

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EMEND® 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

80mg kapsülde:

Sükroz..... 80 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

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 rejimin 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 rejim emetojenik kanser kemoterapisiyle ilişkili bulantı ve kusmanın önlenmesinde kullanılmıştır:

Yüksek Derece Emetojenik Kemoterapi Rejimi

	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 Rejimi

	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 etkinlik 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 hiçbir veri yoktur. Aprepitant bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

EMEND'in 18 yaşın altındaki çocuklarda yeterli etkinlik 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. Aprepitant'ın 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 pimozid, 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 kısıtlıdır, şiddetli düzeyde karaciğer yetmezliği olan hastalarda veri yoktur. EMEND bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

CYP3A4 etkileşimleri

EMEND, siklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil ve kinidin gibi, ağırlıklı olarak CYP3A4 yoluyla metabolize olan ve dar bir terapötik aralığa sahip oral yoldan uygulanan eşzamanlı etkin maddeler 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 eşzamanlı uygulanması bu etkin maddelerin plazmada konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir. Bu nedenle ergot ile bağlantılı potansiyel toksisite riski nedeniyle dikkatli olunması önerilmektedir.

EMEND'in CYP3A4 aktivitesini güçlü bir şekilde indükleyen etkin maddelerle (örn., rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) eşzamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır; çünkü bu kombinasyonun aprepitant'ın plazmadaki konsantrasyonunu düşürmesi beklenmektedir (Bkz. Bölüm 4.5). EMEND'in St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlarla birlikte uygulanması önerilmemektedir.

EMEND'in CYP3A4 aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe eden etkin maddelerle (örn., ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon ve preteaz inhibitörleri) eşzamanlı olarak uygulanması, aprepitant'ın plazma konsantrasyonlarında artışa sebep olabileceğinden bu kombinasyonlarla dikkatle kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Varfarin (bir CYP2C9 substratı) ile birlikte uygulama

EMEND'in varfarin ile birlikte uygulanması, protrombin zamanının Uluslararası Normalleştirilmiş Oranında (INR) bildirilen 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 etkinliği azalabilir. EMEND tedavisi sırasında ve EMEND'in son dozundan sonraki 2 ay boyunca alternatif veya 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.

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. Tedaviden sonra EMEND CYP2C9, CYP3A4 ve glukuronidasyonda geçici, hafif düzeyde bir indüksiyona neden olmaktadır. Aprepitantın, digoksin ile etkileşiminin olmadığı gösterildiği gibi, P-glikoprotein taşıyıcısının substratı olan ilaçlarla aprepitantın etkileşimi yoktur.

Aprepitant'ın diğer ajanların farmakokinetiği üzerine etkisi

CYP3A4 inhibisyonu

CYP3A4'ün orta düzeyde bir inhibitörü (125 mg/80 mg) olarak aprepitant, CYP3A4 yoluyla metabolize olan ilaçlarla birlikte uygulandığında onların plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. EMEND ile yapılan 3 günlük tedavi sırasında, oral yoldan uygulanan CYP3A4 substratlarının toplam maruziyeti, yaklaşık 3 kata kadar artış gösterebilir. Aprepitant'ın, intravenöz yoldan uygulanan CYP3A4 substratlarının plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisinin daha düşük olması beklenmektedir. EMEND pimozid, terfenadin, astemizol ya da sisapridle birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3). Aprepitant'la 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, ağırlıklı olarak CYP3A4 yoluyla metabolize olan ve dar bir terapötik aralığa sahip oral yoldan uygulanan eşzamanlı etkin maddeler alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Kortikosteroidler:

Deksametazon: EMEND 125 mg/80 mg rejimi ile birlikte uygulandığında, olağan oral deksametazon dozu yaklaşık %50 azaltılmalıdır. Kemoterapi ile indüklenen mide bulantısı ve kusma ile ilgili çalışmalarda, etkin madde etkileşimleri göz önüne alınarak bir deksametazon dozu seçilmiştir (Bkz. Bölüm 4.2). EMEND'in 1. günde 20 mg olarak oral yoldan eşzamanlı uygulanan deksametazon ile birlikte 125 mg'lık bir rejim içinde uygulandığında ve 2.gün ile 5.gün arasında 8 mg olarak oral yoldan eşzamanlı uygulanan deksametazon ile birlikte 80 mg/gün olarak uygulandığında, bir CYP3A4 substratı olan deksametazon EAA değerini 1. ve 5. günde 2.2 kat artırmıştır.

