



Bảng 2. Liều khuyến cáo trong phòng ngừa nôn và buồn nôn liên quan đến hóa trị gây nôn trung bình ở người lớn

	Ngày 1
Fosaprepitant	150 mg truyền tĩnh mạch
Dexamethasone	12 mg uống
Thuốc đối kháng 5-HT ₃	Liều tiêu chuẩn của thuốc đối kháng 5-HT ₃ . Xem thông tin sản phẩm của thuốc đối kháng 5-HT ₃ đã chọn để biết thông tin về liều dùng thích hợp

Dexamethasone nên được dùng 30 phút trước khi điều trị hóa trị vào Ngày 1. Liều dexamethasone được tính cho hoạt chất.

Trẻ em

Bệnh nhi từ 6 tháng tuổi và trọng lượng cơ thể không ít hơn 6 kg

Liều khuyến cáo của fosaprepitant được dùng kèm với đối kháng 5-HT₃, có kèm hoặc không kèm corticosteroid, nhằm phòng ngừa buồn nôn và nôn liên quan đến hóa trị gây nôn mạnh (HEC: Highly Emetogenic Chemotherapy) hoặc hóa trị gây nôn trung bình (MEC: Moderately Emetogenic Chemotherapy) trong 1 ngày hoặc nhiều ngày được trình bày trong Bảng 3. Phác đồ hóa trị 1 ngày bao gồm các phác đồ HEC hoặc MEC trong 1 ngày duy nhất. Phác đồ hóa trị nhiều ngày bao gồm phác đồ HEC hoặc MEC được dùng trong 2 ngày hoặc nhiều hơn.

Một phác đồ thay thế có thể được dùng với các phác đồ hóa trị trong 1 ngày được trình bày trong Bảng 4.

Liều dùng đối với phác đồ hóa trị một ngày hoặc nhiều ngày.

Đối với bệnh nhi đang dùng phác đồ hóa trị HEC hoặc MEC trong 1 ngày hoặc nhiều ngày, sử dụng fosaprepitant truyền tĩnh mạch qua ống thông tĩnh mạch trung tâm vào các Ngày 1, 2 và 3. Viên nang aprepitant hoặc hỗn dịch uống aprepitant có thể được dùng vào các Ngày 2 và 3 thay cho fosaprepitant, như trình bày trong Bảng 3. Tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của viên nang aprepitant hoặc hỗn dịch uống aprepitant về hướng dẫn liều dùng thích hợp.

Bảng 3. Liều khuyến cáo trong phòng ngừa buồn nôn và nôn liên quan đến liệu pháp HEC hoặc MEC 1 ngày hoặc nhiều ngày ở trẻ em

	Đối tượng	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3
Fosaprepitant*	Trẻ em từ 12 tuổi	115 mg truyền tĩnh mạch	80 mg truyền tĩnh mạch HOẶC 80 mg uống (viên nang aprepitant)	80 mg truyền tĩnh mạch HOẶC 80 mg uống (viên nang aprepitant)
	Trẻ em từ 6 tháng tuổi đến nhỏ hơn 12 tuổi và trọng lượng cơ thể không ít hơn 6 kg	3 mg/kg truyền tĩnh mạch Liều tối đa 115 mg	2 mg/kg truyền tĩnh mạch HOẶC 2 mg/kg uống (hỗn dịch uống aprepitant) Liều tối đa 80 mg	2 mg/kg truyền tĩnh mạch HOẶC 2 mg/kg uống (hỗn dịch uống aprepitant) Liều tối đa 80 mg
Dexamethasone**	Tất cả bệnh nhi	Nếu corticosteroid, như dexamethasone, được dùng kết hợp, sử dụng liều 50% của liều corticosteroid khuyến cáo vào các ngày 1 đến 4		
Thuốc đối kháng 5-HT ₃	Tất cả bệnh nhi	Xem thông tin kê toa của thuốc đối kháng 5-HT ₃ để biết thông tin về liều dùng khuyến cáo		



*Đối với trẻ em từ 12 tuổi, sử dụng fosaprepitant truyền tĩnh mạch trong 30 phút, hoàn tất truyền khoảng 30 phút trước khi hóa trị. Đối với trẻ em nhỏ hơn 12 tuổi, truyền tĩnh mạch fosaprepitant trong 60 phút, hoàn tất truyền khoảng 30 phút trước khi hóa trị.

****Dexamethasone** nên được sử dụng 30 phút trước khi hóa trị vào Ngày 1.

Liều thay thế đối với phác đồ hóa trị 1 ngày

Đối với trẻ em đang dùng phác đồ hóa trị HEC hoặc MEC một ngày, fosaprepitant có thể được dùng truyền tĩnh mạch qua ống thông tĩnh mạch trung tâm vào Ngày 1.

Bảng 4. Liều thay thế để phòng ngừa buồn nôn và nôn liên quan đến phác đồ HEC hoặc MEC một ngày ở trẻ em

	Đối tượng	Ngày 1
Fosaprepitant*	Trẻ em từ 12 tuổi	150 mg truyền tĩnh mạch
	Trẻ em từ 2 đến 12 tuổi	4 mg/kg truyền tĩnh mạch Liều tối đa 150 mg
	Trẻ em từ 6 tháng đến 2 tuổi và trọng lượng cơ thể không ít hơn 6 kg	5 mg/kg truyền tĩnh mạch Liều tối đa 150 mg
Dexamethasone**	Tất cả bệnh nhi	Nếu một corticosteroid, như dexamethasone, được dùng kết hợp, sử dụng liều 50% của liều corticosteroid khuyến cáo vào các ngày 1 và 2
Thuốc đối kháng 5-HT ₃	Tất cả bệnh nhi	Xem thông tin kê toa của thuốc đối kháng 5-HT ₃ đã chọn để biết thông tin về liều dùng khuyến cáo

*Đối với trẻ em từ 12 tuổi, sử dụng fosaprepitant truyền tĩnh mạch trong 30 phút, hoàn tất truyền khoảng 30 phút trước khi hóa trị. Đối với trẻ em nhỏ hơn 12 tuổi, truyền tĩnh mạch fosaprepitant trong 60 phút, hoàn tất truyền khoảng 30 phút trước khi hóa trị.

****Dexamethasone** nên được sử dụng 30 phút trước khi hóa trị vào Ngày 1.

Tính an toàn và hiệu quả của fosaprepitant ở trẻ em dưới 6 tháng tuổi chưa được thiết lập. Chưa có sẵn dữ liệu.

Tổng quát

Dữ liệu về hiệu quả kết hợp với các thuốc corticosteroid khác và thuốc đối kháng 5-HT₃ còn hạn chế. Xem mục *Tương tác thuốc* để biết thêm thông tin về sử dụng phối hợp với corticosteroid.

Tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc đối kháng 5-HT₃.

