

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMEND® 125 mg +80 mg+80 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 kapsülde.....125 mg aprepitant

2 kapsülde..... 80 mg aprepitant

Yardımcı maddeler:

125 mg kapsülde:

Sükroz..... 125 mg

Sodyum laurilsülfat..... 1,16 mg

80mg kapsülde:

Sükroz..... 80 mg

Sodyum laurilsülfat..... 0,74 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Sert kapsül

125 mg kapsül opak, pembe/beyaz renkli, üzerinde siyah renkle "462" ve "125 mg" yazılı.

80 mg kapsül opak, beyaz renkli, üzerinde siyah renkle "461" ve "80 mg" yazılı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EMEND erişkinlerde;

- diğer antiemetik ajanlarla birlikte, yüksek doz sisplatin dahil olmak üzere yüksek derecede emetojenik kanser kemoterapisinin başlangıç ve tekrar kürleri ile oluşan akut ve gecikmiş bulantı ve kusmanın önlenmesinde
- antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin) ve siklofosfamid kombinasyon kemoterapisinin başlangıç ve tekrar kürleri ile ilişkili bulantı veya kusmanın önlenmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmadan korunma

EMEND, bir kortikosteroid ve bir 5-HT₃ antagonisti içeren tedavinin bir bölümü olarak 3 gün süreyle verilir. EMEND'in önerilen dozu kemoterapinin 1. gününde tedaviden 1 saat önce oral yoldan alınan 125 mg (1. gün) ve 2. ve 3. günün sabahları günde bir kez alınan 80 mg'dır.

Klinik çalışmalarda aşağıdaki tedavi emetojenik kanser kemoterapisiyle ilişkili bulantı ve kusmanın önlenmesinde kullanılmıştır:

Yüksek Derece Emetojenik Kemoterapi Tedavisi

	1. Gün	2. Gün	3. Gün	4. Gün
EMEND	125 mg oral	80 mg oral	80 mg oral	Alınmıyor
Deksametazon	12 mg oral	8 mg oral	8 mg oral	8 mg oral

Ondansetron	32 mg intravenöz	Alınmıyor	Alınmıyor	Alınmıyor
-------------	---------------------	-----------	-----------	-----------

EMEND 1. gün kemoterapi tedavisinden 1 saat önce ve 2. ve 3. günde sabahları oral olarak alınmıştır.

Deksametazon 1. gün kemoterapi tedavisinden 30 dakika önce ve 2-4. günlerin sabahında uygulanmıştır. Deksametazon dozu ilaç etkileşimleri dikkate alınarak seçilmiştir.

Ondansetron 1. günde kemoterapi tedavisinden 30 dakika önce intravenöz olarak uygulanır.

Orta Derece Emetojenik Kemoterapi Tedavisi

	1. Gün	2. Gün	3. Gün
EMEND	125 mg oral	80 mg oral	80 mg oral
Deksametazon	12 mg oral	Alınmıyor	Alınmıyor
Ondansetron	2 x 8 mg oral	Alınmıyor	Alınmıyor

EMEND 1. gün kemoterapi tedavisinden 1 saat önce ve 2. ve 3. günde sabahları oral olarak alınmıştır.

Deksametazon 1. gün kemoterapi tedavisinden 30 dakika önce uygulanmıştır. Deksametazon dozu ilaç etkileşimlerini anlatmak için seçilmiştir.

Bir tane 8 mg ondansetron kapsül 1. gün ilk doz kemoterapi tedavisinden 30-60 dakika önce uygulanmıştır ve bir tane 8 mg kapsül kemoterapi tedavisinden 8 saat sonra uygulanmıştır.

Diğer kortikosteroidler ve 5-HT₃ antagonistleriyle kombinasyona ilişkin etkililik verileri sınırlıdır. Kortikosteroidlerle birlikte uygulama hakkında ilave bilgi için Bkz. Bölüm 4.5. Lütfen, birlikte uygulanan antiemetik tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgisine başvurunuz.

Uygulama şekli:

EMEND bütün halinde yutulmalıdır. EMEND aç karnına veya yiyeceklerle birlikte alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda veya hemodiyalize giren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalara doz ayarlaması yapılması gerekmez. Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veriler sınırlıdır ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara dair herhangi bir veri yoktur. Aprepitant bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

EMEND'in 18 yaşın altındaki çocuklarda yeterli etkililik ve güvenlik verisi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu yaş grubunda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon(≥ 65 yaş):

Yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

Cinsiyet

Cinsiyete göre doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

İrk

EMEND'in tekli 125 mg dozunun oral yolla uygulanmasından sonra, $EAA_{0-24\text{saat}}$ değerleri beyazlara ve siyahlara göre İspanyol kökenli kişilerde sırasıyla yaklaşık %25 ve %29 daha yüksektir. Aprepitantın C_{maks} 'ı beyazlara ve siyahlara göre İspanyol kökenli kişilerde sırasıyla %22 ve %31 daha yüksektir. Bu farkların klinik yönden anlamlı olmadığı kabul edilir. $EAA_{0-24\text{saat}}$ veya C_{maks} bakımından beyazlar ve siyahlar arasında herhangi bir fark yoktur. İrka göre doz ayarlamasına gerek yoktur.

Vücut Kütle İndeksi (BMI)

Vücut Kütle İndeksine (BMI) göre doz ayarlamasına gerek yoktur (Bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

EMEND pimizid, terfenadin, astemizol veya sisaprid ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Orta derecede ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar

Orta düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalardaki veriler sınırlıdır ve şiddetli düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalara ait veri yoktur. EMEND bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

CYP3A4 etkileşimleri

EMEND, siklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil ve kinidin gibi, esas olarak CYP3A4 yoluyla metabolize olan, dar bir terapötik aralığa sahip ve oral yoldan uygulanan etkin maddeleri eş zamanlı olarak alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5). Ayrıca, irinotekan ile eşzamanlı uygulamada özellikle dikkatli olunmalıdır çünkü bu kombinasyon toksisitede artışa yol açabilir.