Metilprednizolon: EMEND 125 mg/80 mg rejimle eşzamanlı 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 eşzamanlı olarak uygulandığında, 1. günde 125 mg ve 2. ve 3. günde 80 mg/gün'lük bir rejim olarak uygulanan EMEND, bir CYP3A4 substratı olan metilprednizolonun EAA değerini 1.günde 1.3 kat ve 3.günde 2.5 kat arttırmıştır.

Metilprednizolonla sürekli tedavi sırasında, aprepitant'ın CYP3A4 üzerindeki indüklenme etkisi nedeniyle EMEND ile doz uygulamasının 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 çalışmalarda, 1.günde 125 mg ve 2. ve 3. günde 80 mg/gün'lük bir rejim 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 olasılık dışı bırakılamaz. Bu tip ajanları oral yoldan alan hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir ve ilave takip uygun olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

İmmünoşüpresanlar

3 günlük CINV rejimi sırasında, CYP3A4 ile metabolize edilen immünoşüpresanların maruziyetinde (örn., siklosporin, takrolimus, everolimus ve sirolimus) orta düzeyde geçici bir artış ve bunu takiben hafif bir düşme beklenmektedir. 3 günlük rejimin kısa süresi ve maruziyetteki zamana bağlı sınırlı değişiklikler göz önüne alındığında, EMEND ile 3 günlük eşzamanlı uygulama sırasında immünoşüpresanların 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 eşzamanlı uygulanması sırasında göz önüne alınmalıdır.

EMEND, 1.günde 125 mg ve 2. gün ile 5.gün arasında 80 mg/gün EMEND rejiminin 1. ve 5. gününde tekli oral doz 2 mg midazolam ile eşzamanlı 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 rejimi uygulanmadan önce ve 4., 8. ve 15. günlerde 2 mg midazolam intravenöz yoldan uygulanmıştır. EMEND midazolam EAA değerini 4. günde %25 arttırmış ve 8. günde %19 ve 15. günde %4 azaltmıştır. Bu etkilerin klinik açıdan önemli olmadığı düşünülmüştür.

İntravenöz ve oral midazolam uygulamasının yapıldığı üçüncü bir çalışmada, 1. günde 32 mg ondansetron ve 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.

Intravenöz 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 sürdürülür ve bundan sonra yavaşça azalır; EMEND tedavisi bittikten iki hafta sonra klinik açıdan önemsiz hale gelir. 7 gün boyunca verilen 80 mg oral aprepitant ile glukuronidasyonda da hafif bir indüksiyon görülmüştür. CYP2C8 ve CYP2C19 üzerindeki etkilerle ilgili veri bulunmamaktadır. Bu dönem sırasında 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 uygulamasından 5 gün sonra S(-) varfarin (bir CYP2C9 substratı) çukur 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 rejiminden önce ve 4., 8. ve 15. günlerde tek doz 500 mg tolbutamid (bir CYP2C9 substratı) oral olarak uygulandığında, 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 ya da yardımcı doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Yapılan klinik bir çalışmada etinil östradiol ve noretindron içeren bir oral kontraseptifin tekli dozları 1-21. günler arasında EMEND'in aşağıdaki tedavi rejimleri ile birlikte verilmiştir: 8. günde 125 mg ve 9. ve 10. günlerde 80 mg/gün 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 çalışmadaki 9-21.günler arasında etinil östradiol çukur konsantrasyonlarında %64'e kadar azalma ve noretindron çukur konsantrasyonlarında %60 kadar azalma olmuştur.