Dân số đặc biệt

Người cao tuổi (≥65 tuổi)

Không cần điều chỉnh liều cho người cao 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 bị suy thận giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Có dữ liệu hạn chế ở bệnh nhân suy gan trung bình và không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng. Fosaprepitant nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Cách dùng

Fosaprepitant 150 mg được dùng truyền tĩnh mạch và không nên dùng đường tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Truyền tĩnh mạch ở người lớn xảy ra tốt nhất thông qua truyền tĩnh mạch liên tục trong khoảng 20-30 phút. Truyền tĩnh mạch ở trẻ em từ 6 tháng tuổi được khuyến cáo thông qua ống thông tĩnh mạch trung tâm và nên được truyền trong 30 phút ở bệnh nhân từ 12 tuổi trở lên hoặc trong 60

phút ở bệnh nhân dưới 12 tuổi. Không dùng fosaprepitant dưới dạng tiêm bolus hoặc dung dịch không pha loãng.

Đối với hướng dẫn hoàn nguyên và pha loãng thuốc trước khi dùng, xem mục *Thận trọng đặc biệt khi xử lý và thải bỏ*.

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI XỬ LÝ VÀ THẢI BỎ

Fosaprepitant phải được hoàn nguyên và sau đó pha loãng trước khi dùng.

Chuẩn bị Fosaprepitant 150 mg cho truyền tĩnh mạch:

1. Tiêm 5 ml dung dịch natri clorid pha tiêm 9 mg/ml (0,9%) vào lọ. Đảm bảo rằng dung dịch natri clorid pha tiêm 9 mg/ml (0,9%) được thêm vào lọ dọc theo thành lọ để tránh tạo bọt. Lắc nhẹ lọ. Tránh lắc và phun dung dịch natri clorid pha tiêm 9 mg/ml (0,9%) vào lọ.
2. Chuẩn bị một túi truyền chứa **145 ml** dung dịch natri clorid pha tiêm 9 mg/ml (0,9%) (ví dụ: bằng cách loại bỏ 105 ml dung dịch natri clorid pha tiêm 9 mg/ml (0,9%) từ túi truyền chứa 250 ml dung dịch natri clorid pha tiêm 9 mg/ml (0,9%)).
3. Rút toàn bộ thể tích trong lọ và chuyển vào một túi truyền dịch chứa 145 ml dung dịch natri clorid pha tiêm 9 mg/ml (0,9%) để có tổng thể tích 150 ml và nồng độ cuối cùng là 1 mg/ml. Nhẹ nhàng đảo ngược túi 2-3 lần.
4. Xác định thể tích được sử dụng từ túi tiêm truyền được chuẩn bị này, dựa theo liều khuyến cáo (Xem mục Cách dùng, Liều dùng).

Người lớn

Dùng toàn bộ thể tích của túi truyền đã chuẩn bị (150 ml).

Trẻ em

Trẻ em từ 12 tuổi, thể tích dùng được tính như sau:

- Thể tích dùng (ml) = liều khuyến cáo (mg)

Trẻ em từ 6 tháng tuổi đến 12 tuổi, thể tích dùng được tính như sau:

- Thể tích dùng (ml) = liều khuyến cáo (mg/kg) x trọng lượng cơ thể (kg).
- **Ghi chú: Không dùng quá liều khuyến cáo (xem mục Cách dùng, liều dùng)**

5. Nếu cần thiết, đối với thể tích nhỏ hơn 150 ml, có thể chuyển thể tích tính được vào túi hoặc bơm tiêm có kích thước phù hợp trước khi tiêm truyền.

Cảm quan của dung dịch hoàn nguyên giống cảm quan của dung dịch pha loãng.

Nên kiểm tra bằng mắt các tiểu phân lạ và biến đổi màu sắc của dung dịch hoàn nguyên và dung dịch pha loãng trước khi dùng.

Loại bỏ bất kỳ lượng dung dịch còn lại và vật liệu không dùng. Bất kỳ lượng thuốc còn lại hoặc vật liệu bỏ đi phải được xử lý theo quy định địa phương.

Không được hoàn nguyên hoặc trộn thuốc với các dung dịch có tính tương thích hóa học và vật lý chưa được thiết lập.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc polysorbate 80 hoặc bất kỳ tá dược nào khác.

Phối hợp cùng với pimozone, terfenadine, astemizole hoặc cisapride.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân suy gan từ trung bình đến nặng

Dữ liệu trên bệnh nhân suy gan trung bình còn hạn chế và không có dữ liệu ở bệnh nhân suy gan nặng. Fosaprepitant nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này.

Tương tác CYP3A4

Fosaprepitant nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời các hoạt chất được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và có phạm vi điều trị hẹp, như cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, dẫn xuất ergot alkaloid, fentanyl và quinidin. Ngoài ra, sử dụng đồng thời với irinotecan nên được tiếp cận thận trọng vì sự kết hợp có thể dẫn đến tăng độc tính.

Phối hợp với warfarin (một cơ chất CYP2C9)

Ở những bệnh nhân đang điều trị warfarin mạn tính, chỉ số bình thường hóa quốc tế (INR) cần được theo dõi chặt chẽ trong 14 ngày sau khi sử dụng thuốc fosaprepitant.

Phối hợp với các biện pháp tránh thai nội tiết

Hiệu quả của các biện pháp tránh thai nội tiết có thể bị giảm trong thời gian dùng thuốc và 28 ngày sau khi dùng thuốc fosaprepitant. Các biện pháp tránh thai dự phòng thay thế không hormone nên

được sử dụng trong quá trình điều trị bằng thuốc fosaprepitant và trong 2 tháng sau khi sử dụng thuốc fosaprepitant.

Phản ứng quá mẫn

Các phản ứng quá mẫn ngay lập tức bao gồm đỏ bừng, ban đỏ, khó thở và sốc phản vệ đã xảy ra trong hoặc ngay sau khi truyền fosaprepitant. Những phản ứng quá mẫn này thường đáp ứng với việc ngừng truyền và sử dụng liệu pháp thích hợp. Không khuyến cáo bắt đầu truyền lại ở những bệnh nhân gặp phải phản ứng quá mẫn.

Sử dụng thuốc và phản ứng tại chỗ tiêm truyền

Phản ứng tại chỗ tiêm truyền (ISRs: Infusion site reactions) đã được báo cáo khi dùng fosaprepitant. Phần lớn các ISR nghiêm trọng bao gồm viêm huyết khối tĩnh mạch và viêm mạch, đã được báo cáo kèm với liệu pháp hóa trị gây rộp da (ví dụ phối hợp với anthracycline), đặc biệt kèm với thoát mạch. Hoại tử cũng được ghi nhận ở một số bệnh nhân đang đồng thời trải qua hóa trị liệu gây rộp da. Huyết khối nhẹ tại chỗ tiêm đã được quan sát ở liều cao hơn và không kèm với hóa trị liệu gây rộp da. Không dùng fosaprepitant dưới dạng tiêm bolus, mà phải luôn luôn được pha loãng và truyền tĩnh mạch chậm. Không dùng fosaprepitant tiêm bắp hoặc tiêm dưới da. Nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng kích thích tại chỗ xảy ra, nên ngưng tiêm hoặc truyền và bắt đầu lại tại một tĩnh mạch khác.

Natri

Thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong một liều, có thể xem như “không chứa natri”.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Ngừa thai ở nam và nữ

Hiệu quả của các biện pháp ngừa thai nội tiết có thể bị giảm trong suốt thời gian điều trị và 28 ngày sau khi dùng thuốc fosaprepitant. Các biện pháp tránh thai dự phòng không hormone thay thế nên được sử dụng trong quá trình điều trị bằng thuốc fosaprepitant và trong 2 tháng sau liều thuốc fosaprepitant cuối cùng.

