



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx

APREPILOT RTRIO

Aprepitant 125 mg và Aprepitant 80 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nang cứng 125 mg chứa:

Thành phần hoạt chất:

Aprepitant..... 125 mg

Thành phần tá dược: Hydroxypropylcellulose SL, sodium laurilsulfate, sucrose, spheres of cellulose microcrystalline, vỏ nang cứng số 1.

Thành phần vỏ nang cứng số 1:

Nắp nang: Titanium dioxide (E 171), oxit sắt đỏ, gelatin

Thân nang: Titanium dioxide (E 171), gelatin

Mực in: Shellac, ammonia, propylene glycol, potassium hydroxide, oxit sắt đen (E 172)

Mỗi viên nang cứng 80 mg chứa:

Thành phần hoạt chất:

Aprepitant..... 80 mg

Thành phần tá dược: Hydroxypropylcellulose SL, sodium laurilsulfate, sucrose, spheres of cellulose microcrystalline, vỏ nang cứng số 2.

Thành phần vỏ nang cứng số 2:

Nắp nang: Titanium dioxide (E 171), gelatin

Thân nang: Titanium dioxide (E 171), gelatin

Mực in: Shellac, ammonia, propylene glycol, potassium hydroxide, oxit sắt đen (E 172)

Dạng bào chế

Viên nang cứng.

Mô tả:

Mỗi viên nang cứng 125 mg được đóng trong cỡ nang số 1, có nắp nang màu hồng đục và thân nang màu trắng đục có in chữ “125 mg” màu đen, chứa các vi hạt hình cầu màu trắng đến trắng ngà.

Mỗi viên nang cứng 80 mg được đóng trong cỡ nang số 2, có nắp nang màu trắng đục và thân nang màu trắng đục có in chữ “80 mg” màu đen, chứa các vi hạt hình cầu màu trắng đến trắng ngà.

Chỉ định

Ngăn ngừa buồn nôn và nôn liên quan đến hóa trị liệu ung thư gây nôn ở mức độ trung bình và cao ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên.

Aprepilor Trio được sử dụng như một phần của liệu pháp kết hợp (xem phần Cách dùng, liều dùng).

Cách dùng, liều dùng

Liều dùng

Người lớn

Aprepilor Trio được sử dụng trong 3 ngày như một phần của phác đồ điều trị bao gồm corticosteroid và chất đối kháng 5-HT₃. Khuyến cáo uống một lần 125 mg vào một giờ trước khi bắt đầu hóa trị vào ngày 1 và uống một lần 80 mg vào buổi sáng ngày 2 và 3.

Phác đồ điều trị khuyến cáo cho người lớn để ngăn ngừa buồn nôn và nôn liên quan đến hóa trị liệu ung thư gây nôn như sau:

Phác đồ cho hóa trị gây nôn ở mức độ cao

	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4
Aprepitant	Uống 125 mg	Uống 80 mg	Uống 80 mg	Không
Dexamethasone	Uống 12 mg	Uống 8 mg	Uống 8 mg	Uống 8 mg
Chất đối kháng 5-HT ₃	Liều chuẩn của chất đối kháng 5-HT ₃ . Xem thông tin sản phẩm của chất đối kháng 5-HT ₃ đã chọn để biết thông tin về liều lượng thích hợp	Không	Không	không

Nên sử dụng **dexamethasone** 30 phút trước khi điều trị hóa trị vào ngày 1 và vào buổi sáng từ ngày 2 đến ngày 4. Do liều dexamethasone gây các tương tác với hoạt chất.

Phác đồ cho hóa trị gây nôn ở mức độ trung bình

	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3
Aprepitant	Uống 125 mg	Uống 80 mg	Uống 80 mg
Dexamethasone	Uống 12 mg	Không	Không
Chất đối kháng 5-HT ₃	Liều chuẩn của chất đối kháng 5-HT ₃ . Xem thông tin sản phẩm của chất đối kháng 5-HT ₃ đã chọn để biết thông tin về liều lượng thích hợp	Không	Không

Nên sử dụng **dexamethasone** 30 phút trước khi điều trị hóa trị ngày 1. Do liều dexamethasone gây các tương tác với hoạt chất.

Đối tượng trẻ em

Trẻ em (12 – 17 tuổi)

Aprepilor Trio được sử dụng trong 3 ngày như một phần của phác đồ điều trị bao gồm chất đối kháng 5-HT₃. Liều khuyến cáo của viên nang cứng Aprepilor Trio là 125 mg uống vào ngày 1 và uống 80 mg vào ngày 2 và 3. Uống Aprepilor Trio một giờ trước khi hóa trị vào ngày 1, 2 và 3. Nếu

ngày 2 và 3 không tiến hành hoá trị, khuyến cáo uống aprepitant vào buổi sáng. Xem Tóm tắt đặc tính sản phẩm của chất đối kháng 5-HT₃ đã chọn để biết thông tin về liều lượng thích hợp. Nếu corticosteroid như dexamethasone được dùng chung với aprepitant, khuyến cáo sử dụng liều corticosteroid bằng 50% so với liều thông thường (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc và Dược lực học)

Không có dữ liệu chứng minh an toàn và hiệu quả khi sử dụng viên nang cứng 80 mg và 125 mg ở trẻ em dưới 12 tuổi.

Tất cả đối tượng

Dữ liệu về hiệu quả khi sử dụng kết hợp với corticosteroid và chất đối kháng 5-HT₃ khác vẫn còn hạn chế. Để biết thêm thông tin về sử dụng phối hợp với corticosteroid, xem mục Tương tác, tương kỵ của thuốc. Tham khảo tóm tắt đặc tính sản phẩm của chất đối kháng 5-HT₃ được chọn để sử dụng phối hợp.

Đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Không cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi (xem phần Dược động học).

Giới tính

Không cần điều chỉnh liều theo giới tính (xem phần Dược động học).

Bệnh nhân suy thận

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo (xem phần Dược động học).

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Dữ liệu còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình và không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng. Do đó nên thận trọng khi sử dụng aprepitant ở những bệnh nhân này (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Dược động học).

Cách dùng

Khuyến cáo uống cả viên nang.

Có thể dùng aprepitant cùng với thức ăn hoặc không.

Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

Sử dụng đồng thời với pimozide, terfenadine, astemizole hoặc cisapride (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Bệnh nhân suy gan trung bình và nặng

Dữ liệu còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình và không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng. Aprepitant nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này (xem phần Dược động học).

Tương tác CYP3A4

Aprepilor Trio nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân dùng đồng thời các hoạt chất được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và có phạm vi điều trị hẹp, chẳng hạn như cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, dẫn xuất ergot alkaloid, fentanyl và quinidine (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc). Ngoài ra, nên đặc biệt thận trọng khi sử dụng đồng thời với irinotecan vì sự kết hợp có thể dẫn đến tăng độc tính.

