



R. Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

BALKIS 80 mg

Aprepitant 80 mg

- Để xa tầm tay trẻ em.
- Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
- Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến thầy thuốc
- Không được dùng quá liều chỉ định

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần hoạt chất: Aprepitant 80 mg

Thành phần tá dược: Hypromellose 2910, Poloxamer 407, Sucrose, Microcrystalline cellulose (spheres 500µm), vỏ nang cứng số 2 (thành phần vỏ nang: gelatin, sodium lauryl sulfate, titanium dioxide, purified water, black printing ink).

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng

Mô tả: Viên nang cứng có nắp màu trắng và phần thân màu trắng, trên thân có in “80mg”.

CHỈ ĐỊNH

Thuốc dùng để ngăn ngừa buồn nôn và nôn liên quan đến hóa trị liệu chống ung thư gây nôn mạnh và trung bình ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên.

BALKIS 125 mg / 80 mg được dùng như một phần của liệu pháp phối hợp.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng:

Người lớn:

Thuốc được dùng trong 3 ngày như một phần của phác đồ bao gồm corticosteroid và chất đối kháng 5-HT3.

Liều khuyến cáo là 125 mg uống một lần mỗi ngày, một giờ trước khi bắt đầu hóa trị vào ngày 1 và 80 mg uống một lần mỗi ngày vào ngày 2 và 3, vào buổi sáng.

Các chế độ dùng thuốc sau đây được khuyến nghị để ngăn ngừa buồn nôn và nôn liên quan đến hóa trị liệu chống ung thư gây nôn ở người lớn:

Chế độ dùng thuốc cho hóa trị liệu gây nôn mạnh:

	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3	Ngày 4
Aprepitant	125 mg uống	80 mg uống	80 mg uống	Không
Dexamethason	12 mg uống	8 mg uống	8 mg uống	8 mg uống
Chất đối kháng	Liều tiêu chuẩn của thuốc đối	Không	Không	Không

5-HT3	kháng 5-HT3. Xem thông tin của thuốc đối kháng 5-HT3 đã chọn để biết thông tin về liều lượng thích hợp			
-------	---	--	--	--

Dexamethason nên được dùng 30 phút trước khi hóa trị vào ngày 1 và vào buổi sáng ngày 2 đến 4.
Liều dexamethason có tính đến các tương tác của hoạt chất.

Chế độ dùng thuốc cho hóa trị liệu gây nôn trung bình:

	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3
Aprepitant	125 mg uống	80 mg uống	80 mg uống
Dexamethason	12 mg uống	Không	Không
Chất đối kháng 5-HT3	Liều tiêu chuẩn của thuốc đối kháng 5-HT3. Xem thông tin của thuốc đối kháng 5-HT3 đã chọn để biết thông tin về liều lượng thích hợp	Không	Không

Dexamethason nên được dùng 30 phút trước khi hóa trị vào ngày 1. Liều dexamethason có tính đến các tương tác của hoạt chất.

Trẻ em:

Thanh thiếu niên (từ 12 đến 17 tuổi):

Thuốc được dùng trong 3 ngày như một phần của phác đồ bao gồm thuốc đối kháng 5-HT3. Liều khuyến cáo là 125 mg uống vào ngày 1 và 80 mg vào ngày 2 và 3. Thuốc được dùng bằng đường uống 1 giờ trước khi hóa trị vào ngày 1, 2 và 3. Nếu không dùng hóa trị vào ngày 2 và 3, nên sử dụng aprepitant vào buổi sáng. Xem thông tin của thuốc đối kháng 5-HT3 đã chọn để biết thông tin về liều lượng thích hợp.

Nếu corticosteroid, chẳng hạn như dexamethason, được dùng đồng thời với aprepitant, corticosteroid nên được dùng bằng 50% liều thông thường.

Chưa xác định được tính an toàn và hiệu quả của viên nang 80 mg và 125 mg ở trẻ em dưới 12 tuổi.

Chung

Dữ liệu về hiệu quả khi kết hợp với các corticosteroid khác và thuốc đối kháng 5-HT3 còn hạn chế. Để biết thêm thông tin về việc sử dụng đồng thời với corticosteroid, hãy xem thêm thông tin về thuốc đối kháng 5-HT3 dùng đồng thời.

Đối tượng đặc biệt

Người lớn tuổi (≥ 65 tuổi): Không cần điều chỉnh liều đối với người lớn tuổi.

Giới tính: Không cần điều chỉnh liều theo giới tính.

Suy thận: Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối đang lọc máu.

Suy gan: Không cần điều chỉnh liều đối với 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.

Aprepitant nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Cách dùng:

Dùng đường uống, nên nuốt toàn bộ viên.

Thuốc có thể được uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc một trong các tá dược của thuốc.

Dùng đồng thời với pimozid, terfenadin, astemizol hoặc cisaprid.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân suy gan trung bình đến nặng

Dữ liệu còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình và không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng.

Nên cẩn thận khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân này.

Tương tác với CYP3A4

Nên sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân dùng đường uống đồng thời với các chất có hoạt tính được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và có phạm vi điều trị hẹp, chẳng hạn như cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, các dẫn xuất alkaloid của nấm cựa gà, fentanyl và quinidin. Ngoài ra, nên hết sức thận trọng khi dùng đồng thời irinotecan, vì sự kết hợp này có thể dẫn đến tăng độc tính.

Dùng đồng thời với warfarin (chất nền của CYP2C9)

Ở những bệnh nhân đang điều trị mạn tính với warfarin, chỉ số (INR) nên được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị với aprepitant và trong 14 ngày sau mỗi lần điều trị 3 ngày.

Sử dụng đồng thời với các biện pháp tránh thai nội tiết tố

Hiệu quả của các biện pháp tránh thai nội tiết tố có thể bị giảm trong thời gian sử dụng aprepitant và trong 28 ngày sau đó. Trong quá trình điều trị với aprepitant và trong 2 tháng sau liều aprepitant cuối cùng nên sử dụng các phương pháp tránh thai bổ sung thay thế, không bổ sung nội tiết tố.