Phụ nữ có thai

Hiện không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng fosaprepitant và aprepitant trên phụ nữ có thai. Khả năng gây độc cho sinh sản của fosaprepitant và aprepitant chưa được mô tả đầy đủ, vì nồng độ cao hơn nồng độ trị liệu 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 hay gián tiếp liên quan đến mang thai, phát triển phôi/bào thai, phát triển trong quá trình sinh đẻ hay sau sinh. Những tác động tiềm tàng đối với sự sinh sản của những thay đổi trong điều tiết neurokinin vẫn chưa được biết rõ. Không sử dụng fosaprepitant trong khi mang thai trừ khi thật sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Aprepitant được bài tiết qua sữa của những con chuột đang cho con bú sau khi tiêm tĩnh mạch fosaprepitant cũng như sau khi uống aprepitant. Người ta không biết liệu aprepitant được bài tiết trong sữa mẹ hay không. Do đó, việc cho con bú không được khuyến cáo trong quá trình điều trị bằng thuốc fosaprepitant.

Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng của fosaprepitant và aprepitant đối với khả năng sinh sản chưa được mô tả đầy đủ vì nồng độ thuốc cao hơn nồng độ trị liệu ở người không thể đạt được trong các nghiên cứu trên động vật. Những nghiên cứu về khả năng sinh sản này không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hay gián tiếp liên quan đến hoạt động giao phối, khả năng sinh sản, sự phát triển của phôi thai/ bào thai, hoặc số lượng và chuyển động của tinh trùng.

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

Fosaprepitant có thể có ảnh hưởng nhẹ đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Chóng mặt và mệt mỏi có thể xảy ra sau khi dùng thuốc fosaprepitant.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Khi dùng đường tĩnh mạch fosaprepitant nhanh chóng được chuyển đổi thành aprepitant.

Fosaprepitant 150 mg, được dùng dưới dạng một liều duy nhất, là chất ức chế yếu CYP3A4. Fosaprepitant dường như không tương tác với chất vận chuyển P-glycoprotein, như đã được chứng minh bằng sự thiếu tương tác của aprepitant uống với digoxin. Người ta dự đoán rằng fosaprepitant sẽ gây ra ít hoặc không có cảm ứng CYP2C9, CYP3A4 và glucuronide hóa so với cảm ứng được gây ra do dùng thuốc aprepitant uống. Hiện còn thiếu dữ liệu về các hiệu ứng trên CYP2C8 và CYP2C19.

Tương tác với các thuốc khác sau khi dùng fosaprepitant truyền tĩnh mạch có khả năng xảy ra với các hoạt chất tương tác với thuốc aprepitant uống. Khả năng tương tác với các chế độ điều trị fosaprepitant nhiều ngày được dự đoán là không lớn hơn so với các chế độ điều trị aprepitant uống. Do đó, các khuyến cáo về việc sử dụng fosaprepitant với các thuốc khác ở bệnh nhi dựa trên dữ liệu của người lớn từ các nghiên cứu về fosaprepitant và aprepitant. Khi sử dụng kết hợp fosaprepitant và aprepitant, cần tham khảo thông tin sản phẩm của aprepitant dạng viên nang hoặc hỗn dịch uống, mục *Tương tác thuốc*.

Thông tin sau đây được lấy từ các nghiên cứu được thực hiện với aprepitant uống và các nghiên cứu được thực hiện với fosaprepitant liều duy nhất truyền tĩnh mạch phối hợp với dexamethasone, midazolam hoặc diltiazem.

Tác dụng của fosaprepitant đối với dược động học của các hoạt chất khác

Thuốc ức chế CYP3A4

Là một chất ức chế yếu CYP3A4, fosaprepitant 150 mg đơn liều có thể gây ra sự gia tăng tạm thời nồng độ huyết tương của các hoạt chất đồng phối hợp được chuyển hóa qua CYP3A4. Tổng nồng độ của cơ chất CYP3A4 có thể tăng gấp 2 lần vào Ngày 1 và 2 sau khi dùng chung với một liều đơn fosaprepitant 150 mg. Không được sử dụng fosaprepitant đồng thời với pimozide, terfenadine, astemizole hoặc cisapride. Sự ức chế của CYP3A4 bởi fosaprepitant có thể dẫn đến nồng độ 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 trong quá trình sử dụng đồng thời fosaprepitant và các hoạt chất được chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4 và có phạm vi điều trị hẹp, như cyclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl và quinidine.

Corticosteroid

Dexamethasone: Nên giảm liều dexamethasone đường uống khoảng 50% khi dùng chung với thuốc fosaprepitant. Fosaprepitant 150 mg dùng một liều truyền tĩnh mạch duy nhất vào Ngày 1 đã tăng $AUC_{0-24\text{ giờ}}$ của dexamethasone, một cơ chất CYP3A4, khoảng 100% vào Ngày 1, 86% vào Ngày 2 và 18% vào Ngày 3 khi dexamethasone được dùng chung liều uống 8 mg vào các Ngày 1, 2 và 3.

Thuốc hóa trị

Các nghiên cứu tương tác với fosaprepitant 150 mg và các thuốc hóa trị chưa được thực hiện; tuy nhiên, dựa trên các nghiên cứu với aprepitant dùng đường uống và docetaxel và vinorelbine, fosaprepitant 150 mg dự kiến sẽ không có tương tác có liên quan lâm sàng với docetaxel và vinorelbine tiêm tĩnh mạch. Không thể loại trừ tương tác với các thuốc hóa trị uống được chuyển hóa chủ yếu hoặc một phần bởi CYP3A4 (ví dụ etoposide, vinorelbine). Cần thận trọng và theo dõi thêm có thể phù hợp ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc được chuyển hóa chủ yếu hoặc một phần bởi CYP3A4. Các trường hợp về độc tính thần kinh sau khi đưa thuốc ra thị trường, một phản ứng phụ tiềm tàng của ifosfamide, đã được báo cáo sau khi sử dụng phối hợp aprepitant và ifosfamide.

Thuốc ức chế miễn dịch

Sau một liều fosaprepitant 150 mg duy nhất, dự đoán là sẽ gia tăng tạm thời vừa phải trong hai ngày có thể theo sau là giảm nhẹ nồng độ thuốc ức chế miễn dịch được chuyển hóa bởi CYP3A4 (ví dụ cyclosporine, tacrolimus, everolimus và sirolimus). Xét thấy nồng độ thuốc tăng trong thời gian ngắn, việc giảm liều thuốc ức chế miễn dịch dựa trên theo dõi liều điều trị không được khuyến cáo vào ngày dùng thuốc và sau khi dùng thuốc fosaprepitant.