EMEND'in CYP3A4 substratları olan ergot alkaloid türevleri ile eş zamanlı uygulanması bu etkin maddelerin plazma konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir. Bu nedenle ergot ile ilişkili potansiyel toksisite riskine karşı dikkatli olunması önerilmektedir.

EMEND'in CYP3A4 aktivitesini güçlü bir şekilde indükleyen etkin maddelerle (örn., rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) eş zamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır çünkü bu kombinasyon aprepitant'ın plazmadaki konsantrasyonlarında azalmaya neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.5). EMEND'in St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlarla birlikte uygulanması önerilmemektedir.

EMEND'in CYP3A4 aktivitesini inhibe eden etkin maddelerle (örn., ketokonazol, itraconazol, vorikanozol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon ve proteaz inhibitörleri) eşzamanlı olarak uygulanması konusunda dikkatli olunmalıdır çünkü bu kombinasyonun aprepitant'ın plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenir (Bkz. Bölüm 4.5).

Varfarin (bir CYP2C9 substratı) ile birlikte uygulama

EMEND'in varfarin ile birlikte uygulanması, Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) şeklinde bildirilen protrombin zamanında azalmayla sonuçlanır. Kronik varfarin tedavisi alan hastalarda, EMEND tedavisi süresince ve EMEND'in 3 günlük her bir küründen sonra 14 gün süreyle INR takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Hormonal kontraseptifler ile birlikte uygulama

EMEND'in uygulanması sırasında ve uygulanmasından sonraki 28 günde hormonal kontraseptiflerin etkililiği azalabilir. EMEND tedavisi sırasında ve EMEND'in son dozundan sonraki 2 ay boyunca alternatif, hormon içermeyen destekleyici kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı madde uyarısı:

EMEND sükröz içermektedir. Nadir kalıtsal früktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sükröz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her bir kapsül başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Aprepitant (125 mg/80 mg) CYP3A4'ün bir substratı, orta düzeyde inhibitörü ve indükleyicisidir. Aprepitant CYP2C9'un da bir indükleyicisidir. EMEND tedavisi sırasında CYP3A4 inhibe edilir. Tedavi bittikten sonra EMEND CYP2C9'da, CYP3A4'de ve glukuronidasyonda geçici, hafif düzeyde bir indüksiyona neden olmaktadır. Digoksin ile etkileşiminin olmadığına gösterildiği gibi, P-glikoprotein taşıyıcısının substratı olan ilaçlarla aprepitantın etkileşimi yoktur.

Aprepitantın diğer etkin maddelerin farmakokinetiği üzerine etkisi

CYP3A4 inhibisyonu

CYP3A4'ün orta düzeyde bir inhibitörü (125 mg/80 mg) olarak aprepitant, CYP3A4 yoluyla metabolize olan etkin maddelerle birlikte uygulandığında onların plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. EMEND ile 3 günlük tedavi sırasında, oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratlarının toplam maruziyeti, yaklaşık 3 kata kadar artış gösterebilir. Aprepitantın, intravenöz yoldan uygulanan CYP3A4 substratlarının plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisinin daha düşük olması beklenmektedir. EMEND pimozi, terfenadin, astemizol ya da sisaprid ile birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Aprepitant ile CYP3A4 inhibisyonu bu etkin maddelerin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir ve potansiyel olarak ciddi ya da hayatı tehdit eden reaksiyonlara yol açabilir. EMEND siklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil ve kinidin gibi, esas olarak CYP3A4 yoluyla metabolize olan, dar bir terapötik aralığa sahip, oral yoldan uygulanan eş zamanlı etkin maddeler alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Kortikosteroidler:

Deksametazon: EMEND 125 mg/80 mg tedavisi ile birlikte uygulandığında, olağan oral deksametazon dozu yaklaşık %50 azaltılmalıdır. Kemoterapi ile indüklenen mide bulantısı ve kusma (CINV) ile ilgili klinik çalışmalarda deksametazon dozu etkin madde etkileşimleri göz önüne alınarak seçilmiştir (Bkz. Bölüm 4.2). EMEND 1. günde 20 mg olarak oral yoldan eş zamanlı uygulanan deksametazon ile birlikte 125 mg'lık bir tedavi içinde uygulandığında ve 2.gün ile 5.gün arasında 8 mg olarak oral yoldan eş zamanlı uygulanan deksametazon ile birlikte 80 mg/gün olarak uygulandığında, bir CYP3A4 substratı olan deksametazonun EAA değerini 1. ve 5. günde 2,2 kat artırmıştır.

Metilprednizolon: EMEND'in 125 mg/80 mg tedavisiyle eş zamanlı uygulandığında, intravenöz yoldan uygulanan olağan metilprednizolon dozu yaklaşık %25 azaltılmalı ve olağan oral metilprednizolon dozu yaklaşık %50 azaltılmalıdır. "Metilprednizolon 1. günde 125 mg olarak intravenöz yoldan ve 2. ve 3 günde 40 mg olarak oral yoldan uygulandığında ve eş zamanlı olarak EMEND 1. günde 125 mg ve 2. ve 3. günde 80 mg/gün dozlarında kullanıldığında, bir CYP3A4 substratı olan metilprednizolonun EAA değeri 1.günde 1,3 kat ve 3.günde 2,5 kat artmıştır."

Metilprednizolonla sürekli tedavi sırasında, aprepitantın CYP3A4 üzerindeki indükleyici etkisi nedeniyle EMEND ile tedavinin başlatılmasını takiben 2 hafta içinde daha geç zaman noktalarında metilprednizolonun EAA değeri azalabilir. Bu etkinin oral yoldan uygulanan metilprednizolon için daha belirgin olması beklenebilir.