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

Diğer tıbbi ürünlerin aprepitant'ın farmakokinetiği üzerine etkileri

EMEND'in CYP3A4 aktivitesini inhibe eden tıbbi ürünlerle (örn. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromisin, telitromisin, nefazodon ve proteaz inhibitörleri)

birlikte uygulanması konusunda dikkatli olunmalıdır çünkü bu kombinasyon aprepitantın plazma konsantrasyonlarında birkaç kat artışa yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Ketokonazol: Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol 400 mg/gün dozunda 10 günlük tedavi rejiminin 5. gününde bir kez 125 mg'lık aprepitant dozu uygulandığında, aprepitant'ın EAA değeri yaklaşık 5 kat artmıştır ve aprepitant'ın ortalama terminal yarı-ömrü yaklaşık 3 kat yükselmiştir.

Rifampisin: Güçlü bir CYP3A4 indükleyici olan 600 mg/gün rifampisinle yapılan 14 günlük rejimin 9. gününde tekli 375 mg aprepitant dozu uygulandığında, aprepitant'ın EAA'sı %91 azalmış ve ortalama terminal yarılanma ömrü %68 düşmüştür.

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 etkinliği azalabilir. EMEND tedavisi sırasında ve EMEND'in son dozundan sonraki 2 ay boyunca alternatif veya 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. Aprepitant'ın insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emzirme sırasında ilaç kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Aprepitant'ın fertilite üzerinde etkiler oluşturma potansiyeli tam olarak karakterize edilmemiştir; çünkü hayvan çalışmalarında insanlardaki terapötik maruziyetin üzerindeki maruziyet düzeylerine ulaşılmamıştır. Bu fertilite çalışmaları, gebelik, embriyonal/föetal 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 yeteneğini üzerinde hafif bir etki oluşturabilir. EMEND alındıktan sonra baş dönmesi ve yorgunluk görülebilir(Bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Aprepitant'ın güvenlilik profili yaklaşık 6500 kişide değerlendirilmiştir.

Yüksek dereceli emetojenik tedavi (HEC) gören hastalarda standart tedavi rejimine 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 düzeyde emetojenik kemoterapi (MEC) alan hastalarda, standart tedaviyle karşılaştırıldığında aprepitant tedavisi rejimi 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 nötropeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmiyor: Anaflaktik reaksiyonları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme bozuklukları:

Yaygın: Anoreksi

Seyrek: Polidipsi

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın olmayan: Anksiyete

Seyrek: Dezoryantasyon, öfori

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, uyku basması

Seyrek: Zihinsel bozukluklar, letarji, tat duyumunda bozukluk

Göz hastalıkları:

Seyrek: Konjunktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Seyrek: Tinnitus (Kulak çınlaması)

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar

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 bozukluklar:

Yaygın: Kabızlık, dispepsi

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

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

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Döküntü, akne,

Seyrek: Fotosensitivite, hiperhidroz, yağlı cilt, kaşıntılı deri döküntüsü, Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz

Bilinmiyor: Prurit, ürtiker

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

Seyrek: Kas krampları, kaslarda güçsüzlük

Böbrek ve üriner sistem hastalıkları:

Yaygın olmayan: Dizüri

Seyrek: Polaküri.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Asteni/bitkinlik

Seyrek: Ödem, göğüste huzursuzluk, yürüme bozukluğu

Laboratuvar bulguları:

Yaygın: ALT artışı,

Yaygın olmayan: AST artışı, kanda alkalın fosfataz artışı, hiperglisemi, mikroskopik hematüri, hiponatremi,

Seyrek: İdrarda kırmızı kan hücreleri pozitif, kan sodyum seviyesinde azalma, kilo kaybı, nütrofil sayısında azalma, idrar glikoz bulunması, idrar çıkışında artış

* Bulantı ve kusma kemoterapi sonrası tedavinin ilk 5 gününde etkinlik parametresi olup, ancak bu süreden sonra istenmeyen olay olarak rapor edilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tarifi

Kemoterapiye ek olarak 6 sıklusa kadar HEC ve MEC çalışmalarının çok sikluslu uzatmada istenmeyen etki profilleri genellikle 1. sıklusta görülenlerle aynıdır.

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

Postoperatif bulantı ve kusma (PONV) için aprepitant ile tedavi edilen hastalarda ondansetrondan daha büyük insidanda rapor edilen diğer yan etkiler şunlardır: üst abdominal ağrı, anormal barsak sesleri, kabızlık*, dizatri, dispne, hipoestezi, uykusuzluk, miyozis, bulantı, duyuşal bozukluk, mide rahatsızlığı, sub-ileus*, görsel keskinlikte azalma, hırıltı.