Midazolam

Fosaprepitant 150 mg dùng một liều truyền tĩnh mạch duy nhất vào Ngày 1 làm tăng $AUC_{0-\infty}$ của midazolam lên 77% vào Ngày 1 và không có tác dụng vào Ngày 4 khi midazolam được dùng đồng thời một liều uống duy nhất 2 mg vào Ngày 1 và 4. Fosaprepitant 150 mg là chất ức chế CYP3A4 yếu khi dùng một liều duy nhất vào Ngày 1 mà không có bằng chứng ức chế hoặc cảm ứng CYP3A4 được quan sát vào Ngày 4.

Tác dụng tiềm tàng của việc tăng nồng độ midazolam trong huyết tương hoặc các loại thuốc benzodiazepine khác được chuyển hóa qua CYP3A4 (alprazolam, triazolam) nên được xem xét khi dùng chung các thuốc này với fosaprepitant.

Diltiazem

Nghiên cứu tương tác với fosaprepitant 150 mg và diltiazem chưa được thực hiện; tuy nhiên, nghiên cứu sau đây với 100 mg fosaprepitant nên được xem xét khi sử dụng fosaprepitant 150 mg với diltiazem. Ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp nhẹ đến trung bình, truyền 100 mg thuốc fosaprepitant

hơn 15 phút với diltiazem 120 mg 3 lần mỗi ngày, dẫn đến tăng AUC của diltiazem gấp 1,4 lần và giảm huyết áp nhẹ nhưng có ý nghĩa lâm sàng, nhưng không gây ra thay đổi có ý nghĩa lâm sàng trong nhịp tim, hoặc khoảng PR.

Cảm ứng

Liều duy nhất 150 mg fosaprepitant không gây cảm ứng CYP3A4 vào Ngày 1 và 4 trong nghiên cứu tương tác midazolam. Fosaprepitant được dự đoán rằng sẽ gây ra ít hoặc không gây ra cảm ứng CYP2C9, CYP3A4 và glucuronid hóa so với điều trị bằng phác đồ aprepitant uống trong 3 ngày, trong đó cảm ứng thoáng qua với hiệu quả tối đa 6-8 ngày sau liều aprepitant đầu tiên đã được quan sát. Phác đồ điều trị aprepitant uống trong 3 ngày giúp giảm khoảng 30 - 35% AUC của cơ chất CYP2C9 và giảm tới 64% nồng độ đỉnh ethinyl estradiol. Dữ liệu còn thiếu về các hiệu ứng trên CYP2C8 và CYP2C19. Cần thận trọng khi warfarin, acenocoumarol, tolbutamide, phenytoin hoặc các hoạt chất khác được biết là được chuyển hóa bởi CYP2C9 được sử dụng với fosaprepitant.

Warfarin

Ở những bệnh nhân điều trị bệnh mạn tính bằng warfarin, thời gian prothrombin (INR) cần được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị và trong 14 ngày sau khi sử dụng fosaprepitant để phòng ngừa buồn nôn và nôn do hóa trị (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Phương pháp ngừa thai nội tiết

Hiệu quả của các biện pháp ngừa thai nội tiết có thể bị giảm trong thời gian 28 ngày sau khi dùng thuốc fosaprepitant. Các biện pháp tránh thai dự phòng không hormone thay thế nên được sử dụng trong quá trình điều trị bằng thuốc fosaprepitant và trong 2 tháng sau khi sử dụng thuốc fosaprepitant.

Thuốc đối kháng 5-HT₃

Nghiên cứu tương tác giữa fosaprepitant 150 mg và thuốc đối kháng 5-HT₃ chưa được thực hiện; tuy nhiên, trong các nghiên cứu tương tác lâm sàng, phác đồ điều trị aprepitant đường uống không có tác dụng quan trọng về mặt lâm sàng đối với dược động học của ondansetron, granisetron hoặc hydrodolasetron (chất chuyển hóa hoạt động của dolasetron). Do đó, không có bằng chứng về sự tương tác giữa việc sử dụng thuốc fosaprepitant 150 mg và thuốc đối kháng 5-HT₃.

Tác dụng của các thuốc khác đối với dược động học của aprepitant do sử dụng thuốc fosaprepitant 150 mg

Sử dụng đồng thời fosaprepitant với các hoạt chất ức chế hoạt động CYP3A4 (ví dụ, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, và chất ức chế protease) nên được thăm dò thận trọng, vì sự kết hợp này dự kiến sẽ dẫn đến nồng độ aprepitant trong huyết tương tăng gấp nhiều lần. Ketoconazole làm tăng thời gian bán thải của aprepitant đường uống khoảng 3 lần.

Tránh sử dụng đồng thời fosaprepitant với các hoạt chất gây cảm ứng CYP3A4 mạnh (ví dụ rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital) vì sự kết hợp này có thể làm giảm nồng độ aprepitant trong huyết tương có thể dẫn đến giảm hiệu quả. Không nên dùng đồng thời fosaprepitant với các chế phẩm thảo dược có chứa St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). Rifampicin làm giảm thời gian bán thải trung bình của aprepitant đường uống khoảng 68%.

Diltiazem

Các nghiên cứu tương tác giữa fosaprepitant 150 mg và diltiazem chưa được thực hiện; tuy nhiên, nghiên cứu sau đây với 100 mg fosaprepitant nên được xem xét khi sử dụng fosaprepitant 150 mg với diltiazem. Truyền 100 mg fosaprepitant trong hơn 15 phút với diltiazem 120 mg, 3 lần mỗi ngày, dẫn đến tăng AUC aprepitant gấp 1,5 lần. Tác dụng này không được coi là có ý nghĩa trên lâm sàng.

Trẻ em

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

Tương kỵ

Fosaprepitant không tương thích với bất kỳ dung dịch nào chứa các cation hóa trị hai (ví dụ: Ca²⁺, Mg²⁺), bao gồm các dung dịch lactat Ringer và dung dịch Hartman. Thuốc này không được trộn lẫn với các thuốc khác trừ những sản phẩm được đề cập trong mục *Thận trọng đặc biệt khi xử lý và thải bỏ*.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tóm tắt hồ sơ an toàn

Trong các nghiên cứu lâm sàng, các công thức thuốc fosaprepitant khác nhau đã được sử dụng cho tổng số 2.687 người lớn bao gồm 371 người khỏe mạnh, 2.084 bệnh nhân, và 299 trẻ em và thanh



thiếu niên dùng hóa trị gây buồn nôn và nôn (CINV). Vì thuốc fosaprepitant được chuyển đổi thành aprepitant, những phản ứng có hại liên quan đến aprepitant dự kiến sẽ xảy ra với thuốc fosaprepitant. Hồ sơ an toàn của thuốc aprepitant được đánh giá ở khoảng 6.500 người lớn và 184 trẻ em, thanh thiếu niên.

Thuốc aprepitant dùng đường uống

Các phản ứng có hại thường gặp nhất được báo cáo với tần suất cao hơn ở người lớn được điều trị bằng aprepitant so với điều trị chuẩn ở bệnh nhân dùng phác đồ HEC là: nấc (4,6% so với 2,9%), tăng alanine aminotransferase (ALT) (2,8% so với 1,1%), chứng 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%). Phản ứng có hại thường gặp nhất được báo cáo với tần suất cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị aprepitant so với điều trị chuẩn ở bệnh nhân dùng phác đồ MEC là mệt mỏi (1,4% so với 0,9%). Phản ứng bất lợi thường gặp nhất được báo cáo với tần suất cao hơn ở trẻ em điều trị aprepitant đường uống so với phác đồ đối chứng đang dùng hóa trị ung thư gây nôn bao gồm nấc (3,3% so với 0,0%) và đồ bưng (1,1% so với 0,0%).