Tá dược

Thuốc có chứa sucrose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp fructose, kém hấp thu glucose-galactose hoặc thiếu sucrose-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 biện pháp tránh thai nội tiết tố có thể bị giảm trong thời gian dùng aprepitant và trong 28 ngày sau đó. Trong quá trình điều trị với aprepitant và trong 2 tháng sau liều aprepitant cuối cùng nên sử dụng các phương pháp tránh thai bổ sung thay thế, không bổ sung nội tiết tố.

Sử dụng cho phụ nữ có thai

Không có dữ liệu lâm sàng nào về các trường hợp mang thai phơi nhiễm với aprepitant. Khả năng của aprepitant đối với độc tính sinh sản vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn, vì các nghiên cứu trên động vật đã không thể đạt được nồng độ cao hơn nồng độ điều trị ở người với liều 125 mg / 80 mg. Các nghiên cứu này không cho thấy bất kỳ tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp nào đối với thai kỳ, sự phát triển của bào thai, quá trình sinh con hoặc sự phát triển sau khi sinh. Những ảnh

hưởng có thể có đối với sự tái tạo những thay đổi trong điều hòa neurokinin vẫn chưa được biết đến. Thuốc không nên được sử dụng trong khi mang thai, trừ khi thật cần thiết.

Sử dụng cho phụ nữ cho con bú

Aprepitant được bài tiết qua sữa của chuột đang cho con bú.

Người ta không biết liệu aprepitant có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Do đó, không khuyến cáo cho con bú khi điều trị bằng aprepitant.

Khả năng sinh sản

Những tác động tiềm ẩn của aprepitant đối với khả năng sinh sản vẫn chưa được làm sáng tỏ đầy đủ, vì nồng độ cao hơn nồng độ điều trị ở người không thể đạt được trong các nghiên cứu trên động vật. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản này không chỉ ra các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với hiệu suất giao phối, khả năng sinh sản hoặc sự phát triển của bào thai hoặc số lượng tinh trùng và khả năng di chuyển của tinh trùng.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Thuốc có thể ít ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Chóng mặt và mệt mỏi có thể xảy ra sau khi dùng aprepitant.

TƯƠNG TÁC CỦA THUỐC

Aprepitant (125 mg/80 mg) là chất nền, chất ức chế và cảm ứng CYP3A4 trung bình. Aprepitant cũng là chất cảm ứng CYP2C9. CYP3A4 bị ức chế trong quá trình điều trị bằng aprepitant. Sau khi điều trị, aprepitant gây ra cảm ứng nhẹ thoáng qua CYP2C9, CYP3A4 và glucuronid hóa. Aprepitant dường như không tương tác với chất vận chuyển P-glycoprotein, như được chỉ ra bởi sự thiếu tương tác của aprepitant với digoxin

Ảnh hưởng của aprepitant đến dược động học của các chất khác

Ức chế CYP3A4

Là một chất ức chế CYP3A4 trung bình, aprepitant (125 mg/80 mg) có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các chất có hoạt tính dùng đồng thời, được chuyển hóa bởi CYP3A4. Tổng mức phơi nhiễm của cơ chất (chất nền) CYP3A4 qua đường uống có thể tăng lên đến xấp xỉ 3 lần trong 3 ngày điều trị với aprepitant. Ảnh hưởng của aprepitant lên nồng độ trong huyết tương của chất nền CYP3A4 dường như thấp được cho là sẽ nhỏ hơn. Aprepitant không nên dùng đồng thời với pimozid, terfenadin, astemizol hoặc cisaprid. Sự ức chế CYP3A4 do aprepitant có thể dẫn đến tăng nồng độ trong huyết tương của các hoạt chất này, dẫn đến các phản ứng có thể nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng. Cần thận trọng khi dùng đồng thời aprepitant với các chất có hoạt tính được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 dùng đường uống và có phạm vi điều trị hẹp, chẳng hạn như cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotanthin, fentanyl và quinidin.

Corticosteroid

Dexamethason: Liều uống thông thường của dexamethason nên giảm khoảng 50% khi dùng đồng thời với aprepitant 125 mg/80 mg. Liều dexamethason trong các thử nghiệm lâm sàng về buồn nôn

và nồng độ hóa trị liệu đã được lựa chọn có tính đến các tương tác của hoạt chất. Aprepitant khi dùng theo chế độ liều 125 mg với đồng thời 20mg dexamethason đường uống vào ngày 1, và dự phòng khi dùng với liều 80 mg/ngày với đồng thời 8mg dexamethason đường uống vào ngày 2 đến ngày 5, AUC của dexamethason một chất nền của CYP3A4, tăng 2,2 lần vào ngày 1 và ngày 5.

Methylprednisolon: Liều thông thường của methylprednisolon đường tĩnh mạch nên giảm khoảng 25% và liều uống thông thường của methylprednisolon nên giảm khoảng 50% khi dùng đồng thời với aprepitant 125 mg/80 mg. Aprepitant, khi được sử dụng theo chế độ liều 125 mg vào ngày 1 và 80 mg/ngày vào ngày 2 và 3, làm AUC của methylprednisolon, một chất nền của CYP3A4, tăng gấp 1,3 lần vào ngày 1 và 2,5 lần vào ngày 3, khi dùng đồng thời methylprednisolon đường tĩnh mạch với liều 125 mg vào ngày 1 và đường uống với liều 40 mg vào ngày 2 và 3.

Trong khi điều trị liên tục với methylprednisolon, AUC của methylprednisolon có thể giảm sau đó trong vòng 2 tuần sau khi dùng liều aprepitant đầu tiên do tác dụng cảm ứng của aprepitant trên CYP3A4. Tác dụng này có thể rõ ràng hơn đối với methylprednisolon đường uống.

Thuốc hóa trị liệu

Trong các nghiên cứu dược động học, aprepitant, khi được dùng theo chế độ liều 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 vinorelbin tiêm tĩnh mạch vào ngày 1 hoặc ngày 8. Bởi vì tác dụng của aprepitant lên dược động học của các cơ chất CYP3A4 dùng đường uống lớn hơn tác dụng của aprepitant đối với dược động học của các chất này đường tiêm tĩnh mạch, tương tác với thuốc hóa trị liệu đường uống bị chuyển hóa chủ yếu hoặc một phần bởi CYP3A4 (ví dụ: etoposid, vinorelbin) không thể loại trừ. Cần thận trọng và có thể cần theo dõi thêm ở những bệnh nhân dùng thuốc được chuyển hóa chủ yếu hoặc một phần bởi CYP3A4. Các tác dụng độc thần kinh sau khi lưu hành, một phản ứng có hại có thể xảy ra với ifosfamid, đã được báo cáo sau khi dùng đồng thời aprepitant và ifosfamid.