Sử dụng đồng thời với warfarin (chất nền CYP2C9)

Đối với bệnh nhân đang điều trị warfarin mạn tính, cần theo dõi chặt chẽ chỉ số INR (International Normalised Ratio) trong quá trình điều trị với Aprepilor Trio và khoảng 14 ngày sau mỗi đợt điều trị 3 ngày với Aprepilor Trio (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Sử dụng đồng thời với thuốc tránh thai nội tiết

Hiệu quả của các thuốc tránh thai nội tiết tố có thể bị giảm trong khi dùng và trong 28 ngày sau khi dùng aprepitant. Bệnh nhân nên sử dụng các biện pháp tránh thai dự phòng không có nội tiết tố để thay thế trong quá trình điều trị bằng aprepitant và trong 2 tháng sau khi sử dụng liều aprepitant cuối cùng (xem phần Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Tá dược

Aprepilor Trio có chứa sucrose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp bao gồm không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose- galactose hoặc thiếu hụt enzym sucrase-isomaltase không nên dùng thuốc này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Tránh thai ở nam và nữ

Hiệu quả của các thuốc tránh thai nội tiết tố có thể bị giảm trong khi dùng và trong 28 ngày sau khi dùng aprepitant. Bệnh nhân nên sử dụng các biện pháp tránh thai dự phòng không có nội tiết tố để thay thế trong quá trình điều trị bằng aprepitant và trong 2 tháng sau khi sử dụng liều aprepitant cuối cùng (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc và Tương tác, tương kỵ của thuốc).

Đối với phụ nữ có thai

Không có dữ liệu lâm sàng nào về việc sử dụng aprepitant ở phụ nữ mang thai. Khả năng gây độc tính sinh sản của aprepitant chưa được mô tả đầy đủ, do mức phơi nhiễm cao hơn mức phơi nhiễm điều trị ở người ở liều 125 mg/80 mg không thể đạt được trong các nghiên cứu trên động vật. Những nghiên cứu này không chỉ ra các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, quá trình sinh nở hoặc sự phát triển sau khi sinh. Các tác động tiềm ẩn đối với việc sinh sản do các biến đổi trong sự điều hòa neurokinin vẫn chưa được biết. Không nên sử dụng aprepitant trong khi mang thai trừ khi thật cần thiết.

Đối với phụ nữ đang cho con bú

Aprepitant được bài tiết qua sữa chuột đang cho con bú. Chưa biết aprepitant có bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do đó, khuyến cáo không nên cho con bú trong khi điều trị với aprepitant.

Khả năng sinh sản

Chưa có dữ liệu đầy đủ về khả năng ảnh hưởng của aprepitant đối với khả năng sinh sản do mức phơi nhiễm cao hơn mức phơi nhiễm điều trị ở người không thể đạt được trong các nghiên cứu trên động vật. Những nghiên cứu này không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với hiệu suất giao phối, khả năng sinh sản, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, hoặc số lượng và khả năng vận động của tinh trùng.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Aprepilor Trio có thể có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe, đạp xe và vận hành máy móc. Chóng mặt và mệt mỏi có thể xảy ra sau khi dùng Aprepilor Trio (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

Aprepitant (125 mg/80 mg) là chất nền, chất ức chế trung bình và chất cảm ứng CYP3A4. Aprepitant cũng là chất gây cảm ứng CYP2C9. Trong quá trình điều trị với aprepitant, CYP3A4 bị ức chế. Sau khi kết thúc điều trị, aprepitant gây ra cảm ứng CYP2C9, CYP3A4 nhẹ thoáng qua và glucuronid hóa. Aprepitant dường như không tương tác với chất vận chuyển P-glycoprotein, có khả năng do aprepitant ít tương tác với digoxin.

Tác động của aprepitant đối với dược động học của các hoạt chất khác

Ức chế CYP3A4

Là chất ức chế trung bình CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các hoạt chất dùng đồng thời được chuyển hóa qua CYP3A4. Tổng mức phơi nhiễm của các chất nền CYP3A4 dùng đường uống có thể tăng lên khoảng 3 lần trong 3 ngày điều trị với Aprepilor Trio; tác động của aprepitant đối với nồng độ trong huyết tương của chất nền CYP3A4 tiêm tĩnh mạch dự kiến sẽ nhỏ hơn. Không được sử dụng Aprepilor Trio đồng thời với pimozone, terfenadine, astemizole hoặc cisapride (xem phần Chống chỉ định). Aprepitant ức chế CYP3A4 có thể dẫn đến nồng độ trong huyết tương của các hoạt chất này tăng cao, có khả năng gây ra các phản ứng nghiêm trọng hoặc đe dọa đến tính mạng. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời Aprepilor Trio và các hoạt chất dùng đường uống được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và có phạm vi điều trị hẹp, chẳng hạn như cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl và quinidine (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Corticosteroids

Dexamethasone: Liều dexamethasone dùng đường uống thông thường nên giảm khoảng 50% khi sử dụng đồng thời với phác đồ aprepitant 125 mg/80 mg. Liều dexamethasone trong các thử nghiệm lâm sàng buồn nôn và nôn do hóa trị (CINV = Chemotherapy induced nausea and vomiting) được chọn để giải thích cho các tương tác với hoạt chất (xem phần Cách dùng, liều dùng). Sử dụng phác đồ aprepitant 125 mg đồng thời với dexamethasone 20 mg đường uống vào ngày 1 và aprepitant 80 mg/ngày đồng thời với dexamethasone 8 mg đường uống từ ngày 2 đến ngày 5, đã làm tăng AUC của dexamethasone, một chất nền CYP3A4, gấp 2,2 lần vào ngày 1 và 5.

Methylprednisolone: Liều methylprednisolone tiêm tĩnh mạch thông thường nên giảm khoảng 25% và liều methylprednisolone đường uống thông thường nên giảm khoảng 50% khi dùng đồng thời với phác đồ aprepitant 125 mg/80 mg. Sử dụng phác đồ aprepitant 125 mg đồng thời với methylprednisolone đường tĩnh mạch vào ngày 1 và aprepitant 80 mg/ngày đồng thời với methylprednisolone 40 mg đường uống vào ngày 2 và 3, đã làm tăng AUC của methylprednisolone, một chất nền của CYP3A4, lên 1,3 lần vào ngày 1 và 2,5 lần vào ngày 3.

Trong quá trình điều trị liên tục bằng methylprednisolone, AUC của methylprednisolone có thể giảm vào các thời điểm trong vòng 2 tuần sau khi bắt đầu sử dụng aprepitant, do tác dụng cảm ứng CYP3A4 của aprepitant. Tác động này có thể rõ rệt hơn khi sử dụng methylprednisolone đường uống.

Thuốc hóa trị

Trong các nghiên cứu dược động học, khi dùng phác đồ aprepitant 125 mg vào ngày 1 và 80 mg/ngày vào ngày 2 và 3, không ảnh hưởng đến dược động học của docetaxel tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 hoặc vinorelbine tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 hoặc ngày 8. Tuy nhiên không thể loại trừ tương tác với các thuốc hóa trị dùng đường uống được chuyển hóa chủ yếu hoặc một phần bởi CYP3A4 (ví dụ: etoposide, vinorelbine), do tác động của aprepitant lên dược động học của chất nền CYP3A4 dùng đường uống lớn hơn tác động của aprepitant lên dược động học của chất nền CYP3A4 dùng đường tĩnh mạch. Khuyến cáo thận trọng theo dõi thêm ở bệnh nhân có sử dụng các thuốc được

chuyển hóa chủ yếu hoặc một phần bởi CYP3A4 (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Các biến cố nhiễm độc thần kinh sau khi lưu hành trên thị trường, một tác dụng không mong muốn tiềm ẩn của ifosfamide, đã được báo cáo sau khi sử dụng đồng thời aprepitant và ifosfamide.