Bảng liệt kê các phản ứng có hại- aprepitant

Các phản ứng bất lợi sau đây đã được quan sát trong một phân tích gộp của các nghiên cứu HEC và MEC với tần suất aprepitant đường uống nhiều hơn so với điều trị tiêu chuẩn ở người lớn hoặc bệnh nhi hoặc sử dụng sau khi thuốc 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 ở trẻ em tương tự hoặc thấp hơn, trừ khi được trình bày trong bảng. Vài phản ứng bất lợi ít gặp ở người lớn không được quan sát trong các nghiên cứu ở trẻ em.

Các 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 rõ (không thể tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 5: Các phản ứng bất lợi - Aprepitant

Phân loại theo hệ cơ quan	Phản ứng có hại	Tần suất
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	nhiễm nấm candida, nhiễm cầu khuẩn staphylococcus	hiếm gặp
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	sốt giảm bạch cầu, thiếu máu	ít gặp
Rối loạn hệ thống miễn dịch	phản ứng quá mẫn bao gồm phản ứng phản vệ	chưa rõ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	giảm sự thèm ăn	thường gặp
	khát nhiều	hiếm gặp
Rối loạn tâm thần	lo lắng	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 nhận thức, thờ ơ, loạn vị giác	hiếm gặp
Rối loạn mắt	viêm kết mạc	hiếm gặp
Rối loạn tai và tai trong	ù tai	hiếm gặp
Rối loạn tim	tim đập nhanh	ít gặp
	nhịp tim chậm, rối loạn tim mạch	hiếm gặp
Rối loạn mạch máu	xung nhiệt đột ngột/đỏ bừng	ít gặp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	nấc	thường gặp
	đau vòm họng, hắt hơi, ho, chảy sau mũi, kích ứng 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
	thùng loét tá tràng, viêm miệng, trướng bụng, phân cứng, viêm đại tràng 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 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, nổi mề đay	chưa rõ
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	yếu cơ, co cứng cơ	hiếm gặp
Rối loạn thận và tiết niệu	khó tiểu	ít gặp
	tiểu gắt	hiếm gặp
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ khi dùng thuốc	mệt mỏi	thường gặp
	suy nhược, khó chịu	ít gặp
	phù, khó chịu ở ngực, rối loạn đáng đi	hiếm gặp
Khảo sát	ALT tăng	thường gặp
	AST tăng, phosphatase kiềm trong máu tăng	ít gặp
	hồng cầu niệu dương tính, natri máu giảm, cân nặng giảm, số lượng bạch cầu trung tính giảm, nước tiểu có glucose, lượng nước tiểu tăng	hiếm gặp

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

Mô tả các phản ứng có hại chọn lọc

Mô tả phản ứng có hại trong phần mở rộng đa chu kỳ của các nghiên cứu HEC và MEC ở người lớn cho tới đa 6 chu kỳ hóa trị bổ sung nói chung tương tự như các nghiên cứu trong Chu kỳ 1. Trong một nghiên cứu lâm sàng bổ sung có kiểm soát ở 1.169 bệnh nhân người lớn đang điều trị thuốc aprepitant và HEC, mô tả các phản ứng có hại nói chung tương tự như đã thấy trong các nghiên cứu HEC khác với thuốc aprepitant.

Các nghiên cứu không dùng hóa trị gây buồn nôn, nôn (Non-CINV)

Phản ứng bất lợi bổ sung được quan sát ở người lớn điều trị aprepitant đối với buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV) và tần suất cao hơn với ondansetron: đau bụng trên, âm thanh bất thường trong bụng, táo bón, rối loạn ngôn ngữ, khó thở, suy nhược, mất ngủ, đồng tử co lại, buồn nôn, rối loạn cảm giác, khó chịu ở bụng, tắc ruột, giảm thị lực, thở khô khè.

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

Fosaprepitant

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở những bệnh nhân người lớn đang điều trị HEC, tính an toàn đã được đánh giá cho 1.143 bệnh nhân sử dụng phác đồ điều trị 1 ngày thuốc fosaprepitant 150 mg so với 1.169 bệnh nhân sử dụng phác đồ điều trị 3 ngày thuốc aprepitant. Ngoài ra, trong một thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược ở bệnh nhân người lớn dùng MEC, tính an toàn được đánh giá cho 504 bệnh nhân dùng một liều thuốc fosaprepitant 150 mg duy nhất so với 497 bệnh nhân dùng phác đồ đối chứng.

Tính an toàn của phác đồ truyền tĩnh mạch một ngày được củng cố bởi một phân tích gộp của 3 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng ở 139 bệnh nhi (từ 6 tháng tuổi đến 17 tuổi) dùng HEC hoặc MEC và một liều đơn fosaprepitant ở liều khuyến cáo cho 1 ngày hoặc cao hơn.

Tính an toàn của phác đồ truyền tĩnh mạch 3 ngày được củng cố bởi nghiên cứu lâm sàng đơn nhánh ở 100 bệnh nhi (tuổi từ 6 tháng đến 17 tuổi) dùng HEC hoặc MEC và phác đồ fosaprepitant 3 ngày

với liều khuyến cáo. Hồ sơ an toàn của phác đồ fosaprepitant truyền tĩnh mạch 3 ngày ở trẻ em tương tự như phác đồ fosaprepitant 1 ngày.

Hồ sơ an toàn của fosaprepitant ở người lớn và trẻ em tương tự như dữ liệu quan sát được với aprepitant.

Bảng liệt kê các phản ứng có hại – fosaprepitant

Sau đây là các phản ứng có hại được báo cáo ở những bệnh nhân người lớn dùng fosaprepitant trong các nghiên cứu lâm sàng hoặc sau khi ra thị trường chưa được báo cáo với aprepitant như mô tả ở trên. Phân loại tần suất trong bảng dựa trên các nghiên cứu ở người lớn; tần suất quan sát được ở trẻ em tương tự hoặc thấp hơn. Một vài phản ứng bất lợi thường gặp ở người lớn không được báo cáo ở trẻ em. Phản ứng tại chỗ tiêm truyền (ISRs) đã được báo cáo khi dùng fosaprepitant.