Thuốc ức chế miễn dịch

Trong chế độ CINV 3 ngày, dự kiến sẽ có sự gia tăng vừa phải thoáng qua sau đó là giảm nhẹ khi phơi nhiễm với các chất ức chế miễn dịch được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ như cyclosporin, tacrolimus, everolimus và sirolimus). Do thời gian phác đồ 3 ngày ngắn và thay đổi bị giới hạn phụ thuộc vào thời gian của sự phơi nhiễm, không nên giảm liều thuốc ức chế miễn dịch trong 3 ngày dùng chung với aprepitant.

Midazolam

Tác dụng tiềm tàng của việc tăng nồng độ trong huyết tương của midazolam hoặc các benzodiazepin khác được chuyển hóa bởi CYP3A4 (alprazolam, triazolam) nên được xem xét khi dùng đồng thời 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 gấp 3,3 lần vào Ngày 5 khi dùng đồng thời một liều duy nhất 2 mg midazolam bằng

đường uống vào Ngày 1 và 5 với liều duy nhất 125 mg aprepitant vào Ngày 1 và 80 mg/ngày từ Ngày 2 đến Ngày 5.

Trong một nghiên cứu khác với midazolam tiêm tĩnh mạch, aprepitant được dùng với liều 125 mg vào Ngày 1 và 80 mg/ngày vào Ngày 2 và 3, và 2 mg midazolam được tiêm tĩnh mạch trước phác đồ 3 ngày với aprepitant và vào Ngày 4, 8 và 15. Aprepitant làm tăng AUC của midazolam lên 25% vào Ngày thứ 4 và giảm AUC của midazolam xuống 19% vào Ngày 8 và 4% vào Ngày 15. Những tác dụng này không được coi là đáng kể về mặt lâm sàng.

Trong nghiên cứu thứ ba với midazolam tiêm tĩnh mạch và uống, 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, dexamethason 12 mg vào Ngày 1 và 8 mg vào Ngày 2-4. Sự kết hợp này (aprepitant, ondansetron và dexamethason) làm giảm 16% AUC của midazolam đường uống vào ngày 6; 9% vào ngày 8; 7% vào ngày 15 và 17% vào ngày 22. Những tác dụng này không được coi là đáng kể về mặt lâm sàng.

Một nghiên cứu bổ sung đã được hoàn thành với việc tiêm tĩnh mạch midazolam và aprepitant. Tiêm tĩnh mạch 2 mg midazolam 1 giờ sau khi uống một liều duy nhất 125 mg aprepitant. AUC midazolam trong huyết tương tăng gấp 1,5 lần. Tác dụng này không được coi là đáng kể về mặt lâm sàng.

Chất cảm ứng

Là một chất cảm ứng nhẹ CYP2C9, CYP3A4 và glucuronid hóa, aprepitant có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của các chất nền được bài tiết qua các con đường này trong vòng hai tuần kể từ khi bắt đầu và điều trị. Tác dụng này có thể trở nên rõ ràng chỉ sau khi kết thúc liệu trình 3 ngày với aprepitant. Đối với các chất nền của CYP2C9 và CYP3A4, cảm ứng chỉ là thoáng qua với tác dụng tối đa đạt được từ 3–5 ngày sau khi kết thúc liệu trình 3 ngày với aprepitant. Tác dụng kéo dài trong vài ngày, sau đó giảm từ từ và không đáng kể về mặt lâm sàng trong hai tuần sau khi kết thúc liệu trình bằng aprepitant. Với việc uống 80 mg aprepitant trong 7 ngày, cảm ứng glucuronid hóa nhẹ cũng được quan sát thấy. Không có dữ liệu về ảnh hưởng trên CYP2C8 và CYP2C19. Cần thận trọng nếu sử dụng warfarin, acenocoumarol, tolbutamid, phenytoin hoặc các chất hoạt tính khác được chuyển hóa bởi CYP2C9 trong 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 bằng aprepitant và trong 2 tuần sau mỗi đợt điều trị 3 ngày với aprepitant đối với chứng buồn nôn và nôn do hóa trị liệu. Khi sử dụng một liều duy nhất 125 mg aprepitant vào Ngày 1 và 80 mg/ngày vào Ngày 2 và 3 cho những người khỏe mạnh đã ổn định điều trị bằng warfarin mạn tính, không có tác dụng của aprepitant đối với AUC huyết tương của R (+) hoặc S (-) warfarin được xác định vào Ngày thứ 3. Tuy nhiên, đã giảm 34% nồng độ đáy của S (-) warfarin (chất nền của CYP2C9) kèm theo giảm 14% INR trong 5 ngày sau khi hoàn thành điều trị aprepitant.

013
ÔN
CÔ
DƯ
VIP
MG

Tolbutamid

Aprepitant, khi dùng với liều 125 mg vào Ngày 1 và 80 mg/ngày vào Ngày 2 và 3, làm giảm AUC của tolbutamid (một chất nền của CYP2C9) 23% vào Ngày 4; 28% vào Ngày 8 và 15% vào Ngày 15, khi dùng một liều duy nhất của tolbutamid 500 mg bằng đường uống trước khi thực hiện liệu trình aprepitant 3 ngày và vào các Ngày 4, 8 và 15.

Thuốc tránh thai nội tiết

Hiệu quả của các biện pháp tránh thai nội tiết tố có thể bị giảm trong thời gian điều trị và trong 28 ngày sau khi sử dụng aprepitant. Các biện pháp tránh thai thay thế không bổ sung nội tiết tố nên được sử dụng trong khi điều trị bằng aprepitant và trong 2 tháng sau liệu aprepitant cuối cùng.

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

Chất đối kháng 5-HT₃

Trong các nghiên cứu tương tác lâm sàng, aprepitant không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng trên dược động học của ondansetron, granisetron và hydrotolacetron (chất chuyển hóa có hoạt tính của dolacetron).