Kemoterapötik tıbbi ürünler

Farmakokinetik çalışmalarında, 1.günde 125 mg ve 2. ve 3. günde 80 mg olarak verilen EMEND, 1.günde intravenöz yoldan uygulanan dosetakselin ya da 1. ve 8. günlerde intravenöz yoldan uygulanan vinorelbinin farmakokinetiğini etkilememiştir. EMEND'in oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratlarının farmakokinetiği üzerindeki etkisinin, intravenöz yoldan uygulanan CYP3A4 substratlarının farmakokinetiği üzerindeki etkisinden daha yüksek olması nedeniyle, ağırlıklı olarak ya da kısmen CYP3A4 yoluyla metabolize edilen, oral yoldan uygulanan kemoterapötik ajanlarla (örn., etoposid, vinorelbin) bir etkileşim dışlanamaz. Ağırlıklı olarak ya da kısmen CYP3A4 yoluyla metabolize edilen tıbbi ürünleri alan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir ve ilave takip uygun olabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Pazarlama sonrası dönemde, aprepitant ile ifosfamid eş zamanlı uygulandıktan sonra ifosfamidin potansiyel bir istenmeyen reaksiyonu olan nörotoksisite olayları rapor edilmiştir.

İmmünosupresanlar

Üç günlük KBBK (kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma) tedavisi sırasında, CYP3A4 ile metabolize edilen immünosupresanların maruziyetinde (örn., siklosporin, takrolimus, everolimus ve sirolimus) orta düzeyde geçici bir artış ve bunu takiben hafif bir düşme beklenmektedir. Üç günlük tedavinin kısa süresi ve maruziyette zamana bağlı sınırlı değişiklikler göz önüne alındığında, EMEND ile 3 günlük eş zamanlı uygulama sırasında immünosupresanların dozunda bir azaltma önerilmemektedir.

Midazolam

CYP3A4 ile metabolize edilen midazolam ve diğer benzodiazepinlerin (alprazolam, triazolam) plazma konsantrasyonlarındaki artışın potansiyel etkileri, EMEND'in (125 mg/80 mg) bu tıbbi ürünlerle eş zamanlı uygulanması sırasında göz önüne alınmalıdır.

EMEND, 1.günde 125 mg ve 2. gün ile 5.gün arasında 80 mg/gün EMEND içeren bir tedavinin 1. ve 5. gününde tekli oral doz 2 mg midazolam ile eş zamanlı uygulandığında, duyarlı bir CYP3A4 substratı olan midazolamın EAA'sını 1. günde 2,3 kat ve 5. günde 3,3 kat arttırmıştır.

Midazolamın intravenöz yoldan uygulandığı bir başka çalışmada, EMEND 1.günde 125 mg ve 2.ve 3. günde 80 mg/gün olarak verilmiştir; ayrıca 3 günlük EMEND tedavisi uygulanmadan önce ve 4., 8. ve 15. günlerde 2 mg midazolam intravenöz yoldan uygulanmıştır. EMEND midazolamın EAA değerini 4. günde %25 arttırmış ve 8. günde %19 ve 15. günde %4 azaltmıştır. Bu etkilerin klinik yönden önemli olmadığı düşünülmüştür.

Midazolamın intravenöz ve oral yoldan uygulandığı üçüncü bir çalışmada, 1. günde 32 mg ondansetron, 1. günde 12 mg deksametazon ve 2-4. günlerde 8 mg deksametazon ile birlikte 1. günde 125 mg ve 2. ve 3. günlerde 80 mg/gün EMEND verilmiştir. Bu kombinasyon (yani, EMEND, ondansetron ve deksametazon) oral midazolamın EAA değerini 6. günde %16, 8. günde %9, 15. günde %7 ve 22. günde %17 düşürmüştür. Bu etkilerin klinik açıdan önemli olmadığı düşünülmüştür.

İntravenöz midazolam ve EMEND uygulamasının yapıldığı başka bir çalışma daha tamamlanmıştır. 125 mg tekli doz oral EMEND uygulamasından 1 saat sonra 2 mg intravenöz

midazolam verilmiştir. Midazolamın plazma EAA değeri 1,5 kat artmıştır. Bu etkinin klinik açıdan önemli olmadığı düşünülmüştür.

İndüksiyon

CYP2C9, CYP3A4 ve glukuronidasyonun zayıf bir indükleyicisi olarak aprepitant, tedaviye başladıktan sonraki iki hafta içerisinde bu yollarla elimine edilen substratların plazma konsantrasyonlarını düşürebilir. Bu etki, yalnızca EMEND ile yapılan 3 günlük tedavi sonlandıktan sonra görünür hale gelebilir. CYP2C9 ve CYP3A4 substratları için indüksiyon geçicidir ve maksimum etkiye 3 günlük EMEND tedavisi sonlandıktan 3-5 gün sonra ulaşılır. Etki birkaç gün boyunca devam eder ve bundan sonra yavaşça azalır; EMEND tedavisi bittikten iki hafta sonra klinik açıdan önemsiz hale gelir. Yedi gün boyunca verilen 80 mg oral aprepitant ile glukuronidasyonda da hafif bir indüksiyon görülmüştür. CYP2C8 ve CYP2C19 üzerindeki etkilerle ilgili veri bulunmamaktadır. Bu zaman diliminde varfarin, asenokumarol, tolbutamid, fenitoin ya da CYP2C9 yoluyla metabolize olduğu bilinen diğer etkin maddeler uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Varfarin: Kronik varfarin tedavisi gören hastalarda EMEND tedavisi sırasında ve kemoterapi ile indüklenen mide bulantısı ve kusma için uygulanan her 3 günlük EMEND kürünü takiben 2 hafta boyunca protrombin zamanı (INR) yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Kronik varfarin tedavisiyle stabilize olan sağlıklı kişilere, 1. günde tek doz 125 mg ve 2. ve 3. günde 80 mg/gün EMEND uygulandığında EMEND, R(+) veya S(-) varfarinin 3. günde belirlenen plazma EAA değeri üzerinde bir etki yapmamıştır; bununla birlikte, EMEND ile tedavi tamamlandıktan 5 gün sonra S(-) varfarinin (bir CYP2C9 substratı) vadi konsantrasyonunda %34'lük azalmayla birlikte INR'de %14'lük azalma meydana gelmiştir.