Các tần suất được định nghĩa như sau: 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 rõ (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bảng 6. Các phản ứng có hại - fosaprepitant

Hệ cơ quan	Phản ứng có hại	Tần suất
Rối loạn mạch máu	đỏ bừng, viêm tĩnh mạch huyết khối (chủ yếu là huyết khối tại chỗ tiêm truyền)	ít gặp
Rối loạn da và mô dưới da	ban đỏ	ít gặp
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ khi dùng thuốc	ban đỏ tại chỗ tiêm truyền, đau tại chỗ tiêm truyền, ngứa tại chỗ tiêm truyền	ít gặp
	bị chai cứng chỗ tiêm truyền	hiếm gặp
	phản ứng quá mẫn ngay lập tức bao gồm đỏ bừng, ban đỏ, khó thở, phản ứng phản vệ / sốc phản vệ	chưa rõ
Khảo sát	huyết áp tăng	ít gặp

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ

Báo cáo phản ứng có hại nghi ngờ của thuốc sau khi cấp phép lưu hành rất quan trọng. Việc báo cáo giúp tiếp tục theo dõi cân bằng nguy cơ/ lợi ích của thuốc. Cán bộ y tế được yêu cầu báo cáo phản ứng có hại đến Trung tâm Quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Trong trường hợp quá liều, ngừng sử dụng thuốc fosaprepitant, cần theo dõi và điều trị hỗ trợ. Do tác động chống nôn của thuốc aprepitant, nôn gây ra bởi một thuốc có thể không hiệu quả.

Aprepitant không thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: Thuốc chống nôn và thuốc chống buồn nôn, mã ATC: A04AD12.

Fosaprepitant là tiền chất của aprepitant và khi tiêm tĩnh mạch được chuyển đổi nhanh chóng thành aprepitant. Sự góp phần của fosaprepitant vào tác dụng chống nôn tổng thể chưa được mô tả đầy đủ, nhưng không thể loại trừ sự góp phần thoáng qua trong giai đoạn ban đầu. Aprepitant là một chất đối kháng có ái lực cao có chọn lọc ở các thụ thể neurokinin 1 (NK₁) P của người. Tác dụng dược lý của fosaprepitant được cho là do aprepitant.

Phác đồ dùng Fosaprepitant 1 ngày ở người lớn

Hóa trị gây nôn cao (HEC)

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, song song, mù đôi, có đối chứng, IVMEND 150 mg (N=1.147) đã được so sánh với phác đồ prepitant 3 ngày (N=1.175) ở những bệnh nhân trưởng thành đang dùng phác đồ HEC có bao gồm cisplatin (≥ 70 mg/m²). Phác đồ fosaprepitant bao gồm fosaprepitant 150 mg vào Ngày 1 kết hợp với ondansetron 32 mg tiêm tĩnh mạch vào Ngày 1 và dexamethasone 12 mg vào Ngày 1, 8 mg vào Ngày 2 và 8 mg hai lần mỗi ngày vào Ngày 3 và 4. Phác đồ aprepitant bao gồm aprepitant 125 mg vào Ngày 1 và 80 mg/ngày vào Ngày 2 và 3 kết hợp với ondansetron 32 mg tiêm tĩnh mạch vào Ngày 1 và dexamethasone 12 mg vào Ngày 1 và 8 mg mỗi ngày từ Ngày 2 đến

RA7
HỒN
IÊN
NH P
MI

Ngày 4. Giả dược fosaprepitant, giả dược aprepitant và giả dược dexamethasone (vào buổi tối Ngày 3 và 4) được sử dụng để duy trì tình trạng mù (xem phần Cách dùng, liều dùng). Mặc dù liều tiêm tĩnh mạch 32mg ondansetron đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng đây không còn là liều khuyến cáo nữa. Xem thông tin sản phẩm cho thuốc đối kháng 5-HT₃ đã chọn để biết thông tin về liều dùng phù hợp.

Hiệu quả dựa trên đánh giá các biện pháp tổng hợp sau: đáp ứng hoàn toàn ở cả giai đoạn toàn thể và giai đoạn chậm và không nôn ở giai đoạn toàn thể. IIVEMEND 150 mg đã được chứng minh là không kém hơn so với phác đồ aprepitant 3 ngày. Tóm tắt các chỉ tiêu đánh giá chính và phụ được thể hiện trong Bảng 7.

Bảng 7: Tỷ lệ bệnh nhân trưởng thành được điều trị bằng Hóa trị gây nôn cao đáp ứng theo nhóm điều trị và giai đoạn — Chu kỳ 1			
CHỈ TIÊU ĐÁNH GIÁ	Phác đồ Fosaprepitant (N=1.106)** %	Phác đồ Aprepitant (N=1.134)** %	Khác biệt† (95%CI)
Đáp ứng hoàn toàn‡			
Toàn bộ§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1; 3,3)
Giai đoạn trễ§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5; 3,7)
Không ói			
Toàn bộ§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3; 2,0)

*Chỉ tiêu đánh giá đầu tiên được in đậm
**N: Số lượng bệnh nhân trưởng thành được đưa vào phân tích chính về đáp ứng hoàn toàn.
†Sự khác biệt và khoảng tin cậy (CI) được tính toán bằng phương pháp do Miettinen và Nurminen đề xuất và điều chỉnh theo giới tính
‡Đáp ứng hoàn toàn = không nôn và không cần sử dụng liệu pháp cấp cứu
§Toàn bộ = 0 đến 120 giờ sau khi bắt đầu hóa trị bằng cisplatin
§§Giai đoạn trễ = 25 đến 120 giờ sau khi bắt đầu hóa trị bằng cisplatin
Hóa trị gây nôn trung bình (MEC)

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, song song, mù đôi, có đối chứng giả dược, IIVEMEND 150 mg (N = 502) kết hợp với ondansetron và dexamethasone đã được so sánh với ondansetron và dexamethasone đơn độc (phác đồ đối chứng) (N = 498) ở những bệnh nhân trưởng thành đang được điều trị phác đồ hóa trị gây nôn vừa phải. Phác đồ fosaprepitant bao gồm fosaprepitant 150 mg vào Ngày 1 kết hợp với ondansetron uống 8 mg trong 2 liều và dexamethasone uống 12 mg. Vào Ngày 2 và Ngày 3, những bệnh nhân trong nhóm fosaprepitant được dùng giả dược cho ondansetron cứ sau 12 giờ. Phác đồ đối chứng bao gồm fosaprepitant giả dược 150 mg tiêm tĩnh mạch vào Ngày 1 kết hợp với ondansetron uống 8 mg trong 2 liều và dexamethasone uống 20 mg. Vào Ngày 2 và Ngày 3, bệnh nhân trong nhóm đối chứng được uống 8 mg ondansetron sau mỗi 12 giờ. Giả dược fosaprepitant và giả dược dexamethasone (vào Ngày 1) được sử dụng để duy trì tình trạng mù. Hiệu quả của fosaprepitant được đánh giá dựa trên các chỉ tiêu đánh giá chính và phụ được liệt kê trong Bảng 8 và cho thấy vượt trội hơn phác đồ đối chứng về đáp ứng hoàn toàn ở pha trễ và pha toàn bộ.