Ảnh hưởng của các thuốc khác đến dược động học của aprepitant

Nên cẩn thận khi sử dụng đồng thời aprepitant với các hoạt chất ức chế hoạt động của CYP3A4 (ví dụ như ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon và các chất ức chế protease) vì sự kết hợp dẫn đến tăng nồng độ aprepitant trong huyết tương lên nhiều lần.

Nên tránh dùng đồng thời aprepitant với các hoạt chất gây cảm ứng mạnh hoạt động của CYP3A4 (ví dụ như rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital), vì sự kết hợp này dẫn đến giảm nồng độ aprepitant trong huyết tương dẫn đến giảm hiệu quả của aprepitant.

Không nên dùng đồng thời aprepitant với các chế phẩm thảo dược có chứa cây Ban Âu (St. John's Wort) (*Hypericum perforatum*).

Ketoconazol

Khi dùng một liều duy nhất 125 mg aprepitant vào Ngày thứ 5 trong chế độ dùng liều 10 ngày với 400 mg/ngày ketoconazol, một chất ức chế mạnh CYP3A4, AUC của aprepitant tăng lên khoảng 5 lần và thời gian bán thải cuối cùng trung bình tăng lên xấp xỉ 3 lần.

Rifampicin

Khi dùng một liều duy nhất 375 mg aprepitant vào Ngày thứ 9 trong chế độ dùng 14 ngày 600 mg/ngày rifampicin, một chất cảm ứng mạnh của CYP3A4, AUC của aprepitant đã giảm 91% và thời gian bán thải cuối cùng trung bình giảm 68%.

Trẻ em

Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

TƯƠNG KỶ

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 hồ sơ an toàn

Hồ sơ an toàn của aprepitant đã được đánh giá ở khoảng 6.500 người lớn trong hơn 50 nghiên cứu và ở 184 trẻ em và thanh thiếu niên trong 2 thử nghiệm lâm sàng chính dành cho trẻ em.

Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo với tỷ lệ mắc cao hơn ở người lớn điều trị với liệu trình aprepitant so với liệu pháp điều trị chuẩn ở bệnh nhân dùng hóa trị gây nôn mạnh (Highly Emetogenic Chemotherapy-HEC) là: nôn cụt (4,6% so với 2,9%), tăng alanin 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 giảm cảm giác thèm ăn (2,0% so với 0,5%). Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo với tỷ lệ mắc cao hơn ở bệnh nhân điều trị với liệu trình aprepitant so với liệu pháp điều trị chuẩn ở bệnh nhân dùng hóa trị gây nôn trung bình (MEC) là mệt mỏi (1,4% so với 0,9%).

Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo tỷ lệ mắc cao ở bệnh nhân nhi điều trị với liệu trình aprepitant so với chế độ dùng thuốc đối chứng trong khi điều trị hóa chất chống ung thư gây nôn là nôn (3,3% so với 0,0%) và ban đỏ (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 các nghiên cứu HEC và MEC với tỷ lệ mắc lớn hơn với aprepitant so với liệu pháp chuẩn ở bệnh nhân người lớn hoặc trẻ em hoặc sử dụng sau khi lưu hành. Các tần suất được đưa ra trong bảng dựa trên các nghiên cứu dành cho người lớn. Các tần suất quan sát được trong các nghiên cứu nhi khoa là tương tự hoặc thấp hơn, trừ khi được thể hiện trong bảng. Một số phản ứng có hại (ADRs) ít gặp ở người lớn không được quan sát thấy trong các nghiên cứu nhi khoa.

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 ($<1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính dựa trên dữ liệu có sẵn)

Hệ thống cơ quan	Tác dụng không mong muốn	Tần suất
Nhiễm khuẩn và ký sinh trùng	Nhiễm nấm candida, nhiễm tụ cầu	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thống tạo máu và 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	Giảm cảm giác thèm ăn	Thường gặp
	Khát nước	Hiếm gặp
Rối loạn tâm thần	Căng thẳng	Ít gặp
	Mất phương hướng, tâm trạng hưng phấn	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Đau đầu	Thường gặp
	Chóng mặt, buồn ngủ	Ít gặp
	Rối loạn tâm thần, hôn mê, thay đổi vị giác	Hiếm gặp
Rối loạn mắt	Viêm kết mạc	Hiếm gặp
Rối loạn tai và mê đạo	Ù tai	Hiếm gặp
Rối loạn tim	Đánh trống ngực	Ít gặp
	Nhịp tim chậm, rối loạn tim mạch	Hiếm gặp
Rối loạn mạch máu	Nóng bừng/ đỏ bừng	Ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	Nấc cụt	Thường gặp
	Đau hầu họng, ớn lạnh, ho, chảy nước mũi, kích ứng hầu họng	Hiếm gặp
Rối loạn tiêu hóa	Táo bón, khó tiêu	Thường gặp
	Ợ hơi, nôn mửa*, buồn nôn*, nôn, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, đau bụng, khô miệng, đầy hơi	Ít gặp
	Thủng loét tá tràng, viêm dạ dày, chướng bụng, phân cứng, viêm ruột giảm 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, nổi mẩn ngứa, hội chứng Stevens-Johnson / hoại tử biểu bì nhiễm độc	Hiếm gặp
	Ngứa, mào ngứa	Chưa biết
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Yếu cơ, co thắt cơ	Hiếm gặp
Rối loạn thận và đường tiết niệu	Khó tiểu	Ít gặp
	Pollakiuria: tiểu lắt nhắt ở trẻ em	Hiếm gặp
Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí dùng thuốc	Mệt mỏi	Thường gặp
	Suy nhược, khó chịu	Ít gặp
	Phù nề, khó chịu ở ngực, rối loạn dáng đi	Hiếm gặp
Xét nghiệm	Tăng ALT	Thường gặp
	Tăng AST, tăng phosphatase kiềm trong máu	Ít gặp

	Xét nghiệm hồng cầu dương tính trong nước tiểu, giảm natri máu, giảm trọng lượng cơ thể, giảm số lượng bạch cầu trung tính, có glucose trong nước tiểu, tăng bài tiết nước tiểu	Hiếm gặp
--	---	----------

*Buồn nôn và nôn là những thông số hiệu quả trong 5 ngày đầu điều trị sau hóa trị liệu và chỉ được báo cáo là phản ứng có hại sau đó.