Tolbutamid: EMEND, 1. günde 125 mg ve 2. ve 3. günde 80 mg verildiğinde, 3 günlük EMEND tedavisinden önce ve 4., 8. ve 15. günlerde tek doz 500 mg tolbutamid (bir CYP2C9 substratı) oral olarak uygulanan tolbutamidin EAA değeri 4. günde %23, 8. günde %28 ve 15. günde %15 azalmıştır.

Hormonal Kontraseptifler: EMEND uygulaması sırasında ve uygulamadan sonra 28 gün boyunca hormonal kontraseptiflerin etkililiği azalabilir. EMEND tedavisi sırasında ve EMEND'in son dozunu takiben 2 ay boyunca alternatif, hormon içermeyen, destekleyici doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Yapılan klinik bir çalışmada etinil östradiol ve noretindron içeren bir oral kontraseptifin tekli dozları 1-21. günler arasında EMEND aşağıdaki tedaviler ile birlikte verilmiştir: 8. günde 125 mg ve 9. ve 10. günlerde 80 mg/gün EMEND ile birlikte 8. günde 32 mg intravenöz yoldan ondansetron ve 8. günde 12 mg ve 9, 10 ve 11. günlerde 8 mg/gün olarak verilen oral deksametazon. Bu çalışmada 9-21.günler arasında etinil östradiolün çukur konsantrasyonlarında %64'e kadar azalma ve noretindronun çukur konsantrasyonlarında %60 kadar azalma olmuştur.

5-HT₃ antagonistleri: Klinik etkileşim çalışmalarında, aprepitantın ondansetron, granisetron ya da hidrodolasetronun (dolasetronun aktif metaboliti) farmakokinetiği üzerinde klinik olarak önemli etkileri olmamıştır.

Diğer tıbbi ürünlerin aprepitantın farmakokinetiği üzerine etkileri

EMEND'in CYP3A4 aktivitesini inhibe eden etkin maddeler (örn. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon ve proteaz inhibitörleri) ile birlikte uygulanması konusunda dikkatli olunmalıdır çünkü bu kombinasyonun aprepitantın plazma konsantrasyonlarında birkaç kat artışa yol açması beklenir (Bkz. Bölüm 4.4).

EMEND'in CYP3A4 aktivitesini güçlü biçimde indükleyen etkin maddeler (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır, çünkü bu kombinasyonlar aprepitantın plazma konsantrasyonlarında azalmaya yol açar ve EMEND'in etkililiğinde azalmaya neden olabilir. EMEND'in St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlarla birlikte uygulanması önerilmemektedir.

Ketokonazol: Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazolün 400 mg/gün dozunu içeren 10 günlük tedavinin 5. gününde tekli 125 mg'lık aprepitant dozu uygulandığında, aprepitantın EAA değeri yaklaşık 5 kat artmıştır ve aprepitantın ortalama terminal yarı-ömrü yaklaşık 3 kat yükselmiştir.

Rifampisin: Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisinin 600 mg/gün dozunu içeren 14 günlük tedavinin 9. gününde tekli 375 mg aprepitant dozu uygulandığında, aprepitantın EAA'sı %91 azalmış ve ortalama terminal yarılanma ömrü %68 azalmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon **Gebelik Kategorisi: B**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. EMEND'in uygulanması sırasında ve uygulanmasından sonraki 28 günde hormonal kontraseptiflerin etkililiği azalabilir. EMEND tedavisi sırasında ve EMEND'in son dozundan sonraki 2 ay boyunca alternatif, hormon içemeyen, destekleyici kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Gebelik dönemi

Aprepitanta maruz kalmış gebelere ilişkin hiçbir veri mevcut değildir. Aprepitantın üreme toksisitesi potansiyeli tam olarak tanımlanmamıştır çünkü 125 mg/80 mg dozunda insanlarda gözlenen terapötik maruz kalımın üzerindeki maruz kalım düzeylerine hayvan çalışmalarında ulaşamamıştır.

Bu çalışmalar, gebelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Nörokinin regülasyonunda değişikliklerin üreme üzerindeki potansiyel etkileri bilinmemektedir.

EMEND çok gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Aprepitant emziren sıçanların sütüne geçmiştir. Aprepitantın insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

EMEND tedavisi sırasında emzirme önerilmemektedir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Aprepitantın fertilite üzerinde etkiler oluşturma potansiyeli tam olarak karakterize edilmemiştir çünkü insanlarda gözlenen terapötik maruziyetin üzerindeki maruziyet düzeylerine hayvan çalışmalarında ulaşılmamıştır. Bu fertilite çalışmaları, çiftleşme performansı, fertilite, embriyonal/fetal gelişim veya sperm sayısı ve hareketliliği açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EMEND araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif bir etki oluşturabilir. EMEND alındıktan sonra baş dönmesi ve yorgunluk görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aprepitantın güvenlik profili yaklaşık 6.500 kişide değerlendirilmiştir.

Yüksek derecede emetojenik kemoterapi (HEC) gören hastalarda, standart tedaviye göre aprepitant ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek insidansla rapor edilen en yaygın advers reaksiyonlar şunlardır: hıçkırık (%4,6'e karşılık %2,9), alanin aminotransferaz (ALT) artışı (%2,8'e karşılık %1,1), dispepsi (%2,6'a karşılık %2,0), kabızlık (%2,4'e karşılık %2,0), baş ağrısı (%2,0'e karşılık %1,8) ve iştah azalması (%2,0'a karşılık %0,5). Orta derecede emetojenik kemoterapi (MEC) alan hastalarda, standart tedaviyle karşılaştırıldığında aprepitant tedavisi ile tedavi edilmiş hastalarda daha yüksek bir insidansla bildirilen en yaygın advers reaksiyon yorgunluk olmuştur (%1,4'e karşılık %0,9).