*Aprepitantın daha yüksek bir dozunu alan hastalarda bildirilmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, EMEND kesilmelidir ve genel destekleyici tedavi ve gözlem sağlanmalıdır. Aprepitant'ın antiemetik etkinliğinden 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

EMEND (aprepitant), insanda P maddesi nörokinin 1 (NK₁) reseptörlerinin seçici, yüksek afiniteli antagonistidir.

Aprepitantın 3 günlük rejimi

≥70 mg/m² 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 rejimle 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)

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

Kombine analizde 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 rejimi (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)

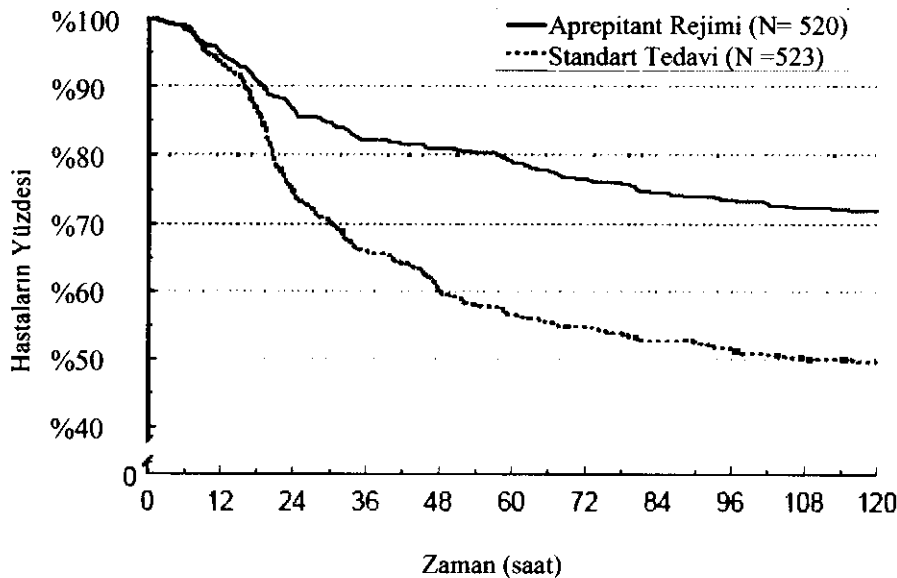
*Güven aralıkları cinsiyet ve eş zamanlı kemoterapi için düzeltme yapılmadan hesaplanmıştır; bunlar olasılık oranlarını ve lojistik modelleri içeren primer analize dahil edilmiştir.

[†] Aprepitant rejimi 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 analizlerine alınmadı.

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 çalışmada etkinlik bakımından da istatistiksel olarak anlamlı farklar gözlenmiştir.

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

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 rejimi (bkz. bölüm 4.2) standart tedaviyle karşılaştırıldı (plasebo + oral ondansetron 8 mg (1. günde iki kez ve 2. ve 3. günlerde 12 saatte bir) + 1. günde oral deksametazon 20 mg).

Etkinlikte kombine ölçütün değerlendirilmesi esas alındı: Ağırlıklı olarak 1. kürde tam yanıt (kusma 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 rejimi (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 dışlandı.

Aynı klinik çalışmada 744 hasta üç ilave kemoterapi kürüne kadar uzatılmış Çoklu Kürlere devam etmiştir. Aprepitant rejiminin etkinliği tüm kürlerde korunmuştur.

Çok-merkezli, randomize, çift-kör, paralel gruplu ikinci bir klinik çalışmada, aprepitant rejimi oksaliptatin, 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 rejimi alan 848 hastada (652 kadın, 196 erkek) standart tedaviyle karşılaştırılmıştır. Aprepitant rejimi 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 mevcuttur. Aprepitant rejimi ile birlikte ondansetron/deksametazon rejimi (bkz. Bölüm 4.2) standart tedaviyle karşılaştırıldı (plasebo + oral ondansetron 8 mg (1. günde iki kez ve 2. ve 3. günlerde 12 saatte bir) + 1. günde oral deksametazon 20 mg).