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc

Hồ sơ các tác dụng không mong muốn ở người lớn trong quá trình duy trì nhiều chu kỳ của nghiên cứu HEC và MEC cho tới 6 chu kỳ hóa trị bổ sung nói chung là tương tự như những gì quan sát được trong Chu kỳ 1.

Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng bổ sung trên 1.169 bệnh nhân người lớn dùng aprepitant và HEC, hồ sơ về các tác dụng không mong muốn thường tương tự như được quan sát thấy trong các nghiên cứu HEC khác với aprepitant.

Các tác dụng không mong muốn khác đã được báo cáo ở bệnh nhân người lớn dùng thuốc dự phòng cho buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV) và với tỷ lệ mắc cao hơn ondansetron: đau bụng trên, nhu động ruột bất thường, táo bón*, rối loạn vận ngôn, khó thở, giảm cảm giác, mất ngủ, co đồng tử, buồn nôn, rối loạn cảm giác, khó chịu ở dạ dày, tiểu hồi tràng*, giảm thị lực, thờ khò khè*.

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

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong trường hợp quá liều, nên ngừng dùng aprepitant, điều trị hỗ trợ chung và theo dõi. Do tác dụng chống nôn của aprepitant, việc gây nôn do thuốc có thể không hiệu quả.

Aprepitant không thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống nôn và chống buồn nôn

Mã ATC: A04AD12

Aprepitant là chất đối kháng ái lực cao chọn lọc của thụ thể neurokinin 1 (NK1) hợp chất P ở người.

Phác đồ aprepitant 3 ngày ở người lớn

Trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi bao gồm tổng số 1.094 bệnh nhân người lớn được hóa trị bao gồm cisplatin ≥ 70 mg/m², aprepitant kết hợp với phác đồ ondansetron/dexamethason được so sánh với phác đồ tiêu chuẩn (ngày 1: placebo + ondansetron 32 mg đường tĩnh mạch và phối hợp với dexamethason 20 mg uống; và ngày 2 đến ngày 4: dexamethason 8 mg uống hai lần mỗi ngày). Mặc dù liều tĩnh mạch 32 mg ondansetron đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng nó không còn là liều khuyến cáo. Xem thông tin sản phẩm của thuốc đối kháng 5-HT₃ đã chọn để biết thông tin về liều lượng thích hợp.

Hiệu quả được dựa trên đánh giá của biện pháp kết hợp sau: đáp ứng hoàn toàn (được định nghĩa là không có các đợt nôn và không sử dụng liệu pháp cấp cứu) chủ yếu trong Chu kỳ 1. Kết quả được đánh giá cho từng nghiên cứu riêng biệt và kết hợp cả 2 nghiên cứu.

Tóm tắt các kết quả chính của nghiên cứu từ phân tích kết hợp được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1

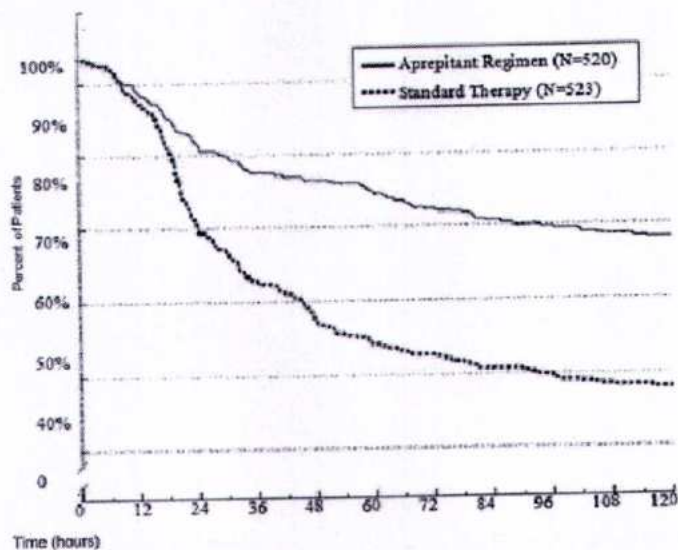
Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân trưởng thành được điều trị hóa trị gây nôn mạnh (HEC) đáp ứng theo nhóm và giai đoạn điều trị - Chu kỳ 1

	Phác đồ aprepitant (N = 521) †	Phác đồ tiêu chuẩn (N = 524) †	Sự khác biệt *	
	%	%	%	(95 % CI)
Các biện pháp kết hợp				
Đáp ứng hoàn toàn (không gây nôn và không sử dụng liệu pháp cấp cứu)				
Pha toàn 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)
Các biện pháp riêng lẻ				
Không gây nôn (không có cơn nôn bất kể sử dụng liệu pháp cấp cứu hay không)				
Pha toàn 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 gây buồn nôn đáng kể (VAS tối đa <25 mm trên thang điểm 0-100 mm)				
Pha toàn 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 cần điều chỉnh đối với giới tính và hóa trị dùng đồng thời, được đưa vào phân tích sơ cấp về tỷ lệ chênh lệch (odds) 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 tổng thể và giai đoạn muộn; một bệnh nhân trong phác đồ chuẩn chỉ có dữ liệu trong giai đoạn muộn và bị loại khỏi các phân tích tổng thể và giai đoạn cấp tính.

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



Hình 1: Phần trăm bệnh nhân người lớn được điều trị bằng Hóa trị gây nôn mạnh vẫn 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 mỗi nghiên cứu của 2 nghiên cứu riêng lẻ.

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng tương tự, 851 bệnh nhân người lớn tiếp tục dùng hóa trị khi mở rộng nhiều chu kỳ lên đến 5 chu kỳ bổ sung. Hiệu quả của phác đồ aprepitant dường như được duy trì trong tất cả các chu kỳ.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi trên tổng số 866 bệnh nhân người lớn (864 nữ, 2 nam) được hóa trị bao gồm cyclophosphamid 750-1.500 mg/m²; hoặc cyclophosphamid 500-1.500 mg/m² và doxorubicin (<60 mg/m²) hoặc epirubicin (<100 mg/m²), aprepitant kết hợp với phác đồ ondansetron/dexamethason được so sánh với phác đồ tiêu chuẩn (giả được cùng với ondansetron 8 mg uống (hai lần vào Ngày 1 và mỗi 12 giờ vào Ngày 2 và 3) kết hợp với dexamethason 20 mg uống vào Ngày 1).

