όρεξη (2,0 % έναντι 0,5 %). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με μεγαλύτερη επίπτωση σε ασθενείς που έλαβαν δοσολογικό σχήμα απρεπιτάντης από ό,τι με την καθιερωμένη θεραπεία σε ασθενείς που λάμβαναν μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία (MEX) ήταν κόπωση (1,4 % έναντι 0,9 %).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη επίπτωση σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν το δοσολογικό σχήμα απρεπιτάντης από ό,τι με το δοσολογικό σχήμα ελέγχου, ενώ λάμβαναν εμετογόνο αντικαρκινική χημειοθεραπεία ήταν λόξυγγας (3,3 % έναντι 0,0 %) και ερυθρίαση (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 με μεγαλύτερη επίπτωση με την 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 στις μελέτες σε ενήλικες. Οι συχνότητες που παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές μελέτες ήταν παρόμοιες ή χαμηλότερες, εκτός αν παρουσιάζονται στον πίνακα. Ορισμένες λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) στον πληθυσμό των ενηλίκων, δεν παρατηρήθηκαν στις παιδιατρικές μελέτες.

Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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	μειωμένη όρεξη	συχνές

μεταβολισμού και της θρέψης	πολυδιψία	σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	άγχος	όχι συχνές
	αποπροσανατολισμός, ευφορική διάθεση	σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	συχνές
	ζάλη, υπνηλία	όχι συχνές
	νοητική διαταραχή, λήθαργος, δυσγευσία	σπάνιες
Οφθαλμικές διαταραχές	επιπεφυκίτιδα	σπάνιες
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	εμβοές	σπάνιες
Καρδιακές διαταραχές	αίσθημα παλμών	όχι συχνές
	βραδυκαρδία, καρδιαγγειακή διαταραχή	σπάνιες
Αγγειακές διαταραχές	έξαψη/ερυθρίαση	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	λόξυγγας	συχνές
	στοματοφαρυγγικό άλγος, πταρμός, βήχας, οπισθορρινική έκκριση, ερεθισμός του φάρυγγα	σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	δυσκοιλιότητα, δυσπεψία	συχνές
	ερυγή, ναυτία [†] , έμετος [†] , νόσος γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, κοιλιακό άλγος, ξηροστομία, μετεωρισμός	όχι συχνές
	διάτρηση δωδεκαδακτυλικού έλκους, στοματίτιδα, κοιλιακή διάταση, σκληρά κόπρανα, ουδετεροπενική κολίτιδα	σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα, ακμή	όχι συχνές
	αντίδραση φωτοευαισθησίας, υπερίδρωση, σμηγματόρροια, δερματική βλάβη, κνησμώδες εξάνθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση	σπάνιες
	κνησμός, κνίδωση	μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί	σπάνιες
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	δυσουρία	όχι συχνές
	πολλακισουρία	σπάνιες
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	κόπωση	συχνές
	εξασθένιση, κακουχία	όχι συχνές
	οίδημα, θωρακική δυσφορία, διαταραχή της βάδισης	σπάνιες
Παρακλινικές εξετάσεις	αυξημένη ALT	συχνές
	αυξημένη AST, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	όχι συχνές
	θετική εξέταση ερυθροκυττάρων στα ούρα, μειωμένο νάτριο αίματος, μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, παρουσία γλυκόζης στα ούρα, αυξημένη απέκκριση ούρων	σπάνιες

[†] Η ναυτία και ο έμετος ήταν παράμετροι αποτελεσματικότητας κατά τις πρώτες 5 ημέρες μεταχημειοθεραπευτικής θεραπείας και αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις μόνο στη συνέχεια.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ενήλικες στην επέκταση πολλαπλών κύκλων των μελετών IEX και MEX για έως 6 επιπλέον κύκλους χημειοθεραπείας ήταν γενικά παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στον Κύκλο 1.

Σε μια επιπρόσθετη κλινική μελέτη ελεγχόμενη με δραστική ουσία σύγκρισης σε 1.169 ενήλικες ασθενείς που λάμβαναν απρεπιτάντη και IEX, το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν γενικά παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις άλλες μελέτες IEX με απρεπιτάντη.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που έλαβαν απρεπιτάντη για τη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο (MENE) και με μεγαλύτερη επίπτωση από ό,τι με ονδανσετρόνη: άλγος εντοπιζόμενο στην άνω κοιλία, παθολογικοί εντερικοί ήχοι, δυσκοιλιότητα*, δυσαρθρία, δύσπνοια, υπαισθησία, αϋπνία, μύση, ναυτία, διαταραχή της αισθητικότητας, στομαχική δυσφορία, ατελής ειλεός*, μειωμένη οπτική οξύτητα, εκπνευστικός συριγμός.

*Αναφέρθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν υψηλότερη 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 οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του

Εθνικού Οργανισμού 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 Atanto θα πρέπει να διακοπεί και θα πρέπει να παρασχεθεί γενική υποστηρικτική αγωγή και παρακολούθηση. Λόγω της αντιεμετικής δράσης 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: Φάρμακα αντιεμετικά και κατά της ναυτίας, άλλα αντιεμετικά

Κωδικός ATC: A04AD12

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

3ήμερο σχήμα απρεπιτάντης σε ενήλικες

Σε 2 τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες που περιέλαβαν συνολικά 1.094 ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία η οποία περιλάμβανε σισπλατίνη $\geq 70 \text{ mg/m}^2$, η απρεπιτάντη σε συνδυασμό με ένα σχήμα ονδανσετρόνης/δεξαμεθαζόνης (βλ. παράγραφο 4.2) συγκρίθηκε με ένα καθιερωμένο σχήμα (εικονικό φάρμακο συν ονδανσετρόνη 32 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως την Ημέρα 1 συν δεξαμεθαζόνη 20 mg από του στόματος την Ημέρα 1 και 8 mg από του στόματος δύο φορές την ημέρα τις Ημέρες 2 έως 4). Αν και στις κλινικές δοκιμές χρησιμοποιήθηκε ενδοφλέβια δόση 32 mg ονδανσετρόνης, δεν είναι πλέον αυτή η συνιστώμενη δόση. Δείτε τις πληροφορίες προϊόντος του επιλεγμένου ανταγωνιστή 5-HT₃ για πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη δοσολογία.

Η αποτελεσματικότητα βασίσθηκε στην αξιολόγηση του ακόλουθου σύνθετου μέτρου: πλήρης ανταπόκριση (οριζόμενη ως απουσία επεισοδίων εμέτου και μη χρήση θεραπείας διάσωσης) κατά κύριο λόγο κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν για κάθε μελέτη ξεχωριστά και συνδυασμένα για τις 2 μελέτες.

Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων της μελέτης από την συνδυασμένη ανάλυση, παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1
Ποσοστό ανταποκρινόμενων ενήλικων ασθενών που υποβάλλονταν σε ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία ανά ομάδα θεραπείας και φάση – Κύκλος 1

	Σχήμα απρεπιτάντης (N = 521) †	Καθιερωμένη θεραπεία (N = 524) †	Διαφορές*	
	%	%	%	(95 % C.I.)
ΣΥΝΘΕΤΑ ΜΕΤΡΑ				
Πλήρης ανταπόκριση (απουσία εμέτου και μη χρήση θεραπειών 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)
ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΑ ΜΕΤΡΑ				
Απουσία εμέτου (απουσία επεισοδίων εμέτου, ανεξάρτητα από τη χρήση 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 βαθμολογία < 25 mm σε οπτική αναλογική κλίμακα 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)

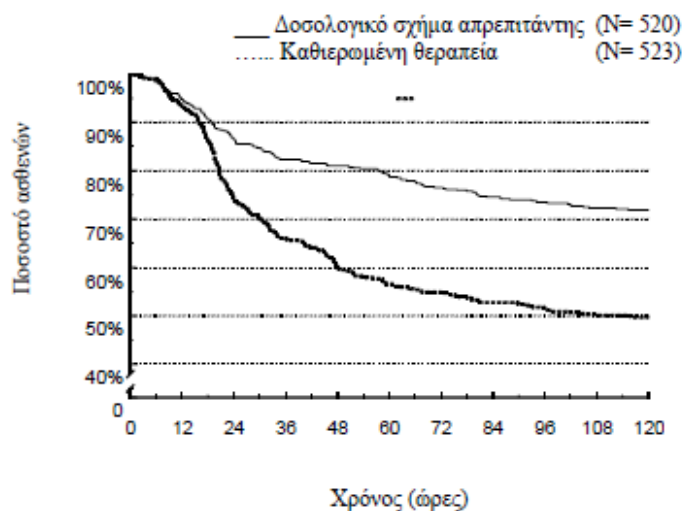
*Τα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν χωρίς προσαρμογή για το φύλο και τη συγχρησιμοποιούμενη χημειοθεραπεία, που συμπεριλήφθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση των λόγων συμπληρωματικών πιθανοτήτων και στα λογιστικά μοντέλα.