Thuốc ức chế miễn dịch

Trong phác đồ CINV 3 ngày, dự kiến sẽ có sự gia tăng trung bình thoáng qua sau đó là giảm nhẹ nồng độ các thuốc ức chế miễn dịch được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ: cyclosporine, tacrolimus, everolimus và sirolimus). Với thời gian ngắn của phác đồ 3 ngày và những thay đổi hạn chế do phụ thuộc vào thời gian phơi nhiễm, việc giảm liều của thuốc ức chế miễn dịch không được khuyến cáo trong 3 ngày dùng đồng thời với aprepitant.

Midazolam

Nên xem xét tác động tiềm ẩn của việc tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam hoặc các benzodiazepin khác được chuyển hóa qua CYP3A4 (alprazolam, triazolam) khi sử dụng đồng thời các thuốc này với aprepitant (125 mg/80 mg).

Aprepitant làm tăng AUC của midazolam, một chất nền nhạy cảm của CYP3A4, gấp 2,3 lần vào ngày 1 và 3,3 lần vào ngày 5, khi dùng đồng thời một liều duy nhất midazolam 2 mg đường uống vào ngày 1 và 5 của phác đồ aprepitant 125 mg vào ngày 1 và 80 mg/ngày vào ngày 2 đến ngày 5. Trong một nghiên cứu khác sử dụng midazolam tiêm tĩnh mạch, aprepitant được dùng với liều 125 mg vào ngày 1 và 80 mg/ngày vào ngày 2 và 3, và midazolam 2 mg được tiêm tĩnh mạch trước khi sử dụng phác đồ aprepitant 3 ngày và vào ngày 4, 8 và 15. Aprepitant làm tăng AUC của midazolam 25% vào ngày 4 và giảm AUC của midazolam 19% vào ngày 8 và 4% vào ngày 15. Những tác động này không được coi là quan trọng về mặt lâm sàng.

Trong một nghiên cứu thứ ba sử dụng cả midazolam đường uống và tiêm tĩnh mạch, aprepitant được dùng với liều 125 mg vào ngày 1 và 80 mg/ngày vào ngày 2 và 3, cùng với ondansetron 32 mg vào ngày 1, dexamethasone 12 mg vào ngày 1 và 8 mg vào ngày 2-4. Sự kết hợp này (tức là aprepitant, ondansetron và dexamethasone) làm giảm AUC của midazolam đường uống 16% vào ngày 6, 9% vào ngày 8, 7% vào ngày 15 và 17% vào ngày 22. Những tác động này không được coi là quan trọng về mặt lâm sàng.

Một nghiên cứu bổ sung đã được hoàn thành với việc tiêm tĩnh mạch midazolam và aprepitant. Midazolam 2 mg tiêm tĩnh mạch được tiêm 1 giờ sau khi uống liều duy nhất aprepitant 125 mg. AUC huyết tương của midazolam tăng 1,5 lần. Tác động này không được coi là quan trọng về mặt lâm sàng.

Cảm ứng

Là một chất cảm ứng nhẹ của CYP2C9, CYP3A4 và glucuronid hóa, aprepitant có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của các chất nền được thải trừ qua các đường này trong vòng hai tuần sau khi bắt đầu và điều trị. Tác dụng này chỉ có thể trở nên rõ ràng sau khi kết thúc đợt điều trị 3 ngày với aprepitant. Đối với chất nền CYP2C9 và CYP3A4, cảm ứng chỉ thoáng qua với tác dụng tối đa đạt được trong 3-5 ngày sau khi kết thúc đợt điều trị 3 ngày với aprepitant. Tác dụng được duy trì trong một vài ngày, sau đó giảm dần và không có ý nghĩa lâm sàng trong hai tuần sau khi kết thúc điều trị với aprepitant. Cảm ứng nhẹ glucuronid hóa cũng được thấy với aprepitant 80 mg dùng đường uống trong 7 ngày. Thiếu dữ liệu về tác dụng trên CYP2C8 và CYP2C19. Nên thận trọng khi sử dụng warfarin, acenocoumarol, tolbutamide, phenytoin hoặc các hoạt chất khác được chuyển hóa bởi CYP2C9 trong khoảng thời gian này.

Warfarin

Ở những bệnh nhân đang điều trị bằng warfarin mạn tính, nên theo dõi chặt chẽ thời gian prothrombin (INR) trong khi điều trị với aprepitant và trong 2 tuần sau mỗi đợt điều trị aprepitant 3 ngày để ngăn ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc). Khi dùng một liều aprepitant 125 mg duy nhất vào ngày 1 và 80 mg/ngày vào ngày 2 và 3 cho những đối tượng khỏe mạnh đã ổn định khi điều trị bằng warfarin mạn tính, không có ảnh hưởng của aprepitant trên AUC huyết tương của R(+) hoặc S(-) warfarin được xác định vào ngày 3; tuy nhiên, nồng độ đáy của S(-) warfarin (chất nền của CYP2C9) giảm 34% kèm theo INR giảm 14% 5 ngày sau khi hoàn thành việc điều trị với aprepitant.

Tolbutamide

Aprepitant, khi được dùng với liều 125 mg vào ngày 1 và 80 mg/ngày vào ngày 2 và 3, đã giảm AUC của tolbutamide (một chất nền của CYP2C9) xuống 23% vào ngày 4, 28% vào ngày 8 và 15% vào ngày 15, khi uống một liều duy nhất tolbutamide 500 mg trước khi dùng phác đồ 3 ngày aprepitant và vào các ngày 4, 8 và 15.

Thuốc tránh thai nội tiết

Hiệu quả của các thuốc tránh thai nội tiết tố có thể bị giảm trong khi dùng và trong 28 ngày sau khi dùng aprepitant. Bệnh nhân nên sử dụng các biện pháp tránh thai dự phòng không có nội tiết tố để thay thế trong quá trình điều trị bằng aprepitant và trong 2 tháng sau khi sử dụng liều aprepitant cuối cùng.

Trong một nghiên cứu lâm sàng, liều duy nhất của thuốc tránh thai đường uống có chứa ethinyl estradiol và norethindrone được sử dụng từ ngày 1 đến ngày 21 với apripetant, được dùng theo phác đồ 125 mg vào ngày 8 và 80 mg/ngày vào ngày 9 và 10 với ondansetron 32 mg tiêm tĩnh mạch vào ngày 8 và dexamethasone đường uống 12 mg vào ngày 8 và 8 mg/ngày vào các ngày 9, 10 và 11. Trong các ngày từ 9 đến 21 trong nghiên cứu này, nồng độ đáy ethinyl estradiol giảm tới 64% và nồng độ đáy của norethindrone giảm tới 60%.

Chất đối kháng 5-HT₃

Trong các nghiên cứu tương tác lâm sàng, aprepitant không có tác dụng quan trọng trên được động học của ondansetron, granisetron hoặc hydrodolasetron (chất chuyển hóa có hoạt tính của dolasetron) về mặt lâm sàng.