Hiệu quả được dựa trên đánh giá của biện pháp kết hợp: đáp ứng hoàn toàn (được định nghĩa là không gây nôn và không sử dụng liệu pháp cấp cứu) chủ yếu trong Chu kỳ 1.

Bảng 2 tóm tắt các kết quả nghiên cứu chính.

Bảng 2

Phần trăm bệnh nhân trưởng thành được dùng hóa trị gây nôn trung bình (MEC) đáp ứng theo nhóm và giai đoạn điều trị - Chu kỳ 1

	Phác đồ aprepitant (N = 433) †	Liệu pháp tiêu chuẩn (N = 424) †	Sự khác biệt *	
	%	%	%	(95 % CI)
Các biện pháp kết hợp				

Đáp ứng hoàn toàn (không gây nôn và không sử dụng liệu pháp cấp cứu)				
Pha toàn 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)
Các biện pháp riêng lẻ				
Không gây nôn (không có cơn nôn bất kể sử dụng liệu pháp cấp cứu hay không)				
Pha toàn 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 buồn nôn đáng kể (VAS tối đa <25 mm trên thang điểm 0-100 mm)				
Pha toàn 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	65,3	3,9	(-2,6; 10,3)

* Khoảng tin cậy được tính toán không có sự điều chỉnh đối với nhóm tuổi (<55 tuổi, ≥ 55 tuổi) và nhóm điều tra viên, được đưa vào phân tích sơ cấp về tỷ lệ chênh lệch (odds) 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 tổng thể và giai đoạn muộn.

Trong cùng một nghiên cứu lâm sàng, 744 bệnh nhân trưởng thành tiếp tục dùng hóa trị khi mở rộng nhiều chu kỳ cho đến 3 chu kỳ hóa trị bổ sung. Hiệu quả của phác đồ aprepitant dường như được duy trì trong tất cả các chu kỳ.

Trong một nghiên cứu lâm sàng đa trung tâm thứ hai, ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song, phác đồ điều trị aprepitant được so sánh với phác đồ tiêu chuẩn ở 848 bệnh nhân trưởng thành (652 nữ, 196 nam) dùng liệu pháp hóa trị bao gồm bất kỳ liều tĩnh mạch nào của oxaliplatin, carboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotecan, daunorubicin, doxorubicin; cyclophosphamid (<1.500 mg/m²); hoặc cytarabin tiêm tĩnh mạch (> 1 g/m²). Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ aprepitant đã được hóa trị cho nhiều loại khối u, 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 liệu pháp ondansetron/dexamethason được so sánh với phác đồ tiêu chuẩn (giả được kết hợp với ondansetron 8 mg uống (hai lần vào Ngày 1 và vào Ngày 2 và 3 mỗi 12 giờ) kết hợp với dexamethason 20 mg đường uống vào Ngày 1).

Hiệu quả dựa trên việc đánh giá các tiêu chí chính và phụ sau: Không bị nôn trong pha toàn thể (0 đến 120 giờ sau hóa trị), đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp của phác đồ điều trị aprepitant đối với 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 cấp cứu) trong suốt thời gian toàn thể (0-120 giờ sau hóa trị). Ngoài ra,

không có cảm giác buồn nôn đáng kể nào trong pha toàn thể (0-120 giờ sau hóa trị) được đánh giá như một điểm cuối thăm dò, và trong các giai đoạn cấp tính và giai đoạn muộn như một phân tích hậu định.

Bảng 3 tóm tắt các kết quả nghiên cứu chính.

Bảng 3

Phần trăm bệnh nhân trưởng thành dùng Hóa trị gây nôn trung bình (MEC) đáp ứng theo nhóm điều trị và giai đoạn cho Nghiên cứu 2 - Chu kỳ 1

	Phác đồ aprepitant (N = 425) †	Liệu pháp tiêu chuẩn (N = 406) †	Sự khác biệt *	
	%	%	%	(95 % CI)
Các biện pháp hỗn hợp				
Đáp ứng hoàn toàn (không gây nôn và không sử dụng liệu pháp cấp cứu)				
Pha toàn 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)
Các biện pháp riêng lẻ				
Không gây nôn (không có cơn nôn bất kể sử dụng liệu pháp cấp cứu hay không)				
Pha toàn 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)
15-120 giờ	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Không buồn nôn đáng kể (VAS tối đa <25 mm trên thang điểm 0-100 mm)				
Pha toàn 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)
15-120 giờ	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

* Khoảng tin cậy được tính toán mà không có sự điều chỉnh cho giới tính và khu vực, được đưa vào phân tích sơ cấp bằng cách sử dụng các mô hình logistic.

Lợi ích của liệu pháp phối hợp aprepitant trong toàn bộ đối tượng nghiên cứu chủ yếu được thúc đẩy bởi các kết quả quan sát được ở những bệnh nhân kiểm soát kém với phác đồ tiêu chuẩn như ở phụ nữ, mặc dù kết quả tốt hơn về mặt số lượng bất kể tuổi tác, loại khối u hoặc giới tính. Đáp ứng hoàn toàn với phác đồ aprepitant và phác đồ tiêu chuẩn, tương ứng đạt 209/324 (65%) và 161/320 (50%) ở phụ nữ và 83/101 (82%) và 68/87 (78%) ở nam giới.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng so sánh có tác dụng bao gồm 302