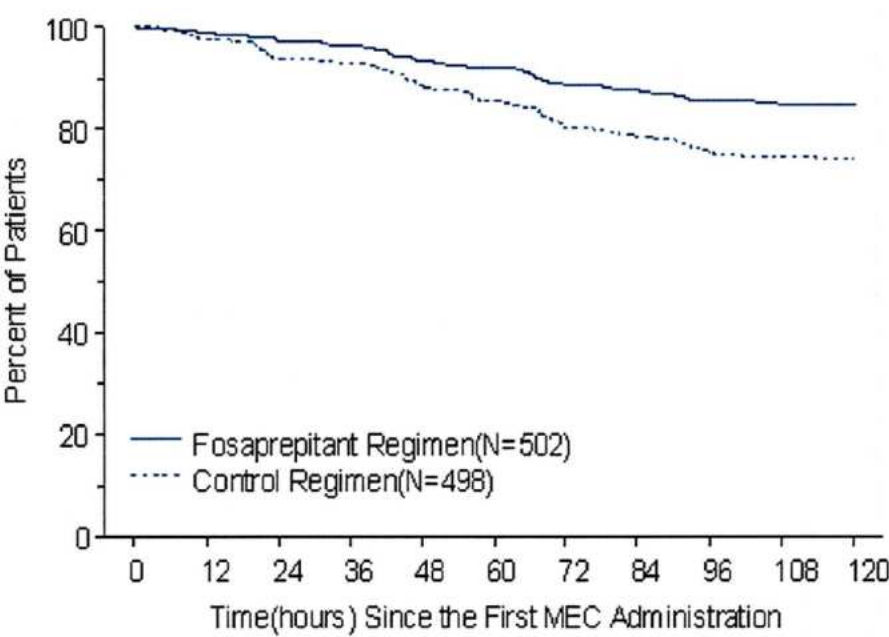




Bảng 8: Tỷ lệ bệnh nhân trưởng thành được điều trị bằng hóa chất gây nôn vừa phải đáp ứng theo nhóm điều trị và giai đoạn			
CHỈ TIÊU ĐÁNH GIÁ*	Phác đồ Fosaprepitant (N=502)** %	Phác đồ đối chứng (N=498)** %	P-Value
Đáp ứng hoàn toàn†			
Giai đoạn trễ‡	78,9	68,5	<0,001
Đáp ứng hoàn toàn†			
Toàn bộ§	77,1	66,9	<0,001
Giai đoạn cấp§§	93,2	91	0,184

*Chỉ tiêu đánh giá đầu tiên được in đậm
**N: Số lượng bệnh nhân trưởng thành được đưa vào nhóm điều trị.
†Đáp ứng hoàn toàn = không nôn và không cần sử dụng liệu pháp cấp cứu
‡Giai đoạn trễ = 25 đến 120 giờ sau khi bắt đầu hóa trị
§Toàn bộ = 0 đến 120 giờ sau khi bắt đầu hóa trị
§§Cấp = 0 đến 24 giờ sau khi bắt đầu hóa trị
Thời gian ước tính cho lần nôn đầu tiên được mô tả bằng biểu đồ Kaplan-Meier trong Hình 1.

Hình 1:
Tỷ lệ bệnh nhân trưởng thành được điều trị bằng hóa trị gây nôn trung bình không bị nôn theo thời gian



Percent of Patients = Phần trăm bệnh nhân
Fosaprepitant Regimen = Liệu pháp fosaprepitant
Control Regimen = Liệu pháp đối chứng
Time (hours) Since the first MEC Administration = Thời gian (giờ) Kể từ khi dùng MEC lần đầu tiên
Bệnh nhi
Trong 3 nghiên cứu lâm sàng nhãn mờ, có đối chứng, bệnh nhân nhi từ 6 tháng đến 17 tuổi được điều trị bằng hóa trị gây nôn trung bình hoặc cao và một liều fosaprepitant ở mức liều khuyến cáo trong phác đồ 1 ngày (139 bệnh nhân) hoặc phác đồ 3 ngày (199 bệnh nhân), kết hợp với ondansetron có hoặc không có dexamethasone.

Bệnh nhân nhi đang dùng phác đồ Fosaprepitant 1 ngày

Hiệu quả của chế độ dùng fosaprepitant 1 ngày ở bệnh nhi được suy ra từ hiệu quả đã chứng minh ở người lớn dùng chế độ dùng fosaprepitant 1 ngày như mô tả trong mục Chế độ dùng fosaprepitant 1 ngày ở người lớn.

Hiệu quả của chế độ dùng fosaprepitant 1 ngày ở bệnh nhi được dự đoán là tương tự như chế độ dùng fosaprepitant 1 ngày ở người lớn.

Bệnh nhân nhi đang dùng phác đồ Fosaprepitant trong 3 ngày

Hiệu quả của chế độ fosaprepitant 3 ngày ở bệnh nhi dựa trên hiệu quả đã được chứng minh ở bệnh nhi dùng chế độ aprepitant uống 3 ngày.

Hiệu quả của phác đồ fosaprepitant 3 ngày ở bệnh nhi dự kiến sẽ tương tự như phác đồ aprepitant uống trong 3 ngày. Xem tóm tắt đặc điểm sản phẩm cho viên nang Emend và bột Emend để pha hỗn dịch uống để biết thông tin lâm sàng đầy đủ về các nghiên cứu được thực hiện với aprepitant uống.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Fosaprepitant, một tiền chất của aprepitant, khi tiêm vào tĩnh mạch nhanh chóng được chuyển đổi thành aprepitant. Nồng độ fosaprepitant trong huyết tương dưới mức định lượng trong vòng 30 phút sau khi hoàn thành tiêm truyền.

Aprepitant sau khi tiêm thuốc fosaprepitant

Sau khi sử dụng một liều đơn thuốc fosaprepitant 150 mg truyền tĩnh mạch dưới dạng truyền 20 phút cho người lớn tình nguyện khỏe mạnh, diện tích dưới đường cong $AUC_{0-\infty}$ của aprepitant trung bình là 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{giờ}/\text{ml}$ và nồng độ aprepitant tối đa trung bình là 4,01 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Phân bố

Aprepitant liên kết mạnh với protein, với tỷ lệ trung bình là 97%. Thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định (V_{dss}) của aprepitant được ước tính từ một liều đơn thuốc fosaprepitant truyền tĩnh mạch 150 mg là khoảng 82 lít ở người.

Chuyển hóa

Fosaprepitant nhanh chóng được chuyển đổi thành aprepitant trong các nghiên cứu *in vitro* với các chế phẩm từ gan người. Hơn nữa, fosaprepitant đã trải qua quá trình chuyển đổi nhanh chóng và gần như hoàn toàn thành aprepitant trong các chế phẩm S9 từ các mô khác của con người bao gồm thận, phổi và hồi tràng. Do đó, hình như việc chuyển đổi fosaprepitant thành aprepitant có thể xảy ra trong nhiều mô. Ở người, fosaprepitant truyền tĩnh mạch đã nhanh chóng được chuyển đổi thành aprepitant trong vòng 30 phút sau khi kết thúc truyền thuốc.

Aprepitant trải qua quá trình chuyển hóa rộng rãi. Ở những người trẻ tuổi khỏe mạnh, aprepitant chiếm khoảng 19% hoạt tính phóng xạ trong huyết tương trong hơn 72 giờ sau khi truyền tĩnh mạch một liều 100 mg fosaprepitant [^{14}C], một tiền chất 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. Sự chuyển hóa của aprepitant xảy ra phần lớn thông qua quá trình oxy hóa ở vòng morpholin và các chuỗi bên của nó và các chất chuyển hóa tạo thành có hoạt tính yếu. Các nghiên cứu *in vitro* sử dụng vi lập thể gan ở người cho thấy aprepitant được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP3A4 và có khả năng góp phần nhỏ bởi CYP1A2 và CYP2C19.