Tác động của các thuốc khác đến dược động học của aprepitant

Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời aprepitant với các hoạt chất ức chế hoạt động của CYP3A4 (ví dụ: ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone và các chất ức chế protease), vì sự kết hợp này sẽ dẫn đến tăng nồng độ của apripetant trong huyết tương lên nhiều lần (xem phần Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Nên tránh sử dụng đồng thời aprepitant với các hoạt chất cảm ứng mạnh hoạt động của CYP3A4 (ví dụ: rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) vì sự kết hợp dẫn đến giảm nồng độ aprepitant trong huyết tương có thể dẫn đến giảm hiệu quả của aprepitant. Khuyến cáo không nên dùng đồng thời aprepitant với các chế phẩm thảo dược có chứa St. John's Wort (*Hypericum perforatum*).

Ketoconazole

Khi sử dụng một liều aprepitant 125 mg duy nhất vào ngày thứ 5 của phác đồ điều trị 10 ngày với ketoconazole 400 mg/ngày, một chất ức chế mạnh CYP3A4, AUC của aprepitant tăng khoảng 5 lần và trung bình nửa đời cuối cùng của aprepitant tăng khoảng 3 lần.

Rifampicin

Khi dùng một liều aprepitant 375 mg duy nhất vào ngày thứ 9 của phác đồ điều trị 14 ngày rifampicin 600 mg/ngày, một chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4, AUC của aprepitant giảm 91% và trung bình nửa đời cuối cùng giảm 68%.

Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Tóm tắt dữ liệu an toàn.

Dữ liệu an toàn của aprepitant được đánh giá trên khoảng 6500 người lớn trong hơn 50 nghiên cứu và trên 184 trẻ em trong 2 thử nghiệm lâm sàng nhi khoa quan trọng.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo với tần suất cao hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ aprepitant so với phác đồ chuẩn tiếp nhận hóa trị liệu gây nôn ở mức độ cao (HEC = Highly Emetogenic Chemotherapy) là: nôn ọc (4,6% so với 2,9%), tăng alanine aminotransferase (ALT) (2,8% so với 1,1%), khó tiêu (2,6% so với 2,0%), táo bón (2,4% so với 2,0%), đau đầu (2,0% so với 1,8%) và chán ăn (2,0% so với 0,5%). Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo với tần suất cao hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ aprepitant so với phác đồ chuẩn tiếp nhận hóa trị liệu gây nôn ở mức độ trung bình (MEC = Moderately Emetogenic Chemotherapy) là mệt mỏi (1,4% so với 0,9%).

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo với tần suất cao hơn ở trẻ em được điều trị bằng phác đồ aprepitant so với phác đồ đối chứng tiếp nhận hóa trị liệu ung thư gây nôn là nôn ọc (3,3% so với 0,0%) và đỏ bừng mặt (1,1% so với 0,0%).

Danh sách các tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được quan sát thấy trong một phân tích tổng hợp của các nghiên cứu HEC và MEC với tần suất xảy ra với aprepitant cao hơn so với phác đồ chuẩn ở người lớn hoặc trẻ em hoặc trong quá trình sử dụng sau khi đưa ra thị trường. Các loại tần suất được đưa ra trong bảng dựa trên các nghiên cứu ở người lớn; tần suất quan sát được trong các nghiên cứu ở trẻ em là tương tự hoặc thấp hơn, trừ khi được trình bày trong bảng. Một số tác dụng không mong muốn ít gặp hơn ở người lớn không được quan sát thấy trong các nghiên cứu ở trẻ em.

Tần suất được định nghĩa là: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính tần suất từ dữ liệu có sẵn).

Hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	Nhiễm nấm candida, nhiễm khuẩn tụ cầu	Hiếm gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	Sốt giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu	Ít gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Phản ứng quá mẫn bao gồm cả phản ứng phản vệ	Chưa biết
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Chán ăn	Thường gặp
	Khát nước	Hiếm gặp
Rối loạn tâm thần	Lo lắng	Ít gặp

	Mất phương hướng, tâm trạng hưng phấn	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thống thần kinh	Đau đầu	Thường gặp
	Chóng mặt, buồn ngủ	Ít gặp
	Rối loạn nhận thức, thờ ơ, loạn vị giác	Hiếm gặp
Rối loạn mắt	Viêm kết mạc	Hiếm gặp
Rối loạn tai và mê đạo	Ủ tai	Hiếm gặp
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Ít gặp
	Nhịp tim chậm, rối loạn tim mạch	Hiếm gặp
Rối loạn mạch máu	Bốc hỏa/Đỏ bừng mặt	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Nấc cụt	Thường gặp
	Đau họng, hắt hơi, ho, chảy dịch mũi sau, rát họng	Hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón, khó tiêu	Thường gặp
	Ợ hơi, buồn nôn*, nôn*, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, đau bụng, khô miệng, đầy hơi	Ít gặp
	Thủng loét tá tràng, viêm miệng, chướng bụng, phân cứng, viêm đại tràng bạch cầu trung tính	Hiếm gặp
Rối loạn da và mô dưới da	Phát ban, mụn trứng cá	Ít gặp
	Phản ứng nhạy cảm với ánh sáng, tăng tiết mồ hôi, tăng tiết bã nhờn, tổn thương da, phát ban ngứa, hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc	Hiếm gặp
	Ngứa, mề đay	Chưa biết
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Yếu cơ, co cơ	Hiếm gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	Tiểu khó	Ít gặp
	Tiểu rát	Hiếm gặp
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Mệt mỏi	Thường gặp
	Suy nhược, khó chịu	Ít gặp
	Phù, khó chịu ở ngực, rối loạn dáng đi	Hiếm gặp
Các xét nghiệm	Tăng ALT	Thường gặp
	Tăng AST, tăng phosphatase kiềm trong máu	Ít gặp
	Nước tiểu có máu, giảm natri máu, giảm cân, giảm số lượng bạch cầu trung tính, có glucose trong nước tiểu, lượng nước tiểu tăng	Hiếm gặp

* Buồn nôn và nôn là các thông số về tác dụng trong 5 ngày đầu điều trị sau hóa trị và chỉ được báo cáo là tác dụng không mong muốn sau đó.

Mô tả các tác dụng không mong muốn được chọn

Dữ liệu các tác dụng không mong muốn ở người lớn trong các nghiên cứu HEC và MEC mở rộng nhiều chu kỳ lên đến 6 chu kỳ hóa trị bổ sung nhìn chung tương tự như những gì được quan sát thấy trong chu kỳ 1.

Trong một nghiên cứu lâm sàng bổ sung có đối chứng ở 1169 người lớn dùng aprepitant và HEC, dữ liệu các tác dụng không mong muốn nhìn chung tương tự như đã thấy trong các nghiên cứu HEC khác với aprepitant.

Các tác dụng không mong muốn khác đã được quan sát thấy ở người lớn được điều trị với aprepitant 40 mg để ngăn ngừa buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV= Postoperative nausea and vomiting) với tỷ lệ gặp phải cao hơn ondansetron bao gồm: đau bụng trên, âm bụng bất thường, táo bón*, rối loạn ngôn ngữ, khó thở, giảm cảm giác, mất ngủ, co đồng tử, buồn nôn, rối loạn cảm giác, khó chịu ở dạ dày, tắc ruột*, giảm thị lực, thờ khờ khờ.