trẻ em và thanh thiếu niên (từ 6 tháng đến 17 tuổi) sử dụng hóa trị liệu gây nôn trung bình và mạnh, phác đồ aprepitant được so sánh với phác đồ kiểm soát để phòng 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 thuốc aprepitant nhân 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. Liệu pháp uống aprepitant cho thanh thiếu niên từ 12 đến 17 tuổi (n = 47) bao gồm viên nang 125 mg uống vào Ngày 1 và 80 mg vào Ngày 2 và 3, kết hợp với ondansetron vào Ngày 1. Liệu pháp uống aprepitant cho trẻ 6 tháng tuổi đến dưới 12 tuổi (n = 105) bao gồm bột pha hỗn dịch uống 3,0 mg/kg (lên đến 125 mg) uống vào Ngày 1 và 2,0 mg/kg (lên đến 80 mg) uống vào Ngày 2 và 3, kết hợp với ondansetron vào Ngày 1. Phác đồ kiểm soát ở thanh thiếu niên từ 12 đến 17 tuổi (n = 48) và trẻ em từ 6 tháng đến dưới 12 tuổi (n = 102) bao gồm giả dược cho aprepitant vào Ngày 1, 2 và 3 trong kết hợp với ondansetron vào Ngày 1. Aprepitant/giả dược và ondansetron được dùng tương ứng 1 giờ và 30 phút trước khi bắt đầu hóa trị. Dexamethason tiêm tĩnh mạch được cho phép như một phần của phác đồ chống nôn cho bệnh nhi ở cả hai nhóm tuổi, theo quyết định của bác sĩ. Cần giảm liều (50%) dexamethason đối với bệnh nhi đang dùng aprepitant. Không cần giảm liều đối với bệnh nhi đang điều trị theo phác đồ kiểm soát. Trong số các bệnh nhi, 29% trong phác đồ aprepitant và 28% trong phác đồ kiểm soát đã sử dụng dexamethason như một phần của phác đồ 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. Điểm cuối chính là đáp ứng hoàn toàn trong giai đoạn chậm (25 đến 120 giờ sau khi bắt đầu hóa trị) trong Chu kỳ 1.

Bảng 4 tóm tắt các kết quả nghiên cứu chính.

Bảng 4

% số bệnh nhi đáp ứng hoàn toàn và không bị nôn theo nhóm điều trị và giai đoạn - Chu kỳ 1
(đối tượng phân tích theo phân bổ ngẫu nhiên ban đầu)

	Phác đồ aprepitant n/m (%)	Phác đồ kiểm soát n/m (%)
Điểm cuối chính		
Đáp ứng hoàn toàn* – Giai đoạn muộn	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
Điểm cuối được xác định khác		
Đáp ứng hoàn toàn* – Giai đoạn cấp tính	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Đáp ứng hoàn toàn* – Pha toàn thể	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Không nôn [§] – Pha toàn thể	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Đáp ứng hoàn toàn = Không nôn hoặc nôn khan và không sử dụng thuốc cấp cứu. [†] p < 0,01 khi so sánh với phác đồ kiểm soát [‡] p < 0,05 khi so sánh với phác đồ kiểm soát		

§ Không nôn = Không nôn hoặc nôn khan

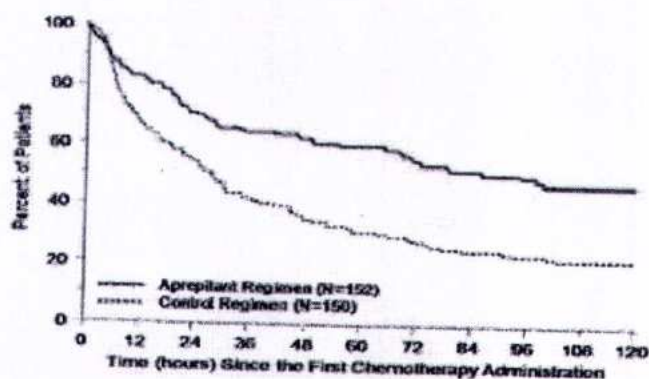
n/m = Số lượng bệnh nhân có đáp ứng mong muốn / số lượng bệnh nhân trong thời điểm đó.

Giai đoạn cấp tính: 0 đến 24 giờ sau khi bắt đầu hóa trị.

Giai đoạn muộn: 25 đến 120 giờ sau khi bắt đầu hóa trị

Pha toàn thể: 0 đến 120 giờ sau khi bắt đầu hóa trị.

Thời gian ước tính xuất hiện nôn lần đầu tiên sau khi bắt đầu điều trị bằng hóa trị liệu với phác đồ aprepitant lâu hơn (thời gian trung bình ước tính xuất hiện nôn lần đầu tiên là 94,5 giờ) so với nhóm phác đồ kiểm soát (thời gian trung bình ước tính xuất hiện nôn lần đầu tiên là 26,0 giờ) như được mô tả trong đường cong Kaplan-Meier trong Hình 2.



Hình 2

Thời gian xuất hiện nôn lần đầu tiên kể từ khi bắt đầu điều trị bằng hóa trị liệu - ở bệnh nhân nhi trong pha toàn thể-Chu kỳ 1 (đối tượng phân tích theo phân bố ngẫu nhiên ban đầu)

Một phân tích về hiệu quả ở các đối tượng dưới nhóm trong Chu kỳ 1 đã chứng minh rằng, bất kể tuổi tác, giới tính, việc sử dụng dexamethason để điều trị dự phòng chống nôn, và khả năng gây nôn của hóa trị liệu, phác đồ aprepitant cung cấp khả năng kiểm soát tốt hơn so với phác đồ kiểm soát đối với các tiêu chí đáp ứng hoàn toàn.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Aprepitant thể hiện được 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 đường uống trung bình 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 đỉnh vào khoảng 4 giờ (t_{max}). Uống viên nang với bữa ăn sáng tiêu chuẩn khoảng 800 Kcal làm tăng AUC của aprepitant lên đến 40%. Sự gia tăng này không được coi là có liên quan về mặt lâm sàng.

Được động học của aprepitant là không tuyến tính trong phạm vi liều dùng trên lâm sàng. Ở những người trưởng thành trẻ khỏe mạnh, sự gia tăng $AUC_{0-\infty}$ lớn hơn 26% so với liều tỷ lệ giữa 80 mg và 125 mg liều duy nhất được sử dụng ở trạng thái ăn no.

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

Phân bố:

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

Chuyển hóa:

Aprepitant được chuyển hóa rộng rãi. Ở người trưởng thành trẻ khỏe mạnh, aprepitant chiếm khoảng 19% nồng độ phóng xạ huyết tương trong 72 giờ sau khi dùng một liều tiêm tĩnh mạch duy nhất 100 mg [^{14}C]-fosaprepitant, một tiền chất của aprepitant, cho thấy sự hiện diện đáng kể các chất chuyển hóa trong huyết tương. Mười hai chất chuyển hóa của aprepitant đã được xác định trong huyết tương người. Sự trao đổi chất của aprepitant phần lớn được thực hiện qua trung gian oxy hóa ở vòng morpholin và các chuỗi bên của nó, và các chất chuyển hóa thu được chỉ có tác dụng yếu. Các nghiên cứu *in vitro* sử dụng microsom gan người chỉ ra rằng aprepitant được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và một phần nhỏ có khả năng bởi CYP1A2 và CYP2C19.