Etkinlikte aşağıdaki ana birincil ve ikincil son noktaların değerlendirilmesi esas alındı: tüm dönemde (kemoterapiden sonraki 0-120 saat) kusma yokluğu, CINV için aprepitant rejiminin güvenilirlik ve tolerabilite değerlendirmesi ve tüm dönemde (kemoterapiden sonraki 0-120 saat) tam yanıt (kusma olmaması ve kurtarma tedavisi kullanılmaması şeklinde tanımlandı). Ayrıca, anlamlı bulantı yokluğu tüm dönem için araştırma amaçlı bir son nokta olarak ve akut ve gecikmiş fazlarda bir post-hoc analiz olarak değerlendirildi.

Önemli çalışma sonuçlarının özeti Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3
2. Çalışmada Orta Derecede Emetojenik Kemoterapi Alan Hastalarda Tedavi Grubu ve Faza Göre Yanıt Veren Hastaların Yüzdesi -1.Kür

	Aprepitant rejimi (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 kombine tedavisinin yararı, esas olarak standart rejimle yetersiz kontrol sağlanan hastalarda (örn., kadınlarda) gözlenen sonuçlardan kaynaklandı; bununla birlikte yaş, tümör tipi veya cinsiyetten bağımsız olarak sonuçlar kombine aprepitant rejimiyle sayısal olarak daha iyiydi. Aprepitant rejimiyle tam yanıt

kadınlarda 324 hastadan 209'unda (%65) ve erkeklerde 101 hastadan 83'ünde (%82) ulaşılrken, standart tedaviyle tam yanıtı ulaşanların oranı kadınlarda %50 (161/320) ve erkeklerde %78'di (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

Aprepitant'ın ortalama oral biyoyararlanımı 80 mg kapsül için %67 ve 125 mg kapsül için %59'dur. Aprepitant'ın ortalama maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{maks}) yaklaşık 4 saatte (t_{maks}) ulaşılmıştır. Kapsülün yaklaşık 800 Kcal veren standart bir kahvaltıyla oral yoldan uygulanması, aprepitant'ın 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, 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 mikrogram \bullet sa/ml ve 21.2 mcg \bullet sa/ml olmuştur. 1. ve 3. günlerde C_{max} sırasıyla 1.6 ± 0.36 μ g/ml ve 1.4 ± 0.22 μ g/ml'ydi.

Dağılım

Aprepitant ortalama %97 oranında plazma proteinlerine bağlanır. İnsanlarda, geometrik ortalama 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 kayda değer 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]-aprepitant ön ilacının (fosaprepitant) tekli intravenöz 100 mg dozunun uygulanmasının ardından radyoaktivitenin %57'si idrarda ve %45'i feçeste saptandı.

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:

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

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

Böbrek hastalığı olan hastalarda aprepitant'ın 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 aprepitant'ın farmakokinetiği üzerinde anlamlı etkisi olmamış; 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, aprepitant'ın C_{maks} 'ı erkeklere göre kadınlarda %16 daha yüksektir. Aprepitant'ın 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. İrka 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.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler)

Sağlıklı genç erkekler üzerinde oldukça spesifik bir NK₁-reseptör izleyici kullanılarak yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarında, aprepitant'ın beyne nüfuz ettiği ve doza ve plazma konsantrasyonuna bağlı bir şekilde NK₁ reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. 3 günlük EMEND rejimi ile ulaşılan aprepitant plazma konsantrasyonlarının, beyin NK₁ reseptörlerinin %95'ten fazlasını bağlayacağı öngörülmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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

Titanyum dioksit

Kırmızı demir oksit

Sarı demir oksit

Kapsül kabuğu (80 mg)

Jelatin

Titanyum dioksit

Baskı mürekkebi

Şelak

Potasyum hidroksit

Siyah demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf Ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Cüzdan şeklinde 3 kapsüllük bir 125 mg kapsül ve iki 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 ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri

No:127 B Blok Kat:8

Esentepe 34394 - İSTANBUL

Tel: 0212 336 10 00

Faks: 0212 215 27 33

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