*Được báo cáo ở những bệnh nhân dùng aprepitant liều cao hơn.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ sau khi cấp phép sản phẩm thuốc là rất quan trọng. Điều này giúp sự cân bằng giữa lợi ích/nguy cơ của sản phẩm thuốc được kiểm soát thường xuyên.

Quá liều và cách xử trí

Trong trường hợp quá liều, nên ngừng sử dụng aprepitant, tiến hành điều trị hỗ trợ chung và theo dõi. Do aprepitant có tác dụng chống nôn, sử dụng thuốc gây nôn có thể không mang lại hiệu quả trong trường hợp này.

Aprepitant không thể được loại bỏ bằng chạy thận nhân tạo.

Dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống nôn và chống buồn nôn

Mã ATC: A04AD12

Aprepitant là chất đối kháng chọn lọc và có ái lực cao đối với thụ thể P neurokinin 1 (NK 1) ở người.

Phác đồ điều trị 3 ngày với aprepitant ở người lớn

Trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi bao gồm tổng số 1094 người lớn được hóa trị liệu với cisplatin ≥ 70 mg/m², aprepitant kết hợp với phác đồ ondansetron/dexamethasone (xem Cách dùng, liều dùng) được so sánh với phác đồ chuẩn (giả được kết hợp với ondansetron 32 mg tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 và dexamethasone 20 mg uống vào ngày 1 và 8 mg uống hai lần mỗi ngày vào ngày 2 đến 4). Mặc dù liều ondansetron tiêm tĩnh mạch 32 mg được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng không còn khuyến cáo sử dụng. Xem thông tin sản phẩm của chất đối kháng 5-HT₃ đã chọn để biết thông tin về liều lượng thích hợp.

Hiệu quả được đánh giá dựa trên các đo lường kết hợp sau: đáp ứng hoàn toàn (được định nghĩa là không có cơn nôn và không sử dụng liệu pháp cứu vãn) chủ yếu trong chu kỳ 1. Kết quả được đánh giá cho từng nghiên cứu riêng lẻ và cho 2 nghiên cứu kết hợp.

Một bảng tóm tắt các kết quả nghiên cứu chính từ phân tích kết hợp được thể hiện trong Bảng 1. Hình 1 - Phần trăm bệnh nhân tiếp nhận hóa trị liệu gây nôn ở mức độ cao đáp ứng theo nhóm điều trị và giai đoạn - chu kỳ 1

	Phác đồ aprepitant	Phác đồ chuẩn	Sự khác biệt*	
ĐO LƯỜNG	(N=521)+	(N=524)+		
KẾT HỢP				
	%	%	%	(95% CI)

Đáp ứng hoàn toàn (không nôn và không sử dụng liệu pháp cứu vãn)

Tổng thể (0-120 giờ)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 giờ	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 giờ	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)

ĐO LƯỜNG RIÊNG LẺ

Không nôn (không có cơn nôn mà không cần sử dụng liệu pháp cứu vãn)

Tổng thể (0-120 giờ)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 giờ	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 giờ	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)

Không có dấu hiệu buồn nôn (VAS tối đa < 25 mm trên thang điểm 0-100 mm)

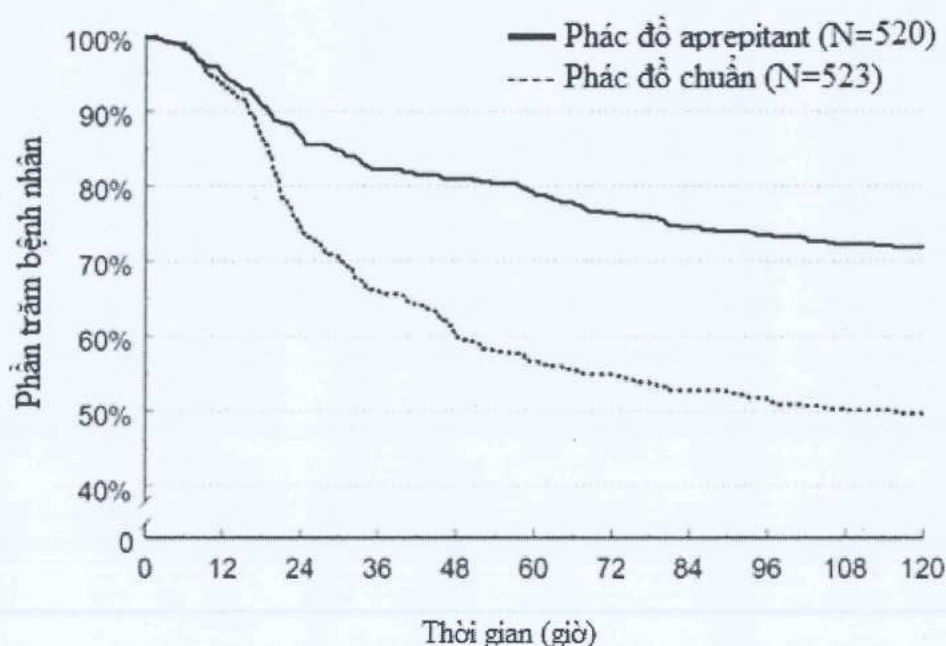
Tổng thể (0-120 giờ)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 giờ	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Khoảng tin cậy được tính toán mà không điều chỉnh giới tính và hóa trị liệu đồng thời, được đưa vào phân tích chính về tỷ lệ chênh lệch và mô hình logistic.

+ Một bệnh nhân trong phác đồ aprepitant chỉ có dữ liệu trong giai đoạn cấp tính và bị loại khỏi các phân tích giai đoạn muộn và tổng thể; một bệnh nhân trong phác đồ chuẩn chỉ có dữ liệu trong giai đoạn muộn và bị loại khỏi các phân tích giai đoạn cấp tính và tổng thể.

Thời gian ước tính cho lần nôn đầu tiên trong phân tích tổng hợp được mô tả bằng biểu đồ Kaplan-Meier trong Hình 1.

Hình 1- Phần trăm bệnh nhân tiếp nhận hóa trị gây nôn ở mức độ cao mà không bị nôn theo thời gian - chu kỳ 1



Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu quả cũng được quan sát thấy trong 2 nghiên cứu riêng lẻ. Trong 2 nghiên cứu lâm sàng tương tự nhau, 851 người lớn tiếp tục sử dụng nhiều chu kỳ hóa trị bổ sung lên đến 5 chu kỳ. Hiệu quả của phác đồ aprepitant rõ ràng được duy trì trong tất cả các chu kỳ. Trong một nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên trên tổng số 866 người lớn (864 nữ, 2 nam) được hóa trị với cyclophosphamide 750-1500 mg/m²; hoặc cyclophosphamide 500-1500 mg/m² và doxorubicin (≤ 60 mg/m²) hoặc epirubicin (≤ 100 mg/m²), aprepitant kết hợp với phác đồ ondansetron/dexamethasone được so sánh với phác đồ chuẩn (già được kết hợp với ondansetron 8 mg uống (hai lần vào ngày 1 và mỗi 12 giờ vào ngày 2 và 3) và dexamethasone 20 mg uống vào ngày 1).