†Ένας ασθενής στο σχήμα της απρεπιτάντης είχε δεδομένα μόνο για την οξεία φάση και αποκλείστηκε από την ανάλυση της συνολικής και της όψιμης φάσης. Ένας ασθενής στο καθιερωμένο σχήμα είχε δεδομένα μόνο για την όψιμη φάση και αποκλείστηκε από την ανάλυση 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 ενήλικων ασθενών που υποβάλλονταν σε ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία και δεν παρουσίασαν έμεση συναρτήσεως του χρόνου – Κύκλος 1



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

Στις ίδιες 2 κλινικές μελέτες, 851 ενήλικες ασθενείς συνέχισαν στην επέκταση πολλαπλών κύκλων για έως 5 επιπλέον κύκλους χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του δοσολογικού σχήματος απρεπιτάντης φάνηκε να διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια όλων των κύκλων.

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη σε συνολικά 866 ενήλικες ασθενείς (864 γυναίκες, 2 άνδρες) που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία που περιλάμβανε 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) συγκρίθηκε με καθιερωμένη θεραπεία (εικονικό φάρμακο συν ονδανσετρόνη 8 mg από του στόματος (δύο φορές την Ημέρα 1 και κάθε 12 ώρες τις Ημέρες 2 και 3) συν δεξαμεθαζόνη 20 mg από του στόματος την Ημέρα 1).

Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στην αξιολόγηση του σύνθετου μέτρου: πλήρης ανταπόκριση (οριζόμενη ως απουσία επεισοδίων εμέτου και μη χρήση θεραπείας διάσωσης) κατά κύριο λόγο κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1.

Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων της μελέτης παρουσιάζεται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2

Ποσοστό ενήλικων ασθενών που ανταποκρίθηκαν ανά ομάδα θεραπείας και φάση – Κύκλος 1
Μετρίως εμετογόνος χημειοθεραπεία

	Σχήμα απρεπιτάντης (N = 433) †	Καθιερωμένη θεραπεία (N = 424)	Διαφορές*	
	%	%	%	(95 % C.I.)
ΣΥΝΘΕΤΑ ΜΕΤΡΑ				
Πλήρης ανταπόκριση (απουσία εμέτου και μη χρήση θεραπείας 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)

MEMONΩΜΕΝΑ ΜΕΤΡΑ				
Απουσία εμέτου (απουσία επεισοδίων εμέτου, ανεξάρτητα από τη χρήση 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 βαθμολογία < 25 mm σε οπτική αναλογική κλίμακα 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, 6,8)
25–120 ώρες	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

*Τα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν χωρίς προσαρμογή για την ηλικιακή κατηγορία (< 55 ετών, ≥ 55 ετών) και την ομάδα διερεύνησης, που συμπεριλήφθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση των λόγων συμπληρωματικών πιθανοτήτων και στα λογιστικά μοντέλα.

†Ένας ασθενής στο σχήμα της απρεπιτάντης είχε δεδομένα μόνο για την οξεία φάση και αποκλείστηκε από την ανάλυση της συνολικής και της όψιμης φάσης.

Στην ίδια κλινική μελέτη, 744 ενήλικες ασθενείς συνέχισαν στην επέκταση πολλαπλών κύκλων για 3 επιπλέον κύκλους χημειοθεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του δοσολογικού σχήματος απρεπιτάντης φάνηκε να διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια όλων των κύκλων.

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

Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στην αξιολόγηση των ακόλουθων πρωτεύοντων και βασικών δευτερευόντων τελικών σημείων: Απουσία εμέτου στη συνολική περίοδο (0 έως 120 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία), αξιολόγηση της ασφάλειας και ανοχής του σχήματος απρεπιτάντης για τη ναυτία και τον έμετο που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία (NEX) και πλήρης ανταπόκριση (οριζόμενη ως απουσία επεισοδίων εμέτου και μη χρήση θεραπείας διάσωσης) στη συνολική περίοδο (0 έως 120 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία). Επιπλέον, η απουσία σημαντικής ναυτίας στη συνολική περίοδο (0 έως 120 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία) αξιολογήθηκε ως διερευνητικό τελικό σημείο, και στην οξεία και στην όψιμη φάση ως post-hoc ανάλυση.

Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων της μελέτης παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3
Ποσοστό ανταποκρινόμενων ενήλικων ασθενών ανά ομάδα θεραπείας και φάση για τη Μελέτη 2 —
Κύκλος 1
Μετρίως εμετογόνος χημειοθεραπεία

	Σχήμα απρεπιτάντης (N = 425)	Καθιερωμένη θεραπεία (N = 406)	Διαφορές*	
	%	%	%	(95 % C.I.)
Πλήρης ανταπόκριση (απουσία εμέτου και μη χρήση θεραπείας 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 χρήση 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 βαθμολογία < 25 mm σε οπτική αναλογική κλίμακα 0–100 mm)				
Συνολική (0–120 ώρες)	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 προσαρμογή για το φύλο και την περιοχή, που συμπεριλήφθηκαν στην πρωτεύουσα ανάλυση των λόγων συμπληρωματικών πιθανοτήτων με χρήση λογιστικών μοντέλων.

Το όφελος της συνδυασμένης θεραπείας με απρεπιτάντης στον πλήρη πληθυσμό της μελέτης καθορίζεται κυρίως από τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μη ικανοποιητικό έλεγχο με το καθιερωμένο δοσολογικό σχήμα, όπως στις γυναίκες, παρόλο που 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, αντίστοιχα, επιτεύχθηκε 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 δραστική ουσία σύγκρισης κλινική μελέτη, η οποία περιέλαβε 302 παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6 μηνών έως 17 ετών) που λάμβαναν μέτρια ή ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία, το σχήμα της απρεπιτάντης συγκρίθηκε με ένα σχήμα ελέγχου για την πρόληψη της 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 απρεπιτάντης 125 mg από του στόματος την Ημέρα 1 και 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 απρεπιτάντη κόνιν για πόσιμο εναιώρημα 3,0 mg/kg (έως 125 mg) από του στόματος την Ημέρα 1 και 2,0 mg/kg (έως 80 mg) 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. Η απρεπιτάντη ή το εικονικό φάρμακο και η ονδανσετρόνη χορηγήθηκαν 1 ώρα και 30 λεπτά πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας, αντίστοιχα. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης ενδοφλεβίως επιτρέπονταν ως μέρος του αντιεμετικού σχήματος για τους παιδιατρικούς ασθενείς και

των δύο ηλικιακών ομάδων, κατά την κρίση του ιατρού. Μια μείωση της δόσης (50 %) της δεξαμεθαζόνης απαιτούνταν για τους παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν απρεπιτάντη. Δεν απαιτούνταν μείωση της δόσης για τους 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 της απρεπιτάντης αξιολογήθηκε σε μια περίοδο 5 ημερών (120 ώρες) μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας την Ημέρα 1. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η πλήρης ανταπόκριση στην όψιμη φάση (25 έως 120 ώρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας) στον Κύκλο 1. Μια περίληψη των βασικών αποτελεσμάτων της μελέτης παρουσιάζεται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4

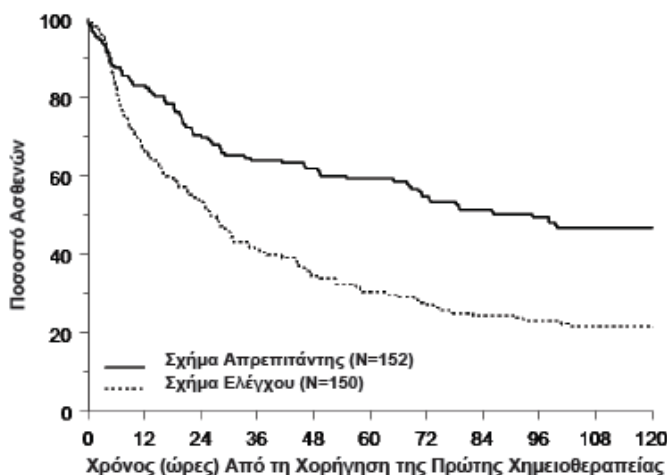
Αριθμός (%) των παιδιατρικών ασθενών με πλήρη ανταπόκριση και απουσία εμέτου ανά ομάδα θεραπείας και φάση – Κύκλος 1 (Πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία)