Advers reaksiyonların listesi

Aşağıdaki advers reaksiyonlar pazarlama sonrası kullanımda veya HEC ve MEC çalışmalarının birleştirilmiş analizinde standart tedaviye kıyasla aprepitant ile daha yüksek insidansla gözlenmiştir.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$) bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Seyrek: Kandidiyazis, stafilokok enfeksiyonu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Anemi, febril nütropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anaflaktik reaksiyonları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: İştah azalması

Seyrek: Polidipsi

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Anksiyete

Seyrek: Dezoryantasyon, öfori

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, uyku hali

Seyrek: Bilişsel (kognitif) bozukluklar, letarji, tat duyumunda bozukluk

Göz hastalıkları:

Seyrek: Konjunktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Seyrek: Tinnitus (Kulak çınlaması)

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Çarpıntı

Seyrek: Bradikardi, kardiyovasküler bozukluk

Vasküler hastalıklar:

Yaygın olmayan: Sıcak basması

Solunum sistemi, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın: Hıçkırık

Seyrek: Orofaringeal ağrı, hapşırık, öksürük, post nazal akıntı, boğaz iritasyonu

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Kabızlık, dispepsi

Yaygın olmayan: Geğirme, bulantı*, kusma*, gastroözofageal reflü hastalığı, karın ağrısı, ağız kuruluğu, karında şişkinlik

Seyrek: Perfore duodenal ülser, stomatit, abdominal distansiyon, sert dışkı, nötropenik kolit

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Döküntü, akne

Seyrek: Fotosensitivite reaksiyonları, hiperhidroz, sebore, deri lezyonu, kaşıntılı deri döküntüsü, Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz

Bilinmiyor: Prurit, ürtiker

Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları:

Seyrek: Kas spazmları, kaslarda güçsüzlük

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Dizüri

Seyrek: Polaküri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Asteni, halsizlik

Seyrek: Ödem, göğüste huzursuzluk, yürüme bozukluğu

Laboratuvar bulguları:

Yaygın: ALT artışı

Yaygın olmayan: AST artışı, kanda alkalın fosfataz artışı,

Seyrek: İdrarda kırmızı kan hücreleri pozitif, kan sodyum seviyesinde azalma, kilo kaybı, nütrofil sayısında azalma, idrarda glukoz varlığı, idrar miktarında artış.

* Bulantı ve kusma kemoterapi tedavisinden sonraki ilk 5 günde etkililik parametreleri olup ancak bu süreden sonra istenmeyen olay olarak rapor edilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

Orta derecede ve yüksek derecede emetojenik kemoterapi çalışmalarında çoklu kürlerin 6 ilave kemoterapi kürüne kadar uzatılması sırasında gözlenen advers reaksiyon profilleri 1. kürde gözlenen profillerle genel olarak benzerdir.

Aprepitant ve yüksek derecede emetojenik kemoterapi alan 1,169 hastada yürütülen başka bir aktif-kontrollü klinik çalışmada advers reaksiyonların profili, aprepitant ile yürütülen diğer emetojenik kemoterapi çalışmalarında gözlenenlerle genel olarak benzerdir.

Non-CINV çalışmaları

Postoperatif bulantı ve kusma (PONV) için tek bir 40 mg'lık aprepitant dozu ile tedavi edilen yetişkin hastalarda ondansetron'dan daha yüksek insidansla rapor edilen diğer yan etkiler şunlardır: üst abdominal ağrı, anormal barsak sesleri, kabızlık*, dizartri, dispne, hipoestezi, uykusuzluk, miyozis, bulantı, duyuşsal bozukluk, mide rahatsızlığı, sub-ileus*, görme keskinliğinde azalma, hırıltılı solunum.

*Aprepitantın daha yüksek bir dozunu alan hastalarda bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, EMEND kesilmelidir ve genel destekleyici tedavi ve takip sağlanmalıdır. Aprepitant'ın antiemetik etkililiğinden dolayı, ilaç yoluyla kusturma etkili olmayabilir.

Aprepitant hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiemetikler ve bulantıya karşı kullanılan ilaçlar
ATC kodu: A04AD12

Aprepitant, insanda P maddesi nörokinin 1 (NK₁) reseptörlerinin seçici, yüksek afiniteli bir antagonistidir.

Aprepitantın 3 günlük tedavisi

70 mg/m² veya daha yüksek doz sisplatin içeren kemoterapi alan toplam 1,094 hastada yürütülen 2 randomize, çift-kör çalışmada, aprepitant ile birlikte ondansetron/deksametazon rejimi (Bkz. Bölüm 4.2) standart bir tedaviyle karşılaştırılmıştır (plasebo + 1. gün intravenöz yolla ondansetron 32 mg + 1. günde oral 20 mg deksametazon ve 2-4. günlerde günde iki kez 8 mg deksametazon).

Etkililikte aşağıdaki kombine ölçütün değerlendirilmesi esas alınmıştır: ağırlıklı olarak 1. kürde tam yanıt (kusma episodları yok ve kurtarma tedavisi yok). Sonuçlar her bir çalışma ve toplu olarak 2 çalışma için ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Kombine analizden elde edilen ana çalışma sonuçlarının özeti Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1
Yüksek Derecede Emetojenik Kemoterapi Alan Hastalarda Tedavi Grubu ve Faza Göre Yanıt Veren Hastaların Yüzdesi -1.Kür