Hiệu quả được đánh giá dựa trên các đo lường kết hợp: đáp ứng hoàn toàn (được định nghĩa là không có cơn nôn và không sử dụng liệu pháp cứu vãn) chủ yếu trong chu kỳ 1.

Một bảng tóm tắt các kết quả nghiên cứu chính được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2 - Phần trăm bệnh nhân đáp ứng theo nhóm và giai đoạn điều trị - chu kỳ 1

Hóa trị liệu gây nôn ở mức độ trung bình

	Phác đồ aprepitant	Phác đồ chuẩn	Sự khác biệt*	
ĐO LƯỜNG	(N=433)+	(N=424)+		
KẾT HỢP	%	%	%	(95% CI)
Đáp ứng hoàn toàn (không nôn và không sử dụng liệu pháp cứu vãn)				
Tổng thể (0-120 giờ)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 giờ	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 giờ	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
ĐO LƯỜNG RIÊNG LẺ				
Không nôn (không có cơn nôn mà không cần sử dụng liệu pháp cứu vãn)				
Tổng thể (0-120 giờ)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 giờ	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 giờ	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Không có dấu hiệu buồn nôn (VAS tối đa < 25 mm trên thang điểm 0-100 mm)				
Tổng thể (0-120 giờ)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 giờ	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 giờ	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Khoảng tin cậy được tính toán mà không điều chỉnh theo nhóm tuổi (< 55 tuổi, ≥ 55 tuổi) và nhóm điều tra viên, được đưa vào phân tích chính về tỷ lệ chênh lệch và mô hình logistic.

+ Một bệnh nhân trong phác đồ aprepitant chỉ có dữ liệu trong giai đoạn cấp tính và bị loại khỏi các phân tích giai đoạn muộn và tổng thể.

Trong một nghiên cứu lâm sàng tương tự, 744 người lớn tiếp tục sử dụng nhiều chu kỳ hóa trị bổ sung lên đến 3 chu kỳ. Hiệu quả của phác đồ aprepitant rõ ràng được duy trì trong tất cả các chu kỳ. Trong nghiên cứu lâm sàng thứ hai đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, 2 nhóm nghiên cứu song song, phác đồ aprepitant được so sánh với phác đồ chuẩn ở 848 người lớn (652 nữ, 196 nam) được điều trị bằng phác đồ hóa trị bao gồm bất kỳ liều tiêm tĩnh mạch nào của oxaliplatin, carboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamide, irinotecan, daunorubicin, doxorubicin; cyclophosphamide tiêm tĩnh mạch (< 1500 mg/m²); hoặc cytarabine tiêm tĩnh mạch (> 1 g/m²). Bệnh nhân dùng phác đồ aprepitant được hóa trị cho nhiều loại khối u khác nhau bao gồm 52% ung thư vú, 21% ung thư đường tiêu hóa bao gồm ung thư đại trực tràng, 13% ung thư phổi và 6% ung thư phụ khoa. Phác đồ aprepitant kết hợp với phác đồ ondansetron/dexamethasone được so sánh với phác đồ chuẩn (giả được kết hợp với ondansetron 8 mg đường uống (hai lần vào ngày 1 và mỗi 12 giờ vào ngày 2 và 3) và dexamethasone 20 mg đường uống vào ngày 1).

Hiệu quả được đánh giá dựa trên các chỉ tiêu lâm sàng chính và phụ sau đây: Không nôn trong toàn bộ thời gian (0 đến 120 giờ sau hóa trị), đánh giá tính an toàn và khả năng dung nạp của phác đồ aprepitant để ngăn ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị (CINV), và đáp ứng hoàn toàn (được định nghĩa là không nôn và không sử dụng liệu pháp cứu vãn) trong toàn bộ thời gian (0 đến 120 giờ sau hóa trị). Ngoài ra, không có dấu hiệu buồn nôn đáng kể nào trong toàn bộ thời gian (0 đến 120 giờ sau hóa trị) được đánh giá là chỉ tiêu thăm dò, và trong các giai đoạn cấp tính và giai đoạn muộn như một phân tích hậu kiểm.

Một bảng tóm tắt các kết quả nghiên cứu chính được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3 - Phần trăm bệnh nhân đáp ứng theo nhóm và giai đoạn điều trị trong nghiên cứu 2 - chu kỳ 1

Hóa trị liệu gây nôn ở mức độ trung bình

	Phác đồ aprepitant	Phác đồ chuẩn	Sự khác biệt*	
ĐO LƯỜNG	(N=425)	(N=406)		
KẾT HỢP	%	%	%	(95% CI)
Đáp ứng hoàn toàn (không nôn và không sử dụng liệu pháp cứu vãn)				
Tổng thể (0-120 giờ)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 giờ	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 giờ	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
ĐO LƯỜNG RIÊNG LẺ				
Không nôn (không có cơn nôn mà không cần sử dụng liệu pháp cứu vãn)				

Tổng thể (0-120 giờ)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 giờ	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 giờ	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Không có dấu hiệu buồn nôn (VAS tối đa < 25 mm trên thang điểm 0-100 mm)				
Tổng thể (0-120 giờ)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 giờ	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 giờ	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Khoảng tin cậy được tính toán mà không điều chỉnh giới tính và khu vực, được đưa vào phân tích chính bằng mô hình logistic.

Lợi ích của phác đồ phối hợp aprepitant trong toàn bộ dân số nghiên cứu chủ yếu được cho thấy bởi kết quả quan sát được ở những bệnh nhân kiểm soát kém với phác đồ chuẩn chẳng hạn như ở phụ nữ, mặc dù kết quả tốt hơn bất kể tuổi tác, loại khối u hay giới tính. Đáp ứng hoàn toàn với phác đồ aprepitant và phác đồ chuẩn lần lượt đạt được ở 209/324 (65%) và 161/320 (50%) ở nữ và 83/101 (82%) và 68/87 (78%) ở nam.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng so sánh bao gồm 302 trẻ em (từ 6 tháng đến 17 tuổi) được tiếp nhận hóa trị gây nôn ở mức độ trung bình hoặc cao, phác đồ aprepitant được so sánh với phác đồ đối chứng để ngăn ngừa CINV.

Hiệu quả của phác đồ aprepitant được đánh giá trong một chu kỳ duy nhất (chu kỳ 1). Bệnh nhân có cơ hội dùng aprepitant nhãn mở trong các chu kỳ tiếp theo (chu kỳ tùy chọn 2-6); tuy nhiên hiệu quả không được đánh giá trong các chu kỳ tùy chọn này. Phác đồ aprepitant cho trẻ em từ 12 đến 17 tuổi (n=47) bao gồm viên nang aprepitant 125 mg uống vào ngày 1 và 80 mg/ngày vào ngày 2 và 3 kết hợp với ondansetron vào ngày 1. Phác đồ aprepitant cho trẻ em từ 6 tuổi đến dưới 12 tuổi (n=105) bao gồm bột pha hỗn dịch uống aprepitant 3,0 mg/kg (tối đa 125 mg) uống vào ngày 1 và 2,0 mg/kg (tối đa 80 mg) uống vào ngày 2 và 3 kết hợp với ondansetron vào ngày 1. Phác đồ đối chứng ở trẻ em từ 12 đến 17 tuổi (n=48) và trẻ em từ 6 tháng đến dưới 12 tuổi (n=102) bao gồm giả dược của aprepitant vào các ngày 1, 2 và 3 kết hợp với ondansetron vào ngày 1. Aprepitant hoặc giả dược và ondansetron được dùng lần lượt 1 giờ và 30 phút trước khi bắt đầu hóa trị. Dexamethasone tiêm tĩnh mạch được phép sử dụng như một phần của phác đồ chống nôn cho trẻ em ở cả hai nhóm tuổi, theo quyết định của bác sĩ. Cần giảm liều dexamethasone (50%) cho trẻ em dùng aprepitant. Không cần thiết phải giảm liều cho trẻ em nhận phác đồ đối chứng. Trong tổng số trẻ em, 29% ở phác đồ điều trị aprepitant và 28% ở phác đồ đối chứng đã sử dụng dexamethasone như một phần của phác đồ điều trị trong chu kỳ 1.