	Σχήμα απρεπιτάντης n/m (%)	Σχήμα ελέγχου n/m (%)
ΠΡΩΤΕΥΟΝ ΤΕΛΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ		
Πλήρης ανταπόκριση* – Όψιμη φάση	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
ΑΛΛΑ ΠΡΟΚΑΘΟΡΙΣΜΕΝΑ ΤΕΛΙΚΑ 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 αναγούλας ή τάσης προς έμετο και μη χορήγηση θεραπείας διάσωσης. [†] p < 0,01 σε σύγκριση με το σχήμα ελέγχου [‡] p < 0,01 σε σύγκριση με το σχήμα ελέγχου [§] Απουσία εμέτου = Απουσία εμέτου ή αναγούλας n/m = Αριθμός ασθενών με επιθυμητή ανταπόκριση/αριθμός ασθενών που είχαν συμπεριληφθεί 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 (ο εκτιμώμενος διάμεσος χρόνος έως το πρώτο επεισόδιο εμέτου ήταν 94,5 ώρες) σε σύγκριση με την ομάδα του σχήματος ελέγχου (ο 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 τελικά σημεία της πλήρους ανταπόκρισης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η απρεπιτάντη επιδεικνύει μη γραμμική φαρμακοκινητική. Τόσο η κάθαρση όσο και η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μειώνονται με 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 της απρεπιτάντης στο πλάσμα (C_{max}) επιτεύχθηκε στις 4 ώρες περίπου (t_{max}). Η χορήγηση του καψακίου από του στόματος με ένα συνηθισμένο πρωινό περίπου 800 Kcal οδήγησε σε αύξηση της AUC της απρεπιτάντης κατά έως 40 %. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά συναφής.

Η φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης είναι μη γραμμική σε όλο το κλινικό εύρος δόσης. Σε υγιείς νέους ενήλικες, η αύξηση της $AUC_{0-\infty}$ ήταν 26 % μεγαλύτερη από ότι αναλογικά με τη δόση μεταξύ εφάπαξ δόσεων 80 mg και 125 mg χορηγηθέντων σε κατάσταση πρόσληψης τροφής.

Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 125 mg απρεπιτάντης την Ημέρα 1 και 80 mg μία φορά την ημέρα τις Ημέρες 2 και 3, η AUC_{0-24h} (μέση τιμή \pm σ) ήταν $19,6 \pm 2,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ και $21,2 \pm 6,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ τις Ημέρες 1 και 3, αντίστοιχα. Η C_{max} ήταν $1,6 \pm 0,36$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ και $1,4 \pm 0,22$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ τις Ημέρες 1 και 3, αντίστοιχα.

Κατανομή

Η απρεπιτάντη δεσμεύεται σε υψηλό βαθμό σε πρωτεΐνες, με μέση τιμή 97 %. Ο γεωμετρικός μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση ($V_{d_{ss}}$) είναι περίπου 66 l στον άνθρωπο.

Βιομετασχηματισμός

Η απρεπιτάντη υφίσταται εκτενή μεταβολισμό. Σε υγιείς νέους ενήλικες, η απρεπιτάντη αντιστοιχεί στο 19 % περίπου της ραδιενέργειας στο πλάσμα κατά τη διάρκεια των 72 ωρών μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 100 mg [^{14}C]-φοσαπρεπιτάντης, ενός προφαρμάκου της απρεπιτάντης, υποδεικνύοντας μια ουσιαστική παρουσία μεταβολιτών στο πλάσμα. Στο ανθρώπινο πλάσμα έχουν

ταυτοποιηθεί δώδεκα μεταβολίτες της απρεπιτάντης. Ο μεταβολισμός της απρεπιτάντης πραγματοποιείται σε μεγάλο βαθμό μέσω οξειδωσης στον δακτύλιο μορφολίνης και στις πλευρικές του αλυσίδες, και οι προκύπτοντες μεταβολίτες ήταν ασθενώς μόνο ενεργοί. Μελέτες in vitro με χρήση ανθρώπινων ηπατικών μικροσωμάτων υποδεικνύουν ότι η απρεπιτάντη μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το CYP3A4 και δυνητικά με μικρή συμμετοχή από το CYP1A2 και CYP2C19.

Αποβολή

Η απρεπιτάντη δεν απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στα ούρα και μέσω χολικής απέκκρισης στα κόπρανα. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση δόσης 100 mg [¹⁴C]-φοσαπρεπιτάντης, ενός προφαρμάκου της απρεπιτάντης, σε υγιείς συμμετέχοντες, το 57 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και το 45 % στα κόπρανα.