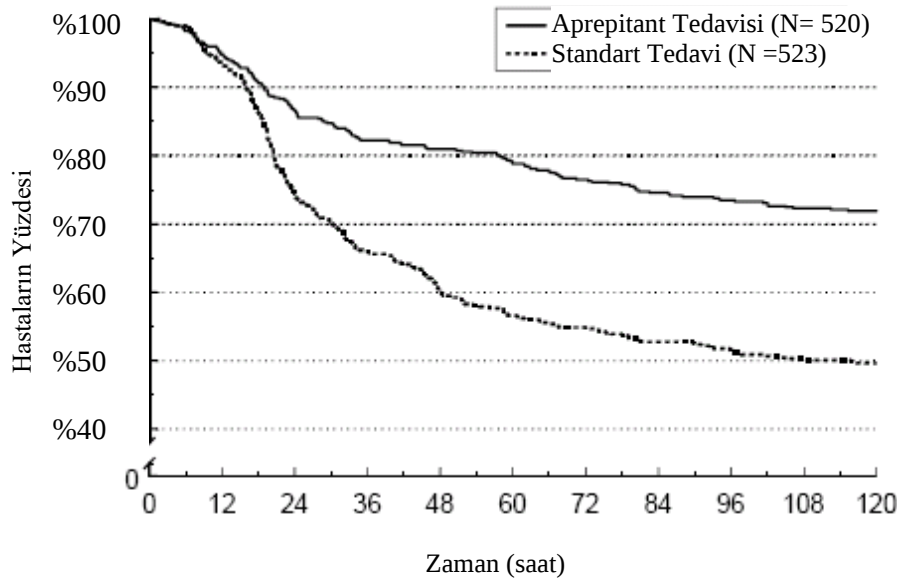
KOMBİNE ÖLÇÜTLER	Aprepitant tedavisi (N= 521) [†] %	Standart tedavi (N= 524) [†] %	Farklar* (%95 GA)	
Tam Yanıt (kusma yok ve kurtarma tedavisi yok)				
Genel (0-120 saat)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 saat	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 saat	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
BİREYSEL ÖLÇÜTLER				
Kusma yok (kurtarma tedavisi kullanımından bağımsız olarak kusma yok)				
Genel (0-120 saat)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 saat	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 saat	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
Anlamlı bulantı yok (0-100 mm skalada maksimum VAS <25 mm)				
Genel (0-120 saat)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 saat	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

*Güven aralıkları cinsiyet ve eş zamanlı kemoterapi için düzeltme yapılmadan hesaplanmıştır; bunlar olasılık oranlarını ve lojistik modelleri içeren primer analize dahil edilmiştir.

† Aprepitant tedavisi alan bir hastanın sadece akut faz verileri mevcuttu ve genel ve geç faz analizlerinden dışlandı; standart tedavi alan bir hastanın sadece geç faz verileri mevcuttu ve genel ve akut faz analizlerinden dışlandı.

Kombine analizde ilk kusmaya kadar geçen tahmini süre Şekil 1'deki Kaplan-Meier grafiğiyle gösterilmektedir.

Şekil 1
Yüksek Derecede Emetojenik Kemoterapi Alan ve Zaman İçinde Kusma Yaşamayan Hastaların Yüzdesi- 1. Kür



İki ayrı çalışmanın her birinde etkililik bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir.

Aynı iki klinik çalışmada, 851 hasta Çoklu-Kür Uzatma dönemine devam etti ve ilave 5 kemoterapi kürü almıştır. Aprepitant tedavisinin etkililiği tüm kürlerde devam etmiştir.

Siklofosfamid 750-1500 mg/m² veya siklofosfamid 500-1500 mg/m² ve doksorubisin (≤60 mg/m²) veya epirubisin (≤100 mg/m²) içeren kemoterapi alan toplam 866 (864 kadın, 2 erkek) hastada yürütülen randomize, çift-kör bir çalışmada, aprepitant ile birlikte ondansetron/deksametazon tedavisi (Bkz. Bölüm 4.2) standart tedaviyle karşılaştırılmıştır (plasebo + oral ondansetron 8 mg (1. günde iki kez ve 2. ve 3. günlerde 12 saatte bir) + 1. günde oral deksametazon 20 mg).

Etkililikte aşağıdaki kombine ölçütün değerlendirmesi esas alınmıştır: Ağırlıklı olarak 1. kürde tam yanıt (kusma episodları yok ve kurtarma tedavisi yok).

Önemli çalışma sonuçlarının özeti Tablo 2’de sunulmaktadır.

Tablo 2

Orta Derecede Emetojenik Kemoterapi Alan Hastalarda Tedavi Grubu ve Faza Göre Yanıt Veren Hastaların Yüzdesi -1.Kür

KOMBİNE ÖLÇÜTLER	Aprepitant tedavisi (N= 433) †	Standart tedavi (N= 424)	Farklar*	
	%	%	%	(%95 GA)
Tam Yanıt (kusma yok ve kurtarma tedavisi yok)				
Genel (0-120 saat)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 saat	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 saat	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
BİREYSEL ÖLÇÜTLER				
Kusma yok (kurtarma tedavisi kullanımından bağımsız olarak kusma yok)				
Genel (0-120 saat)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 saat	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 saat	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
Anlamlı bulantı yok (0-100 mm skalada maksimum VAS <25 mm)				
Genel (0-120 saat)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 saat	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 saat	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

* Güven aralıkları yaş kategorisi (<55 yaş, ≥55 yaş) ve araştırmacı grubu için düzeltme yapılmadan hesaplanmıştır; bunlar olasılık oranlarını ve lojistik modelleri içeren primer analize dahil edilmiştir.

† Aprepitant tedavisi alan bir hastanın sadece akut faz verileri mevcuttu ve genel ve geç faz analizlerinden dışlanmıştır.

Aynı klinik çalışmada 744 hasta üç ilave kemoterapi kürüne kadar uzatılmış Çoklu Kürlerle devam etmiştir. Aprepitant tedavisinin etkililiği tüm kürlerde korunmuştur.

Çok-merkezli, randomize, çift-kör, paralel gruplu ikinci bir klinik çalışmada, aprepitant tedavisi oksaliplatin, karboplatin, epirubisin, idarubisin, ifosfamid, irinotekan, daunorubisin,

doksorubisinin herhangi bir intravenöz dozu; intravenöz yolla verilen siklofosfamid ($<1,500 \text{ mg/m}^2$) veya intravenöz yolla verilen sitarabin ($>1 \text{ g/m}^2$) içeren bir kemoterapi tedavisi alan 848 hastada (652 kadın, 196 erkek) standart tedaviyle karşılaştırılmıştır. Aprepitant tedavisi alan hastalar çeşitli tümör tipleri için kemoterapi almaktaydı ve bu hastaların %52'sinde meme kanseri, %21'inde gastrointestinal kanserler (kolorektal kanser dahil), %13'ünde akciğer kanseri ve %6'sında jinekolojik kanserler mevcuttu. Aprepitant tedavisi ile birlikte ondansetron/deksametazon tedavisi (Bkz. Bölüm 4.2) standart tedaviyle karşılaştırılmıştır (plasebo + oral ondansetron 8 mg (1. günde iki kez ve 2. ve 3. günlerde 12 saatte bir) + 1. günde oral deksametazon 20 mg).