Thải trừ:

Aprepitant không được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu và bài tiết qua mật thông qua phân. Sau khi tiêm một liều duy nhất 100 mg chất phóng xạ [^{14}C]-fosaprepitant, một tiền chất của aprepitant, cho những người khỏe mạnh, 57% hoạt độ phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu và 45% trong phân.

Độ thanh thải trong huyết tương của aprepitant phụ thuộc vào liều lượng, giảm khi tăng liều và dao động từ khoảng 60 đến 72 mL/phút trong khoảng liều điều trị. Thời gian bán thải dao động từ khoảng 9 đến 13 giờ.

Đối tượng đặc biệt:

Người lớn tuổi: Sau khi uống một liều duy nhất 125 mg aprepitant vào ngày 1 và 80 mg x 1 lần/ngày từ ngày 2 đến ngày 5, AUC từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 của aprepitant cao hơn 21% vào ngày 1 và cao hơn 36% vào ngày 5 ở người lớn tuổi (≥ 65 tuổi) so với người trẻ tuổi. C_{max} cao hơn 10% vào ngày 1 và 24% vào ngày 5 ở người lớn tuổi so với những người trẻ tuổi. Những khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Không cần điều chỉnh liều aprepitant ở bệnh nhân lớn tuổi.

Giới tính: Sau khi uống một liều duy nhất 125 mg aprepitant, C_{max} của aprepitant ở phụ nữ cao hơn 16% so với nam giới. Thời gian bán thải của aprepitant ở phụ nữ ngắn hơn 25% so với nam giới và t_{max} đạt được cùng một lúc. Những khác biệt này không được coi là có ý nghĩa lâm sàng.

Không cần điều chỉnh liều aprepitant dựa trên giới tính.

Suy gan: Suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) không ảnh hưởng đến dược động học của aprepitant ở mức độ phù hợp về mặt lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Từ các dữ liệu hiện có, không có kết luận nào về ảnh hưởng của suy gan trung bình (Child-Pugh loại B) đối với dược động học của aprepitant. Không có dữ liệu lâm sàng hoặc dược động học ở bệnh nhân suy gan nặng (Child Pugh loại C).

Suy thận: Dùng một liều duy nhất 240 mg aprepitant cho bệnh nhân suy thận nặng ($\text{CrCl} < 30$ ml/phút) và bệnh nhân mắc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) cần lọc máu.

Ở bệnh nhân suy thận nặng, tổng $\text{AUC}_{0-\infty}$ ((không liên kết và liên kết với protein) giảm 21% và C_{max} giảm 32% so với những người khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân có ESRD đang được lọc máu, $\text{AUC}_{0-\infty}$ của aprepitant toàn phần giảm 42% và C_{max} giảm 32%. Do giảm vừa phải trong liên kết với protein ở những bệnh nhân bị bệnh thận, đường cong AUC của aprepitant không liên kết với hoạt động về mặt dược lý không bị ảnh hưởng đáng kể ở những bệnh nhân suy thận so với những người khỏe mạnh. Thăm phân máu được thực hiện 4 hoặc 48 giờ sau khi liều dùng không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của aprepitant; ít hơn 0,2% liều dùng được tìm thấy trong dịch lọc.

Không cần điều chỉnh liều aprepitant ở bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân ESRD đang thẩm tách.

Trẻ em:

Như một phần của phác đồ 3 ngày, liều lượng viên nang aprepitant (125/80/80 mg) ở bệnh nhân vị thành niên (từ 12 đến 17 tuổi) đạt được $\text{AUC}_{0-24 \text{ giờ}}$ trên $17 \mu\text{g} \cdot \text{giờ/mL}$ vào Ngày 1 với nồng độ (C_{min}) vào cuối Ngày 2 và 3 trên $0,4 \mu\text{g/mL}$ ở đa số bệnh nhân. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) là khoảng $1,3 \mu\text{g/mL}$ vào Ngày 1, xảy ra sau khoảng 4 giờ. Như một phần của phác đồ 3 ngày, liều lượng bột pha hỗn dịch uống (3/2/2-mg/kg) ở bệnh nhân từ 6 tháng đến dưới 12 tuổi đạt được $\text{AUC}_{0-24 \text{ giờ}}$ trên $17 \mu\text{g} \cdot \text{giờ/mL}$ vào ngày 1, với nồng độ (C_{min}) vào cuối Ngày 2 và 3 trên $0,1 \mu\text{g/mL}$ ở đa số bệnh nhân. Nồng độ đỉnh trung bình trong huyết tương (C_{max}) là khoảng $1,2 \mu\text{g/mL}$ vào Ngày 1, xảy ra trong khoảng từ 5 đến 7 giờ.

Một phân tích dược động học của aprepitant ở bệnh nhi (từ 6 tháng đến 17 tuổi) cho thấy rằng giới tính và chủng tộc không ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến dược động học của aprepitant.

Mối quan hệ giữa nồng độ và tác dụng

Các nghiên cứu chụp cắt lớp phát xạ Positron (PET) bằng cách sử dụng đầu dò thụ thể NK1 đặc hiệu cao ở nam giới trẻ khỏe mạnh đã chỉ ra rằng aprepitant xâm nhập vào não và liên kết với các thụ thể NK1 theo cách thức phụ thuộc vào liều lượng và nồng độ huyết tương. Nồng độ aprepitant trong huyết tương đạt được với liệu trình dùng thuốc 3 ngày của aprepitant ở người lớn được kỳ vọng sẽ đảm bảo sự hấp thu của hơn 95% các thụ thể NK1 trong não.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 vỉ x 1 viên nang cứng.

Hộp 5 vỉ x 1 viên nang cứng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C

HẠN DÙNG

48 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Nhà sản xuất

SẢN XUẤT BỞI:

Pharmathen International SA

Địa chỉ : Industrial Park Sapes Rodopi Prefecture, Block No 5, Rodopi, 69300, Hy Lạp.