Tất cả các chất chuyển hóa được tìm thấy trong nước tiểu, phân và huyết tương sau một liều truyền tĩnh mạch 100 mg [^{14}C] fosaprepitant cũng được quan sát thấy sau khi uống một liều aprepitant [^{14}C]. Sau khi chuyển đổi 245,3 mg fosaprepitant dimeglumine (tương đương 150 mg fosaprepitant) thành aprepitant, 23,9 mg phosphoric acid và 95,3 mg meglumine được giải phóng.

Thải trừ

Aprepitant không được bài tiết dưới dạng không đổi trong nước tiểu. Các chất chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu và qua bài tiết mật trong phân. Sau một liều truyền tĩnh mạch 100 mg fosaprepitant [^{14}C] cho người khỏe mạnh, 57% hoạt tính phóng xạ đã tìm thấy trong nước tiểu và 45% trong phân. Dược động học của aprepitant là phi tuyến tính trong phạm vi liều lâm sàng. Thời gian bán thải của aprepitant sau một liều truyền tĩnh mạch fosaprepitant 150 mg là khoảng 11 giờ. Độ thanh thải trung bình trong huyết tương của aprepitant sau một liều tiêm tĩnh mạch fosaprepitant 150 mg là khoảng 73 ml/phút.



Được động học ở các đối tượng đặc biệt

Suy gan: Fosaprepitant được chuyển hóa trong các mô ngoài gan khác nhau; do đó, suy gan không làm thay đổi sự chuyển đổi của fosaprepitant thành aprepitant. Suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) không ảnh hưởng đến được động học của aprepitant có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan nhẹ. Các kết luận liên quan đến ảnh hưởng của suy gan trung bình (Child-Pugh loại B) đối với được động học của aprepitant không thể được rút ra từ dữ liệu có sẵn. Không có dữ liệu lâm sàng hoặc được động học ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh loại C).

Suy thận: Một liều duy nhất 240 mg thuốc aprepitant uống được dùng cho bệnh nhân suy thận nặng ($CrCl < 30$ ml / phút) và cho bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối (ESRD) cần chạy thận nhân tạo.

Ở những bệnh nhân bị suy thận nặng, $AUC_{0-∞}$ của tổng lượng aprepitant (không liên kết và liên kết protein) giảm 21% và C_{max} giảm 32%, so với người khỏe mạnh. Ở những bệnh nhân mắc ESRD đang chạy thận nhân tạo, $AUC_{0-∞}$ của tổng lượng aprepitant giảm 42% và C_{max} giảm 32%. Do sự giảm nhẹ liên kết protein của aprepitant ở bệnh nhân mắc bệnh thận, AUC của aprepitant không liên kết có tác động dược lý không bị ảnh hưởng đáng kể ở bệnh nhân suy thận so với người khỏe mạnh. Thẩm tách máu được tiến hành 4 hoặc 48 giờ sau khi dùng thuốc không có ảnh hưởng đáng kể đối với được động học của aprepitant; ít hơn 0,2% liều đã được thu hồi trong thẩm tách.

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân ESRD đang chạy thận nhân tạo.

Bệnh nhi

Như một phần của phác đồ truyền tĩnh mạch 3 ngày (IV/IV/IV), các giá trị mô phỏng của AUC_{0-24} giờ trung vị của aprepitant với nồng độ đỉnh huyết tương trung vị (C_{max}) vào Ngày 1 và nồng độ trung vị vào cuối các Ngày 1, Ngày 2 và Ngày 3 ở bệnh nhi (từ 6 tháng đến 17 tuổi) được trình bày trong Bảng 9

Bảng 9. Thông số được động học của aprepitant trong phác đồ fosaprepitant truyền tĩnh mạch 3 ngày ở bệnh nhi

Đối tượng	Liều truyền tĩnh mạch 3 ngày IV/IV/IV	AUC_{0-24} giờ (ng*giờ/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24} (ng/mL)	C_{48} (ng/mL)	C_{72} (ng/mL)
12 – 17 tuổi	115 mg, 80 mg, 80 mg	21.172	2.475	454	424	417
6 - < 12 tuổi	3 mg/kg, 2 mg/kg, 2 mg/kg	25.901	2.719	518	438	418
2 - < 6 tuổi		20.568	2.335	336	248	232
6 tháng - < 2 tuổi		16.979	1.916	256	179	167

Trong phác đồ fosaprepitant truyền tĩnh mạch 1 ngày, các giá trị mô phỏng AUC_{0-24} giờ trung vị của aprepitant với nồng độ đỉnh huyết tương trung vị (C_{max}) vào Ngày 1 và nồng độ trung vị vào cuối các Ngày 1, 2 và 3 ở bệnh nhi (6 tháng - < 12 tuổi) và các giá trị quan sát được của AUC_{0-24} giờ với nồng độ đỉnh huyết tương trung vị (C_{max}) vào Ngày 1 và các nồng độ trung bình vào cuối các Ngày 1, 2 và 3 ở bệnh nhi (12 – 17 tuổi) được trình bày trong Bảng 10.

Bảng 10. Thông số được động học của aprepitant trong phác đồ fosaprepitant truyền tĩnh mạch 1 ngày ở bệnh nhi

Đối tượng	Liều truyền tĩnh mạch 1 ngày	AUC_{0-24} giờ (ng*giờ/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{24} (ng/mL)	C_{48} (ng/mL)	C_{72} (ng/mL)
12 – 17 tuổi	150 mg	30.400	3.500	735	NR*	NR*
6 - < 12 tuổi	4 mg/kg	35.766	3.637	746	227	69,2
2 - < 6 tuổi		28.655	3.150	494	108	23,5
6 tháng - < 2 tuổi	5 mg/kg	30.484	3.191	522	112	24,4

NR*= Not reported: không báo cáo

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

Mối quan hệ giữa nồng độ và hiệu quả

Nghiên cứu hình ảnh chụp cắt lớp phát xạ positron (PET), sử dụng chất đánh dấu thụ thể NK_1 đặc hiệu cao, ở những người đàn ông trẻ khỏe mạnh dùng một liều truyền tĩnh mạch 150 mg fosaprepitant duy nhất ($N = 8$) cho thấy tỷ lệ chiếm thụ thể NK_1 của não là $\geq 100\%$ tại T_{max} và 24 giờ, $\geq 97\%$ sau 48 giờ và từ 41% đến 75% sau 120 giờ sau khi dùng liều thuốc. Trong nghiên cứu này, sự chiếm thụ thể NK_1 ở não tương quan tốt với nồng độ aprepitant trong huyết tương.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 lọ.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2-8°C.

HẠN DÙNG:

Lọ chưa mở: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau khi hoàn nguyên và pha loãng, độ ổn định về mặt vật lý và hóa học của dung dịch thuốc được chứng minh trong 24 giờ khi bảo quản ở nhiệt độ 25°C.

Không dùng thuốc hết hạn.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

Dr. Reddy's Laboratories Limited

FTO-IX, Plot No's. Q1 to Q5, Phase III, VSEZ, Duvvada,
Visakhapatnam District-530046, Andhra Pradesh, Ấn Độ.