Etkililikte aşağıdaki birincil ve ikincil son noktaların değerlendirilmesi esas alınmıştır: tüm dönemde (kemoterapiden sonraki 0-120 saat) hiç kusma olmaması kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmada aprepitantın güvenlik ve tolerabilitesinin değerlendirmesi ve tüm dönemde (kemoterapiden sonraki 0-120 saat) tam yanıt (kusma olmaması ve kurtarma tedavisi kullanılmaması şeklinde tanımlanmıştır). Ayrıca, tüm dönemde (kemoterapiden sonra 0-120 saat) anlamlı bulantı olmaması araştırma amaçlı bir son nokta olarak ve akut ve gecikmiş fazlarda bir post-hoc analiz olarak değerlendirilmiştir.

Önemli çalışma sonuçlarının özeti Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3

2. Çalışmada Orta Derecede Emetojenik Kemoterapi Alan Hastalarda Tedavi Grubu ve Faza Göre Yanıt Veren Hastaların Yüzdesi -1.Kür

	Aprepitant tedavisi (N= 425)	Standart tedavi (N= 406)	Farklar*	
	%	%	%	(%95 GA)
Tam Yanıt (kusma yok ve kurtarma tedavisi yok)				
Genel (0-120 saat)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 saat	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 saat	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
Kusma yok (kurtarma tedavisi kullanımından bağımsız olarak kusma yok)				
Genel (0-120 saat)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 saat	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 saat	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
Anlamlı bulantı yok (0-100 mm skalada maksimum VAS <25 mm)				
Genel (0-120 saat)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 saat	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 saat	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

*Güven aralıkları cinsiyet ve bölge için düzeltme yapılmadan hesaplanmıştır; bunlar lojistik modellerin kullanıldığı primer analize dahil edilmiştir.

Çalışma popülasyonunun tamamında aprepitant kombinasyon tedavisinin yararı, esas olarak standart tedaviyle kontrolün yetersiz olduğu hastalarda (örn., kadınlarda) gözlenen sonuçlardan kaynaklanmıştır; bununla birlikte yaş, tümör tipi veya cinsiyetten bağımsız olarak sonuçlar sayısal olarak daha iyidir. Aprepitant tedavisiyle tam yanıt kadınlarda 324 hastadan 209'unda (%65) ve erkeklerde 101 hastadan 83'ünde (%82) ulaşılırken, standart tedaviyle tam yanıt ulaşanların oranı kadınlarda %50 (161/320) ve erkeklerde %78'dir (68/87).

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda aprepitant kullanımını değerlendiren çalışmalar devam etmektedir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için Bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Aprepitant doğrusal olmayan farmakokinetik özellik göstermektedir. Dozun artırılması ile hem klerens hem de mutlak biyoyararlanım azalır.

Emilim

Aprepitantın ortalama oral biyoyararlanımı 80 mg kapsül için %67 ve 125 mg kapsül için %59'dur. Aprepitant ortalama maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) yaklaşık 4 saatte (t_{maks}) ulaşmıştır. Kapsülün yaklaşık 800 Kcal veren standart bir kahvaltıyla oral yoldan uygulanması, aprepitantın EAA'sında %40'a kadar artışa yol açmıştır. Bu artış klinik yönden önemli kabul edilmemektedir.

EMEND'in 1. gün, günde bir kez 125 mg'lık oral doz uygulamasını ve 2. ve 3. günlerde günde bir kez 80 mg olarak oral uygulamasını takiben, EAA_{0-24saat} (ortalama $\pm$ SD) 1. ve 3. günlerde sırasıyla yaklaşık $19,6 \pm 2,5$ mikrogram•sa/ml ve $21,2 \pm 6,3$ mikrogram•sa/ml bulunmuştur. 1. ve 3. günlerde C_{maks} sırasıyla $1,6 \pm 0,36$ mikrogram/ml ve $1,4 \pm 0,22$ mikrogram/ml'dir.

Dağılım

Aprepitant plazma proteinlerine yüksek oranda (ortalama %97) bağlanır. İnsanlarda, geometrik ortalama belirgin dağılım hacmi kararlı durumda (V_{dss}) yaklaşık 66 L'dir.

Biyotransformasyon

Aprepitant geniş ölçüde metabolizasyona uğrar. Sağlıklı genç erişkinlerde, aprepitantın bir ön ilacı olan fosaprepitantın [^{14}C] ile işaretlenmiş tekli 100 mg dozunun intravenöz yolla uygulanmasından sonra aprepitant 72 saat boyunca plazmadaki radyoaktivitenin yaklaşık %19'unu oluşturmaktadır; bu, plazmada metabolitlerin kaydadeğer varlığını gösterir. İnsan plazmasında aprepitantın 12 metaboliti saptanmıştır. Aprepitant metabolizması büyük ölçüde morfolin halkası ve yan zincirlerinin oksidasyonu ile gerçekleşir ve oluşan metabolitler çok zayıf şekilde aktiftir. İnsan karaciğer mikrozomlarının kullanılarak yapıldığı *in vitro* çalışmalar, aprepitant'ın başlıca CYP3A4 ile, daha az oranda CYP1A2 ve CYP2C19 ile metabolizmaya uğradığını göstermiştir.

Eliminasyon

Aprepitant idrara değişmemiş şekilde atılmaz. Metabolitler idrara ve safra yoluyla atılarak feçese geçer. Sağlıklı kişilere [^{14}C]-fosaprepitantın (aprepitantın bir ön ilacı) tekli intravenöz 100 mg dozunun uygulanmasının ardından radyoaktivitenin %57'si idrarda ve %45'i feçeste saptanmıştır.