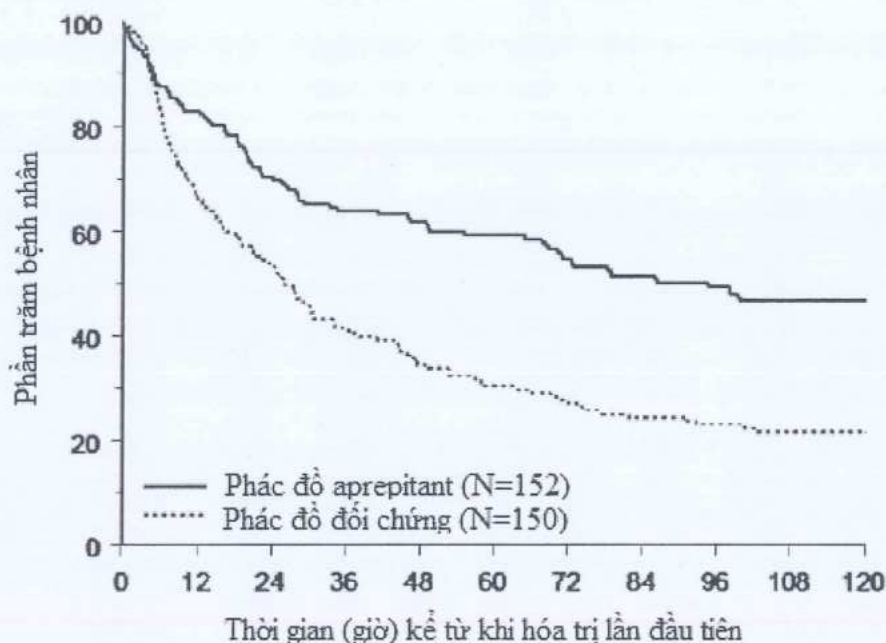
Hoạt tính chống nôn của aprepitant được đánh giá trong khoảng thời gian 5 ngày (120 giờ) sau khi bắt đầu hóa trị vào ngày 1. Chỉ tiêu lâm sàng chính là đáp ứng hoàn toàn trong giai đoạn muộn (25 đến 120 giờ sau khi bắt đầu hóa trị) trong chu kỳ 1. Một bảng tóm tắt các kết quả nghiên cứu chính được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4 - Số lượng (%) trẻ em đáp ứng hoàn toàn và không nôn theo nhóm và giai đoạn điều trị - chu kỳ 1 (Mục đích điều trị)

	Phác đồ aprepitant n/m (%)	Phác đồ đối chứng n/m (%)
Chỉ tiêu lâm sàng chính		
Đáp ứng hoàn toàn* - Giai đoạn muộn	77/152 (50,7)†	39/150 (26,0)
Chỉ tiêu lâm sàng chỉ định trước khác		
Đáp ứng hoàn toàn* - Giai đoạn cấp tính	101/152 (66,4)‡	78/150 (52,0)
Đáp ứng hoàn toàn* - Giai đoạn tổng thể	61/152 (40,1)†	30/150 (20,0)
Không nôn§ - Giai đoạn tổng thể	71/152 (46,7)	32/150 (21,3)
* Đáp ứng hoàn toàn = Không buồn nôn, nôn hoặc nôn khan và không sử dụng liệu pháp cứu vãn † $p < 0,01$ khi so sánh với phác đồ đối chứng ‡ $p < 0,05$ so sánh với phác đồ đối chứng Không nôn = Không buồn nôn, nôn hoặc nôn khan n/m = số lượng bệnh nhân có đáp ứng mong chờ/ số lượng bệnh nhân tham gia tại thời điểm nghiên cứu Giai đoạn cấp tính: 0 – 24 giờ sau khi bắt đầu hóa trị Giai đoạn muộn: 25 – 120 giờ sau khi bắt đầu hóa trị Giai đoạn tổng thể: 0 – 120 giờ sau khi bắt đầu hóa trị		

Thời gian ước tính cho lần nôn đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị hóa trị dài hơn với phác đồ điều trị bằng aprepitant (thời gian trung bình ước tính đến lần nôn đầu tiên là 94,5 giờ) so với nhóm phác đồ đối chứng (thời gian trung bình ước tính đến lần nôn đầu tiên là 26,0 giờ) như mô tả bằng biểu đồ Kaplan-Meier trong Hình 2.

Hình 2 - Thời gian đến đợt nôn đầu tiên kể từ khi bắt đầu hóa trị - trẻ em ở giai đoạn tổng thể - chu kỳ 1 (Mục đích điều trị)



Một phân tích về hiệu quả trong các quần thể trong chu kỳ 1 đã chứng minh rằng, bất kể nhóm tuổi, giới tính, việc sử dụng dexamethasone để phòng ngừa nôn và khả năng gây nôn của hóa trị, phác đồ aprepitant có khả năng kiểm soát tốt hơn so với phác đồ đối chứng đối với các chỉ tiêu lâm sàng đáp ứng hoàn toàn.

Dược động học

Aprepitant có dược động học phi tuyến tính. Cả độ thanh thải và sinh khả dụng tuyệt đối đều giảm khi tăng liều.

Hấp thu

Sinh khả dụng tuyệt đối trung bình theo đường uống của aprepitant là 67% đối với viên nang 80 mg và 59% đối với viên nang 125 mg. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) của aprepitant đạt được khoảng 4 giờ (t_{max}). Uống viên nang cùng với bữa sáng tiêu chuẩn khoảng 800 Kcal làm tăng AUC của aprepitant lên tới 40%. Sự gia tăng này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Dược động học của aprepitant là phi tuyến tính trong khoảng liều dùng trên lâm sàng. Ở những người trẻ tuổi khỏe mạnh, mức tăng $AUC_{0-\infty}$ lớn hơn 26% so với tỷ lệ liều giữa 80 mg và 125 mg khi dùng liều duy nhất ở trạng thái no.

Sau khi uống một liều aprepitant 125 mg duy nhất vào ngày 1 và 80 mg một lần mỗi ngày vào ngày 2 và 3, AUC_{0-24} giờ (trung bình $\pm$ SD) là $19,6 \pm 2,5 \mu g \cdot h/mL$ và $21,2 \pm 6,3 \mu g \cdot h/mL$ tương ứng vào ngày 1 và 3. C_{max} lần lượt là $1,6 \pm 0,36 \mu g/mL$ và $1,4 \pm 0,22 \mu g/mL$ vào ngày 1 và 3.