Η πλασματική κάθαρση της απρεπιτάντης είναι δοσοεξαρτώμενη, μειούμενη με αυξανόμενη δόση και κυμαίνεται από περίπου 60 έως 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 του στόματος μίας εφάπαξ δόσης 125 mg απρεπιτάντης την Ημέρα 1 και 80 mg μία φορά την ημέρα τις Ημέρες 2 έως 5, η AUC_{0-24h} της απρεπιτάντης ήταν 21 % υψηλότερη την Ημέρα 1 και 36 % υψηλότερη την Ημέρα 5 στους ηλικιωμένους (≥ 65 ετών) σε σχέση με τους νεότερους ενήλικες. Η C_{max} ήταν 10 % υψηλότερη την Ημέρα 1 και 24 % υψηλότερη την Ημέρα 5 στους ηλικιωμένους σε σχέση με τους νεότερους ενήλικες. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρείται ότι έχουν κλινική σημασία.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Atanto στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Φύλο: Μετά την από του στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 125 mg απρεπιτάντης, η C_{max} της απρεπιτάντης είναι 16 % υψηλότερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της απρεπιτάντης είναι 25 % μικρότερος στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες και η t_{max} επιτυγχάνεται περίπου κατά τον ίδιο χρόνο. Αυτές οι διαφορές δεν θεωρείται ότι έχουν κλινική σημασία.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Atanto με βάση το φύλο.

Ηπατική δυσλειτουργία: Η ήπια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A κατά Child-Pugh) δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης σε κλινικά συναφή έκταση. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να συναχθούν συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση της μέτριας ηπατικής δυσλειτουργίας (κατηγορία B κατά Child-Pugh) στη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης. Δεν υπάρχουν κλινικά ή φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh).

Νεφρική δυσλειτουργία: Μια εφάπαξ δόση 240 mg απρεπιτάντης χορηγήθηκε σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (CrCl < 30 ml/min) και σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (NNTΣ) που απαιτούσε αιμοδιύλιση.

Σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία, η AUC_{0-∞} της ολικής απρεπιτάντης (μη δεσμευμένης και δεσμευμένης με πρωτεΐνη) μειώθηκε κατά 21 % και η C_{max} μειώθηκε κατά 32 % σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Σε ασθενείς με NNTΣ που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, η AUC_{0-∞} της ολικής απρεπιτάντης μειώθηκε κατά 42 % και η C_{max} μειώθηκε κατά 32 %. Λόγω μέτριων μειώσεων στη δέσμευση της απρεπιτάντης με πρωτεΐνες σε ασθενείς με νεφροπάθεια, η καμπύλη AUC της φαρμακολογικά μη ενεργής μη δεσμευμένης απρεπιτάντης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Η αιμοδιύλιση που διεξήχθη 4 ή 48 ώρες μετά τη χορήγηση δεν είχε σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της απρεπιτάντης: Λιγότερο από το 0,2 % της δόσης ανακτήθηκε στο διήθημα.

Δεν απαιτείται η προσαρμογή της δοσολογίας του Atanto σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς με NNTΣ που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Ως μέρος ενός 3ήμερου σχήματος, με τη χορήγηση καψακίων απρεπιτάντης (125/80/80 mg) σε έφηβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως 17 ετών) επιτεύχθηκε AUC_{0-24h} άνω των 17 μg·h/ml την Ημέρα 1 με συγκεντρώσεις (C_{min}) κατά το τέλος των Ημερών 2 και 3 άνω των 0,4 μg/ml στην πλειονότητα των ασθενών. Η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν περίπου 1,3 μg/ml την Ημέρα 1 και εμφανίστηκε στις 4 ώρες περίπου. Ως μέρος ενός 3ήμερου σχήματος, με τη χορήγηση κόνεως για πόσιμο εναιώρημα απρεπιτάντης (3/2/2 mg/kg) σε ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως λιγότερο από 12 ετών επιτεύχθηκε AUC_{0-24h} άνω των 17 μg·h/ml την Ημέρα 1 με συγκεντρώσεις (C_{min}) κατά το τέλος των Ημερών 2 και 3 άνω του 0,1 μg/ml στην πλειονότητα των ασθενών. Η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) ήταν περίπου 1,2 μg/ml την Ημέρα 1 και εμφανίστηκε μεταξύ των 5 και 7 ωρών.