Aprepitantın plazma klerensi doza bağımlıdır ve doz arttıkça azalır; terapötik doz aralığında yaklaşık 60-72 mL/dak arasındadır. Terminal yarılanma ömrü yaklaşık 9-13 saat arasında değişir.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:

Aprepitantın farmakokinetiği klinik doz aralığında doğrusal değildir. Sağlıklı genç yetişkinlerde EAA_{0-∞}'daki artış, tokken uygulanan 80 mg ve 125 mg tekli dozlar arasında dozla orantılı olan artıştan %26 daha yüksek bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:**Böbrek yetmezliği:**

EMEND'in tekli 240 mg dozu şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara ($K_{rKl} < 30$ ml/dak) ve hemodiyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı (SEBH) olan hastalara uygulanmıştır.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda total aprepitantın $EAA_{0-\infty}$ değeri (bağlanmamış ve proteine bağlı) sağlıklı kişilere göre %21 azalırken, C_{maks} %32 azalmıştır. Hemodiyalize giren SEBH'li hastalarda total aprepitantın $EAA_{0-\infty}$ değeri %42 azalırken, C_{maks} %32 azalmıştır.

Böbrek hastalığı olan hastalarda aprepitantın proteinlere bağlanmasındaki küçük azalmalara bağlı olarak, farmakolojik yönden aktif, bağlanmamış ilacın EAA 'sı böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak etkilenmemiştir. Dozajdan 4-48 saat sonra yapılan hemodiyalizin aprepitantın farmakokinetiği üzerinde anlamlı etkisi olmamış ve dozun %0,2'sinden azı diyaliz maddesinde saptanmıştır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda ve hemodiyalize giren SEBH'li hastalarda EMEND dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıf A) aprepitantın farmakokinetik özelliklerini klinik yönden önemli şekilde etkilemez. Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Mevcut verilere dayanarak, orta düzeyde karaciğer yetmezliğinin (Child-Pugh sınıf B) aprepitant farmakokinetiği üzerindeki etkisi hakkında yargıya varılamaz. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara (Child-Pugh sınıf C) ilişkin herhangi bir klinik veya farmakokinetik veri yoktur.

Geriatrik popülasyon (≥ 65 yaş):

Aprepitantın tekli 125 mg dozunun 1. günde ve ardından 80 mg dozunun 2-5. günlerde günde bir kez oral yolla uygulanmasının ardından, aprepitantın $EAA_{0-24 \text{ saat}}$ değeri yaşlılarda (65 yaş ve üzeri) genç erişkinlere kıyasla 1. gün %21 daha yüksek ve 5. gün %36 daha yüksek bulunmuştur. C_{maks} yaşlılarda genç erişkinlere kıyasla 1. gün %10 daha yüksek ve 5. gün %24 daha yüksek bulunmuştur. Bu farklar klinik yönden anlamlı kabul edilmemektedir. Yaşlı hastalarda EMEND dozunda ayarlama gerekmez.

Cinsiyet

EMEND'in tekli 125 mg dozunun oral yolla uygulanmasından sonra, aprepitantın C_{maks} 'ı erkeklere göre kadınlarda %16 daha yüksektir. Aprepitantın yarılanma ömrü kadınlarda erkeklere göre %25 daha düşüktür ve t_{maks} 'a yaklaşık olarak aynı sürede ulaşılır. Bu farkların klinik yönden anlamlı olmadığı kabul edilir. Cinsiyete dayalı olarak EMEND dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

İrk

EMEND'in tekli 125 mg dozunun oral yolla uygulanmasından sonra, $EAA_{0-24 \text{ saat}}$ değerleri beyazlara ve siyahlara göre İspanyol kökenli kişilerde sırasıyla yaklaşık %25 ve %29 daha yüksektir. Aprepitant'ın C_{maks} 'ı beyazlara ve siyahlara göre İspanyol kökenli kişilerde sırasıyla %22 ve %31 daha yüksektir. Oral aprepitantın Asyalılara tekli doz şeklinde uygulanması beyazlara kıyasla $EAA_{0-24 \text{ saat}}$ ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %62 ve %41 oranında artışa yol açmıştır. Bu farkların klinik yönden anlamlı olmadığı kabul edilir. Irka dayalı olarak EMEND dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Vücut Kütle İndeksi (BMI)

Vücut Kütle İndeksi (BMI) aprepitantın farmakokinetiği üzerinde klinik yönden anlamlı bir etkiye yol açmamıştır. Vücut Kütle İndeksine (BMI) göre doz ayarlaması gerekmez.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

Sağlıklı genç erkeklerde yüksek düzeyde spesifik bir NK₁-reseptör izleyici kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında, aprepitantın beyne nüfuz ettiği ve doza ve plazma konsantrasyonuna bağlı bir şekilde NK₁ reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. Üç günlük EMEND tedavisi ile ulaşılan aprepitant plazma konsantrasyonlarının, beyindeki NK₁ reseptörlerinin %95'inden fazlasını bağlayacağı öngörülmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi veriler tekli ve tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenite potansiyeli ve üreme toksisitesiyle ilgili rutin çalışmalar insanlar için herhangi bir özel tehlikeyi ortaya koymamaktadır. Ancak kemirgenlerdeki sistemik maruz kalımın 125 mg/80 mg dozunda insanlardaki terapötik maruz kalımla benzer ve hatta ondan daha düşük olduğu bildirilmiştir. Özellikle de, insanlardaki maruz kalım düzeylerinde yapılan üreme çalışmalarında herhangi bir istenmeyen etki gözlenmemesine rağmen, hayvanlardaki maruz kalımlar insanlarda uygun risk değerlendirmesi yapmak için yeterli değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Sükroz

Mikrokristalin selüloz

Hidroksipropil selüloz

Sodyum lauril sülfat

Kapsül kabuğu (125 mg)

Jelatin (Sığır jelatini)

Titanyum dioksit

Kırmızı demir oksit

Sarı demir oksit

Kapsül kabuğu (80 mg)

Jelatin (Sığır jelatini)

Titanyum dioksit

Baskı mürekkebi

Şelak

Potasyum hidroksit

Siyah demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf Ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Cüzdan şeklinde 3 kapsüllük bir adet 125 mg kapsül ve iki adet 80 mg kapsül içeren blister ambalajlarda

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: 0212 336 10 00
Faks: 0212 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

118/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.09.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