Phân bố

Aprepitant liên kết với protein, trung bình 97%. Thể tích phân bố biểu kiến trung bình ở trạng thái ổn định (V_{dss}) là khoảng 66 L ở người.

Chuyển hóa

Aprepitant trải qua quá trình chuyển hóa mạnh. Ở người trẻ tuổi khỏe mạnh, aprepitant chiếm khoảng 19% hoạt tính phóng xạ trong huyết tương hơn 72 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch liều duy nhất 100 mg [^{14}C]-fosaprepitant, một tiền chất của aprepitant, cho thấy sự hiện diện đáng kể của các chất chuyển hóa trong huyết tương. Mười hai chất chuyển hóa của aprepitant đã được xác định trong huyết tương người. Quá trình chuyển hóa của aprepitant xảy ra chủ yếu thông qua quá trình oxy hóa

ở vòng morpholine và các chuỗi bên của nó và các chất chuyển hóa tạo thành chỉ có hoạt tính yếu. Các nghiên cứu *in vitro* sử dụng microsome gan người chỉ ra rằng aprepitant được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và một phần nhỏ được chuyển hóa bởi CYP1A2 và CYP2C19.

Thải trừ

Aprepitant không được bài tiết dưới dạng không thay đổi trong nước tiểu. Các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu và qua mật trong phân. Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều duy nhất 100 mg [¹⁴C]-fosaprepitant, một tiền chất của aprepitant, cho các đối tượng khỏe mạnh, 57% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 45% trong phân.

Độ thanh thải trong huyết tương của aprepitant phụ thuộc vào liều, giảm khi tăng liều và dao động trong khoảng từ 60 đến 72 mL/phút trong phạm vi liều điều trị. Nửa đời cuối cùng nằm trong khoảng từ 9 đến 13 giờ.

Dược động học trên đối tượng đặc biệt

Người cao tuổi

Sau khi uống một liều duy nhất aprepitant 125 mg vào ngày 1 và 80 mg một lần mỗi ngày vào ngày 2 đến ngày 5, AUC₀₋₂₄ giờ của aprepitant cao hơn 21% vào ngày 1 và cao hơn 36% vào ngày 5 ở người cao tuổi (> 65 tuổi) so với những người trẻ hơn. C_{max} cao hơn 10% vào ngày 1 và cao hơn 24% vào ngày 5 ở người cao tuổi so với những người trẻ hơn. Những khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều aprepitant ở bệnh nhân cao tuổi.

Giới tính

Sau khi uống một liều duy nhất aprepitant 125 mg, C_{max} của aprepitant ở phụ nữ cao hơn 16% so với nam giới. Nửa đời thải trừ của aprepitant ở phụ nữ thấp hơn 25% so với nam giới và t_{max} xảy ra gần như cùng một lúc. Những khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều cho aprepitant dựa trên giới tính.

Suy gan

Suy gan nhẹ (Child-Pugh A) không ảnh hưởng đến dược động học của aprepitant ở phạm vi có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Không thể rút ra kết luận về ảnh hưởng của suy gan trung bình (Child-Pugh B) đối với dược động học của aprepitant từ dữ liệu hiện có. Không có dữ liệu lâm sàng hoặc dược động học ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh C).

Suy thận

Một liều duy nhất aprepitant 240 mg được dùng cho bệnh nhân suy thận nặng (CrCl < 30 mL/phút) và bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần chạy thận nhân tạo.

Ở bệnh nhân bị suy thận nặng, AUC_{0-∞} của aprepitant toàn phần (không liên kết và liên kết với protein) giảm 21% và C_{max} giảm 32% so với người khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân ESRD trải qua chạy thận nhân tạo, AUC_{0-∞} của aprepitant toàn phần giảm 42% và C_{max} giảm 32%. Do liên kết của aprepitant với protein giảm nhẹ ở bệnh nhân mắc bệnh thận, AUC của aprepitant không liên kết có hoạt tính dược lý không bị ảnh hưởng đáng kể ở bệnh nhân suy thận so với người khỏe mạnh. Chạy thận nhân tạo được tiến hành 4 hoặc 48 giờ sau khi dùng thuốc không có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của aprepitant; ít hơn 0,2% liều dùng được tìm thấy trong dịch thẩm tách.

Không cần điều chỉnh liều aprepitant đối với bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân ESRD đang chạy thận nhân tạo.

Trẻ em:

Với phác đồ điều trị 3 ngày, liều viên nang aprepitant (125/80/80-mg) ở trẻ em (từ 12 đến 17 tuổi) đã đạt được AUC₀₋₂₄ giờ trên 17 µg·giờ/mL vào ngày 1 với nồng độ (C_{min}) vào cuối ngày 2 và 3 trên 0,4 µg/mL ở phần lớn bệnh nhân. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) là khoảng 1,3 µg/mL vào ngày 1, đạt được vào khoảng 4 giờ. Với phác đồ điều trị 3 ngày, liều bột pha hỗn dịch uống aprepitant (3/2/2-mg/kg) ở trẻ em từ 6 tháng đến dưới 12 tuổi đã đạt được AUC₀₋₂₄ giờ trên 17 µg·giờ/mL vào ngày 1 với nồng độ (C_{min}) vào cuối ngày 2 và 3 trên 0,1 µg/mL ở phần lớn

bệnh nhân. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) là khoảng 1,2 $\mu\text{g/mL}$ vào ngày 1, đạt được trong khoảng từ 5 đến 7 giờ.

Một phân tích dược động học của aprepitant ở trẻ em (từ 6 tháng đến 17 tuổi) cho thấy rằng giới tính và chủng tộc không có tác động có ý nghĩa lâm sàng đối với dược động học của aprepitant.

Mối quan hệ giữa nồng độ và tác dụng

Khi sử dụng chất đánh dấu thụ thể NK1 đặc hiệu cao, các nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ positron (PET = Positron emission tomography) ở nam thanh niên khỏe mạnh đã chỉ ra rằng aprepitant hiện diện ở não và chiếm giữ các thụ thể NK1 phụ thuộc vào liều lượng và nồng độ trong huyết tương. Trong phác đồ điều trị aprepitant trong 3 ngày ở người lớn, nồng độ aprepitant trong huyết tương đạt được dự đoán sẽ chiếm hơn 95% các thụ thể NK1 trong não.

Quy cách đóng gói:

Hộp 1 vỉ chứa 1 viên nang cứng 125 mg và 2 viên nang cứng 80 mg.

Điều kiện bảo quản:

Bảo quản không quá 30°C

Hạn dùng:

48 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn chất lượng:

NSX

Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:

Cơ sở chịu trách nhiệm sản xuất dạng bào chế và xuất xưởng lô:

Ethypharm, Chemin De La Poudriere, Le Grand Quevilly, 76120, Pháp

Cơ sở chịu trách nhiệm kiểm nghiệm:

Ethypharm, Zone Industrielle de Saint-Arnoult, Chateauneuf en Thymerais, 28170, Pháp

Cơ sở chịu trách nhiệm đóng gói sơ cấp và thứ cấp:

FAREVA AMBOISE, Zone Industrielle, 29 route des Industries, POCE SUR CISSE, 37530, Pháp.