Μια πληθυσμιακή ανάλυση 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

Μελέτες τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με χρήση ενός εξαιρετικά ειδικού ιχνηθέτη NK₁ υποδοχέων σε υγιείς νέους άνδρες κατέδειξαν ότι η απρεπιτάντη εισέρχεται στον εγκέφαλο και δεσμεύει τους NK₁ υποδοχείς κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση και τη συγκέντρωση στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις της απρεπιτάντης στο πλάσμα που επιτυγχάνονται με το 3ήμερο δοσολογικό σχήμα του Atanto αναμένεται να διασφαλίζουν κατάληψη περισσότερων του 95 % των NK₁ 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 τρωκτικά ήταν παρόμοια ή και μικρότερη από τη θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο στη δόση των 125 mg/80 mg. Ειδικότερα, παρόλο που δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε μελέτες αναπαραγωγής σε επίπεδα έκθεσης για τον άνθρωπο, οι εκθέσεις των ζώων δεν ήταν επαρκείς, ώστε να γίνει μία επαρκής αξιολόγηση κινδύνου στον άνθρωπο.

Μια μελέτη νεανικής τοξικότητας σε επίμυες που έλαβαν απρεπιτάντη από την ημέρα 10 έως την ημέρα 63 μετά τη γέννηση, οδήγησε σε ένα πρώιμο κολπικό άνοιγμα στα θηλυκά από τα 250 mg/kg δύο φορές ημερησίως και σε καθυστερημένο διαχωρισμό ακροποσθίας στα αρσενικά από τα 10 mg/kg δύο φορές ημερησίως. Δεν υπήρξαν περιθώρια κλινικά συναφούς 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 νεανικής τοξικότητας σε σκύλους που έλαβαν αγωγή από την ημέρα 14 έως την ημέρα 42 μετά τη γέννηση, παρατηρήθηκε μειωμένο βάρος όρχεων και μέγεθος κυττάρων Leydig στα αρσενικά στα 6 mg/kg/ημέρα και αυξημένο βάρος μήτρας, υπερτροφία της μήτρας και του τραχήλου και οίδημα των κολπικών ιστών στα θηλυκά από τα 4 mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρξαν περιθώρια κλινικά συναφούς έκθεσης στην απρεπιτάντη. Για θεραπεία βραχείας διάρκειας σύμφωνα με το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα, αυτά τα ευρήματα δεν θεωρείται πιθανό να είναι κλινικά συναφή.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου
Υπρομελλόζη
Πολοξαμερή
Σακχαρόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Κέλυφος καψακίου (125 mg)

Ζελατίνη

Δωδεκυλοθειικό νάτριο (E487)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)

Κέλυφος καψακίου (80 mg)

Ζελατίνη

Δωδεκυλοθειικό νάτριο (E487)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Μαύρη μελάνη εκτύπωσης

Κόμμεα λάκας

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Προπυλενογλυκόλη (E1520)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Atanto είναι συσκευασμένο σε χαρτονένιο κουτί που περιέχει τον κατάλληλο αριθμό κυψελών φύλλου OPA/ALU/PVC – αλουμινίου με φύλλο οδηγίων.

Τα σκληρά καψάκια Atanto 125 mg παρέχονται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- Κυψέλη αλουμινίου που περιέχει ένα καψάκιο των 125 mg
- 5 κυψέλες αλουμινίου, η κάθε μία των οποίων περιέχει ένα καψάκιο των 125 mg

Τα σκληρά καψάκια Atanto 80 mg παρέχονται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- Κυψέλη αλουμινίου που περιέχει ένα καψάκιο των 80 mg
- Συσκευασία 2ήμερης θεραπείας που περιέχει 2 καψάκια των 80 mg
- 5 κυψέλες αλουμινίου, η κάθε μία των οποίων περιέχει ένα καψάκιο των 80 mg

Τα σκληρά καψάκια Atanto 125 mg και 80 mg παρέχονται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- Συσκευασία 3ήμερης θεραπείας 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

ΦΑΡΜΑΤΕΝ Α.Β.Ε.Ε
ΔΕΡΒΕΝΑΚΙΩΝ 6, 153 51, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ
Τηλ: 210- 6604300
Fax: 210-6666749
e-mail: info@pharmathen.com

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

<Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο>

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

<Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο>