

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atanto 125 mg capsule rigide  
Atanto 80 mg capsule rigide  
Atanto 125 mg/80 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula da 125 mg contiene 125 mg di aprepitant.  
Ogni capsula da 80 mg contiene 80 mg di aprepitant.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula da 125 mg contiene 125 mg di saccarosio e 0,00026 mmol (0,006 mg) di sodio.  
Ogni capsula da 80 mg contiene 80 mg di saccarosio e 0,00022 mmol (0,005 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. Forma farmaceutica

Capsula rigida (capsula)

Le capsule rigide da 125 mg sono capsule di gelatina opaca di misura 1, con corpo bianco e testa rosa, con la scritta "125mg" stampata sul corpo con inchiostro nero.

Le capsule dure da 80 mg sono capsule di gelatina opaca di misura 2, con corpo bianco e testa bianca, con la scritta "80mg" stampata sul corpo con inchiostro nero.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della nausea e del vomito associati alla chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età.

Atanto 125 mg/80 mg viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione (vedere paragrafo 4.2).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### Adulti

Atanto viene somministrato per 3 giorni nel contesto di un regime terapeutico che comprende un corticosteroide e un antagonista dei recettori 5-HT<sub>3</sub>.

Il dosaggio raccomandato è di 125 mg una volta al giorno, da assumere per via orale un'ora prima dell'inizio della chemioterapia al giorno 1 e 80 mg una volta al giorno al mattino dei giorni 2 e 3.

I seguenti regimi terapeutici sono raccomandati negli adulti per la prevenzione di nausea e vomito associati con la chemioterapia oncologica emetogena :

#### *Chemioterapia altamente emetogena*

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4
Atanto	125 mg per os	80 mg per os	80 mg per os	Niente
Desametasone	12 mg per os	8 mg per os	8 mg per os	8 mg per os
Antagonisti 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard di antagonisti 5-HT <sub>3</sub> . Vedere le informazioni del prodotto relative	Niente	Niente	Niente

	all'antagonista 5-HT <sub>3</sub> prescelto per le informazioni sul dosaggio più corretto			
--	---	--	--	--

Il **desametasone** deve essere somministrato 30 minuti prima del trattamento chemioterapico al giorno 1 e al mattino dei giorni da 2 a 4. Il dosaggio del desametasone tiene conto delle interazioni tra i principi attivi.

#### *Chemioterapia moderatamente emetogena*

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
Atanto	125 mg per os	80 mg per os	80 mg per os
Desametasone	12 mg per os	Niente	Niente
Antagonisti 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard di antagonisti 5-HT <sub>3</sub> . Vedere le informazioni del prodotto relative all'antagonista 5-HT <sub>3</sub> prescelto per le informazioni sul dosaggio più corretto	Niente	Niente

Il **desametasone** deve essere somministrato 30 minuti prima del trattamento chemioterapico al giorno 1. Il dosaggio del desametasone tiene conto delle interazioni tra i principi attivi.

#### Popolazione pediatrica

##### *Adolescenti (compresi tra 12 e 17 anni)*

Atanto viene somministrato per 3 giorni nel contesto di una terapia che comprende un antagonista dei recettori 5-HT<sub>3</sub>. La dose raccomandata delle capsule di Atanto è 125 mg per via orale al giorno 1 e 80 mg per via orale ai giorni 2 e 3. Atanto viene somministrato per via orale 1 ora prima della chemioterapia ai giorni 1, 2 e 3. Nel caso non venga somministrata la chemioterapia ai giorni 2 e 3, Atanto deve essere assunto al mattino. Per le informazioni sul dosaggio più corretto, vedere il Riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo all'antagonista 5-HT<sub>3</sub> prescelto. Se la somministrazione di un corticosteroide, quale il desametasone, avviene in modo concomitante a quella di Atanto, il dosaggio del corticosteroide deve essere ridotto al 50% della dose usuale (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

La sicurezza e l'efficacia delle capsule da 80 mg e da 125 mg non sono state dimostrate nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Nessun dato è attualmente disponibile.

#### Generale

I dati relativi all'efficacia del farmaco in associazione con altri corticosteroidi e antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> sono limitati. Per ulteriori informazioni sull'assunzione concomitante con corticosteroidi, vedere il paragrafo 4.5. Consultare il Riassunto delle caratteristiche dei farmaci antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub> assunti in modo concomitante.

#### Popolazioni particolari

##### *Anziani (≥65 anni)*

Per gli anziani non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

##### *Sesso*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in base al sesso (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza renale o per i pazienti con patologia renale allo stadio terminale e sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con insufficienza epatica lieve. I dati relativi ai pazienti con insufficienza epatica moderata sono limitati e non esistono dati relativi ai pazienti con insufficienza epatica grave.

Con questi pazienti, aprepitant deve pertanto essere impiegato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

La capsula dura deve essere deglutita intera.

Atanto può essere assunto a stomaco pieno o a stomaco vuoto.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante con pimozide, terfenadina, astemizolo o cisapride (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Pazienti con compromissione epatica da moderata a grave

I dati relativi ai pazienti con compromissione epatica moderata sono limitati e non esistono dati relativi ai pazienti con compromissione epatica grave. In questi pazienti Atanto deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

#### Interazioni con CYP3A4

Atanto deve essere impiegato con cautela in pazienti in terapia orale concomitante con principi attivi metabolizzati principalmente dal CYP3A4 e caratterizzati da un range terapeutico ristretto, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, alcaloidi derivati dall'ergot, fentanyl e chinidina (vedere paragrafo 4.5). Inoltre, è necessario procedere con particolare cautela alla somministrazione concomitante con irinotecan, in quanto questa associazione può dare luogo a un aumento della tossicità.

#### Somministrazione concomitante con warfarin (un substrato del CYP2C9)

Nei pazienti in terapia cronica con warfarin, occorre monitorare con attenzione l'INR (International Normalised Ratio, rapporto normalizzato internazionale) durante il trattamento con Atanto e per 14 giorni dopo ogni ciclo di trattamento di 3 giorni con lo stesso farmaco (vedere paragrafo 4.5).

#### Somministrazione concomitante con contraccettivi ormonali

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può risultare ridotta durante la somministrazione di Atanto e per i 28 giorni successivi. Nel corso del trattamento con Atanto e per i due mesi successivi all'ultima dose di Atanto, è necessario impiegare metodi di contraccezione non ormonali sostitutivi (vedere paragrafo 4.5).

#### Eccipienti

Le capsule di Atanto contengono saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit dell'enzima sucralisomaltasi non devono assumere questo farmaco.

Le capsule di Atanto contengono sodio. Ogni capsula di questo medicinale contiene una quantità di sodio inferiore a 1 mmol (23 mg) cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Aprepitant (125 mg/80 mg) è un substrato, un inibitore moderato e un induttore dell'enzima CYP3A4, oltre a essere un induttore dell'enzima CYP2C9. Il trattamento con Atanto produce un'inibizione del CYP3A4. Dopo la fine del trattamento, Atanto provoca una lieve induzione transitoria del CYP2C9, del CYP3A4 e della glucuronidazione. Allo stato attuale delle cose, non

sembra che aprepitant interagisca con il trasportatore glicoproteina P, in base a quanto indicato dall'assenza di interazione tra aprepitant e digossina.

### Effetto di aprepitant sulla farmacocinetica di altri principi attivi

#### Inibizione dell'enzima CYP3A4

In qualità di inibitore moderato del CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei principi attivi somministrati in concomitanza e metabolizzati dall'enzima stesso. L'esposizione totale dei substrati del CYP3A4 somministrati per via orale può aumentare fino a circa 3 volte durante il trattamento di 3 giorni con Atanto; si prevede che l'effetto di aprepitant sulle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP3A4 somministrati per via endovenosa sia di minore entità. Atanto non deve essere impiegato in concomitanza con pimozide, terfenadina, astemizolo o cisapride (vedere paragrafo 4.3). L'inibizione del CYP3A4 da parte dell'aprepitant può produrre concentrazioni elevate di questi farmaci e pertanto può provocare reazioni gravi e pericolose per la vita. Si consiglia di impiegare la massima cautela durante la somministrazione concomitante di Atanto e di principi attivi somministrati per via orale che vengono metabolizzati principalmente dal CYP3A4 e che sono caratterizzati da un range terapeutico ristretto, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diidroergotamina, fentanyl e chinidina (vedere paragrafo 4.4).

#### *Corticosteroidi*

**Desametasone:** Il dosaggio orale abituale del desametasone deve essere ridotto di circa il 50% in caso di somministrazione concomitante con una terapia con Atanto 125 mg/80 mg. Il dosaggio del desametasone negli studi clinici relativi alla nausea e al vomito associati alla chemioterapia è stato scelto tenendo conto delle sue interazioni farmacologiche (vedere paragrafo 4.2). Aprepitant, somministrato in terapia da 125 mg con somministrazione concomitante di desametasone 20 mg per via orale al giorno 1, e aprepitant, somministrato al dosaggio di 80 mg/die con somministrazione concomitante di desametasone 8 mg per via orale dal giorno 2 al giorno 5, ha fatto aumentare l'AUC del desametasone, un substrato del CYP3A4, di 2,2 volte nei giorni 1 e 5.

**Metilprednisolone:** la dose abituale di prednisolone somministrata per via endovenosa deve essere ridotta di circa il 25%, mentre la dose abituale di prednisolone somministrata per via orale deve essere ridotta di circa il 50% in caso di somministrazione concomitante con una terapia con Atanto. Aprepitant, in caso di somministrazione nel contesto di una terapia con 125 mg al giorno 1 e con 80 mg/die ai giorni 2 e 3, ha fatto aumentare l'AUC del metilprednisolone, un substrato del CYP3A4, di 1,3 volte al giorno 1 e di 2,5 volte al giorno 3, quando il metilprednisolone è stato somministrato in concomitanza per via endovenosa a dosi di 125 mg al giorno 1 e per via orale a dosi di 40 mg ai giorni 2 e 3.

Nel corso del trattamento continuato con metilprednisolone, l'AUC di questo farmaco può subire una riduzione tardiva entro 2 settimane dopo l'inizio della terapia con aprepitant, a causa dell'effetto induttore dello stesso sul CYP3A4. Si prevede che questo effetto risulti più pronunciato con la somministrazione di metilprednisolone per via orale.

#### *Farmaci chemioterapici*

Negli studi di farmacocinetica, aprepitant, somministrato in una terapia con 125 mg al giorno 1 e con 80 mg/die ai giorni 2 e 3, non ha influenzato la farmacocinetica del docetaxel somministrato per via endovenosa al giorno 1 o della vinorelbina somministrata per via endovenosa al giorno 1 o al giorno 8. Considerando che l'effetto di aprepitant sulla farmacocinetica dei substrati del CYP3A4 somministrati per via orale è maggiore del suo effetto su analoghi substrati somministrati per endovena, non è possibile escludere un'interazione con i farmaci chemioterapici somministrati per via orale che vengono metabolizzati principalmente o in parte dal CYP3A4 (per es. etoposide, vinorelbina). Si consiglia pertanto di prestare la massima cautela e può essere opportuno sottoporre a monitoraggio aggiuntivo i pazienti a cui vengono somministrati farmaci metabolizzati principalmente o in parte dal CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4). Nella fase post-commercializzazione sono stati segnalati eventi neurotossici, una possibile reazione avversa dell'ifosfamida, dopo la somministrazione concomitante di quest'ultima e di aprepitant.

#### *Immunosoppressori*

Durante il regime terapeutico di 3 giorni per il trattamento della CINV, si prevede un moderato aumento transitorio seguito da una lieve riduzione dell'esposizione agli immunosoppressori metabolizzati dal CYP3A4 (per es. ciclosporina, tacrolimus, everolimus e sirolimus). Considerata la durata breve della terapia di 3 giorni e che le variazioni dell'esposizione sono limitate e dipendenti dal tempo, non si consiglia di ridurre la dose del farmaco immunosoppressore durante la somministrazione concomitante di Atanto della durata di 3 giorni.

#### *Midazolam*

I possibili effetti dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche del midazolam o di altre benzodiazepine metabolizzate mediante il CYP3A4 (alprazolam, triazolam) devono essere presi in considerazione in caso di somministrazione concomitante di questi farmaci con Atanto (125 mg/80 mg).

Aprepitant ha aumentato l'AUC del midazolam, un substrato sensibile del CYP3A4, di 2,3 volte al giorno 1 e di 3,3 volte al giorno 5, quando una dose singola di midazolam 2 mg è stata somministrata in modo concomitante ai giorni 1 e 5 di un ciclo terapeutico di aprepitant con il dosaggio di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die dal giorno 2 al giorno 5.

In un altro studio in cui era prevista la somministrazione endovenosa di midazolam, aprepitant è stato somministrato al dosaggio di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die ai giorni 2 e 3, mentre midazolam 2 mg è stato somministrato per via endovenosa prima della somministrazione del ciclo terapeutico di aprepitant della durata di 3 giorni e ai giorni 4, 8 e 15. Aprepitant ha fatto aumentare l'AUC del midazolam del 25% al giorno 4, mentre l'ha ridotta del 19% al giorno 8 e del 4% al giorno 15. Questi effetti non sono stati ritenuti importanti dal punto di vista clinico.

In un terzo studio in cui era prevista la somministrazione del midazolam per via endovenosa e orale, aprepitant è stato somministrato al dosaggio di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die ai giorni 2 e 3, in associazione con ondansetrone 32 mg al giorno 1, desametasone 12 mg al giorno 1 e 8 mg ai giorni 2-4. Questa associazione (aprepitant, ondansetrone e desametasone) ha fatto ridurre l'AUC del midazolam assunto per via orale di un valore pari al 16% al giorno 6, al 9% al giorno 8, al 7% al giorno 15 e al 17% al giorno 22. Questi effetti non sono stati ritenuti importanti dal punto di vista clinico.

È stato completato un ulteriore studio in cui era prevista la somministrazione endovenosa di midazolam e aprepitant. Midazolam 2 mg per via endovenosa è stato somministrato 1 ora dopo la somministrazione per via orale di una dose singola di aprepitant 125 mg. L'AUC plasmatica del midazolam è aumentata di 1,5 volte. L'effetto non è stato ritenuto importante dal punto di vista clinico.

#### *Induzione*

Come induttore lieve del CYP2C9, del CYP3A4 e della glucuronidazione, aprepitant può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei substrati eliminati tramite questi meccanismi nelle due settimane successive all'inizio del trattamento. L'effetto diventa evidente solo dopo la fine di un trattamento di 3 giorni con Atanto. Nel caso dei substrati del CYP2C9 e del CYP3A4, l'induzione ha carattere passeggero e raggiunge il suo effetto massimo dopo 3-5 giorni dalla fine del trattamento di 3 giorni con Atanto. L'effetto viene mantenuto per qualche giorno, per poi diminuire lentamente e risultare privo di significatività clinica due settimane dopo la fine del trattamento con Atanto. Dopo la somministrazione di aprepitant 80 mg per via orale per un periodo di 7 giorni, si osserva inoltre una lieve induzione della glucuronidazione. Non sono disponibili dati relativi agli effetti sul CYP2C8 e sul CYP2C19. Si consiglia di impiegare la massima cautela nel caso vengano somministrati durante lo stesso periodo farmaci quali warfarin, acenocumarolo, tolbutamide, fenitoina o altri principi attivi metabolizzati dal CYP2C9.

#### *Warfarin*

Nei pazienti in terapia cronica con warfarin, è necessario monitorare con attenzione il tempo di protrombina (INR) durante il trattamento con Atanto e per 2 settimane dopo ogni ciclo di trattamento con Atanto della durata di 3 giorni per la prevenzione della nausea e del vomito associati alla chemioterapia (vedere paragrafo 4.4). Quando aprepitant è stato somministrato in monodose di 125 mg al giorno 1 e in monodose di 80 mg/die ai giorni 2 e 3 a soggetti sani stabilizzati in terapia

cronica con warfarin, aprepitant non ha avuto alcun effetto sull'AUC plasmatica degli enantiomeri R(+) o S(-) del warfarin determinata al giorno 3; si è tuttavia rilevata una riduzione del 34% della concentrazione di valle dell'S(-) warfarin (un substrato del CYP2C9), accompagnata da una riduzione del 14% dell'INR 5 giorni dopo il termine del trattamento con aprepitant.

#### *Tolbutamide*

Aprepitant, in caso di somministrazione con un dosaggio di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die ai giorni 2 e 3, ha fatto ridurre l'AUC della tolbutamide (un substrato del CYP2C9) del 23% al giorno 4, del 28% al giorno 8 e del 15% al giorno 15, quando una dose singola di tolbutamide 500 mg è stata somministrata per via orale prima della somministrazione del ciclo terapeutico di aprepitant della durata di 3 giorni e ai giorni 4, 8 e 15.

#### *Contraccettivi ormonali*

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può risultare ridotta durante la somministrazione di Atanto e per i 28 giorni successivi. Nel corso del trattamento con Atanto e per i due mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose, è necessario impiegare metodi di contraccezione non ormonali alternativi.

In uno studio clinico, sono state somministrate dosi singole di un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo e noretindrone dal giorno 1 al giorno 21 in concomitanza con aprepitant, somministrato con una terapia con 125 mg al giorno 8 e 80 mg/die ai giorni 9 e 10, in associazione con ondansetrone 32 mg per via endovenosa al giorno 8 e con desametasone per via orale somministrato in dosi di 12 mg al giorno 8 e di 8 mg/die ai giorni 9, 10 e 11. Nei giorni dal 9 al 21 di questo studio, si è osservata una riduzione fino al 64% delle concentrazioni di valle dell'etinilestradiolo e una riduzione fino al 60% delle concentrazioni di valle del noretindrone.

#### *Antagonisti 5-HT<sub>3</sub>*

In studi clinici di interazione, aprepitant non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di ondansetrone, granisetron o idrodolasetron (il metabolita attivo del dolasetron).

#### Effetto di altri farmaci sulla farmacocinetica di aprepitant

È necessario procedere con cautela alla somministrazione concomitante di Atanto con principi attivi che inibiscono l'attività del CYP3A4 (per es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori delle proteasi), in quanto questa associazione darà luogo a un aumento sostanziale delle concentrazioni plasmatiche di aprepitant (vedere paragrafo 4.4).

È necessario evitare la somministrazione concomitante di Atanto con principi attivi che sono forti induttori dell'attività del CYP3A4 (per es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital), in quanto l'associazione dà luogo a riduzioni delle concentrazioni plasmatiche di aprepitant che possono ridurre l'efficacia di Atanto.

Non si consiglia di somministrare Atanto in concomitanza con i preparati erboristici contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

#### *Ketoconazolo*

Con la somministrazione di una dose singola di aprepitant da 125 mg al giorno 5 di un ciclo terapeutico di 10 giorni con ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, al dosaggio di 400 mg/die, l'AUC di aprepitant è aumentata di circa 5 volte e la sua emivita media terminale è aumentata di circa 3 volte.

#### *Rifampicina*

Con la somministrazione di una dose singola di aprepitant da 375 mg al giorno 9 di un ciclo terapeutico di 14 giorni con rifampicina, un forte induttore del CYP3A4, al dosaggio di 600 mg/die, l'AUC di aprepitant è diminuita del 91% e la sua emivita media terminale è diminuita del 68%.

#### Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati eseguiti soltanto negli adulti.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Contracezione maschile e femminile

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può risultare ridotta durante la somministrazione di Atanto e per i 28 giorni successivi. Nel corso del trattamento con Atanto e per i due mesi successivi all'ultima dose di Atanto, è necessario impiegare metodi di contraccezione non ormonali alternativi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di aprepitant durante la gravidanza. Il potenziale di tossicità riproduttiva di aprepitant non è stato completamente caratterizzato, in quanto durante gli studi sugli animali non sono stati raggiunti livelli di esposizione superiori a quelli raggiunti con l'uomo, utilizzando il dosaggio di 125 mg/80 mg. Questi studi non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embriofetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). I possibili effetti sulla riproduzione da parte di un'alterazione della regolazione delle neurochine non sono noti. Atanto non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

### Allattamento

L'aprepitant viene escreto nel latte dei ratti durante la lattazione. Non è noto se aprepitant viene escreto nel latte umano; l'allattamento non è pertanto raccomandato durante la terapia con Atanto.

### Fertilità

I possibili effetti di aprepitant sulla fertilità non sono stati completamente caratterizzati, in quanto durante gli studi sugli animali non sono stati raggiunti livelli di esposizione superiori all'esposizione terapeutica raggiunta nell'uomo. Questi studi sulla fertilità non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a prestazioni sessuali, fertilità, sviluppo embriofetale o conta e motilità degli spermatozoi (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Atanto può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli, andare in bicicletta o usare macchinari. In seguito alla somministrazione di Atanto si possono avvertire capogiri e stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di aprepitant è stato valutato in circa 6.500 adulti nel contesto di oltre 50 studi e in 184 bambini e adolescenti nel contesto di 2 studi pediatrici pilota.

Le reazioni avverse più comuni, segnalate con un'incidenza maggiore negli adulti trattati con aprepitant rispetto ai pazienti a cui veniva somministrata una chemioterapia altamente emetogena (Highly Emetogenic Chemotherapy, HEC) standard, sono state: singhiozzo (4,6% rispetto a 2,9%), aumento dell'alanina amino transferasi (ALT, 2,8% rispetto a 1,1%), dispepsia (2,6% rispetto a 2,0%), stipsi (2,4% rispetto a 2,0%), cefalea (2,0% rispetto a 1,8%) e calo dell'appetito (2,0% rispetto a 0,5%). La reazione avversa più comune, segnalata con un'incidenza maggiore nei pazienti trattati con aprepitant rispetto ai pazienti a cui veniva somministrata una chemioterapia moderatamente emetogena (Moderately Emetogenic Chemotherapy, MEC) standard, è stata la stanchezza (1,4% rispetto a 0,9%).

Le reazioni avverse più comuni, segnalate con un'incidenza maggiore nei pazienti pediatrici trattati con aprepitant rispetto al gruppo di controllo durante la chemioterapia oncologica emetogena, sono state singhiozzo (3,3% rispetto a 0,0%) e rossore (1,1% rispetto a 0,0%).

### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in un'analisi combinata degli studi condotti su HEC e MEC e hanno avuto un'incidenza maggiore durante la terapia con aprepitant rispetto alla terapia standard negli adulti o nei pazienti pediatrici o nell'uso post-marketing. Le categorie relative



alla frequenza indicate nella tabella si basano sugli studi condotti sugli adulti; le frequenze osservate negli studi pediatrici sono risultate analoghe o inferiori, tranne dove indicato in tabella. Alcune reazioni avverse meno comuni nella popolazione adulta non sono state osservate negli studi pediatrici.

La frequenza viene definita dalle seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
Infezioni e infestazioni	candidiasi, infezione da stafilococco	rara
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia febbrile, anemia	non comune
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità comprensive di reazioni anafilattiche	non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	calo dell'appetito	comune
	polidipsia	rara
Disturbi psichiatrici	ansia	non comune
	disorientamento, euforia	rara
Patologie del sistema nervoso	cefalea	comune
	capogiro, sonnolenza	non comune
	disturbo cognitivo, letargia, disgeusia	rara
Patologie dell'occhio	congiuntivite	rara
Patologie dell'orecchio e del labirinto	tinnito	rara
Patologie cardiache	palpitazioni	non comune
	bradicardia, disturbo cardiovascolare	rara
Patologie vascolari	vampate di calore/rossore	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	singhiozzo	comune
	dolore orofaringeo, starnuto, tosse, secrezione mucosa postnasale, irritazione alla gola	rara
Patologie gastrointestinali	stipsi, dispepsia	comune
	eruttazione, nausea <sup>†</sup> , vomito <sup>†</sup> , reflusso gastroesofageo, dolore addominale, secchezza della bocca, flatulenza	non comune
	Perforazione dell'ulcera duodenale, stomatite, distensione addominale, feci dure, colite neutropenica	rara
Patologie della cute e dei tessuti sottocutanei	eruzioni cutanee, acne	non comune
	fotosensibilità, iperidrosi, seborrea, lesioni cutanee, eruzione cutanea pruriginosa, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica	rara
	prurito, orticaria	non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	debolezza muscolare, spasmi muscolari	rara
Patologie renali e urinarie	disuria	non comune
	pollachiuria	rara
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	stanchezza	comune
	astenia, malessere diffuso	non comune
	edema, fastidio a livello del torace, alterazione della deambulazione	rara
Esami diagnostici	aumento dell'ALT	comune
	aumento dell'AST, aumento della	non comune

	fosfatasi alcalina	
	presenza di emazie nelle urine, diminuzione del sodio ematico, calo ponderale, riduzione del numero dei neutrofili, presenza di glucosio nelle urine, aumentata emissione di urine	rara

<sup>†</sup>Nausea e vomito erano parametri di efficacia nei primi 5 giorni successivi al trattamento chemioterapico e sono stati segnalati come eventi avversi solo in seguito.

#### Descrizione di una selezione delle reazioni avverse

Il profilo delle reazioni avverse segnalate negli adulti che hanno partecipato all'estensione a ciclo multiplo degli studi con HEC e MEC fino a 6 cicli addizionali di chemioterapia, è stato generalmente analogo a quello osservato nel ciclo 1.

In un altro studio clinico controllato con principio attivo condotto su 1.169 pazienti adulti a cui sono stati somministrati aprepitant e HEC, il profilo delle reazioni avverse è stato generalmente analogo a quello osservato negli altri studi condotti su HEC con aprepitant.

Ulteriori reazioni avverse sono state osservate nei pazienti adulti trattati con aprepitant per la nausea e il vomito post-operatori (PONV) con un'incidenza superiore a quella provocata dall'ondansetrone: dolore addominale superiore, rumori addominali anomali, stipsi\*, disartria, dispnea, ipoestesia, insonnia, miosi, nausea, disturbo sensoriale, malessere allo stomaco, subileo\*, riduzione dell'acutezza visiva, respiro sibilante.

\*Segnalato nei pazienti che assumevano una dose più elevata di aprepitant.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, il trattamento con Atanto deve essere interrotto e occorre monitorare il paziente e prendere misure di supporto generali. A causa degli effetti antiemetici di aprepitant, è possibile che l'emesi indotta farmacologicamente non risulti efficace.

Aprepitant non può essere rimosso con l'emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemetici e antinausea, altri antiemetici

Codice ATC: A04AD12

L'aprepitant è un antagonista della sostanza P umana selettivo ad alta affinità per i recettori della neurochinina 1 (NK<sub>1</sub>).

#### Ciclo di 3 giorni di aprepitant negli adulti

In due studi randomizzati in doppio cieco condotti su un totale di 1.094 pazienti adulti trattati con chemioterapia che comprendeva cisplatino  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, aprepitant in associazione con un trattamento a base di ondansetrone/desametasone (vedere paragrafo 4.2) è stato messo a confronto con una terapia standard (placebo più ondansetrone 32 mg per via endovenosa somministrato al giorno 1 più desametasone 20 mg per via orale al giorno 1 e 8 mg per via orale due volte al giorno dal giorno 2 al giorno 4). Sebbene durante gli studi clinici sia stata somministrata una dose di

ondansetrone di 32 mg per via endovenosa, tale dose non è più raccomandata. Per le informazioni sul dosaggio più corretto, vedere le informazioni del prodotto relative all'antagonista 5-HT<sub>3</sub> prescelto.

L'efficacia è stata basata sulla valutazione della seguente misura composita: risposta completa (definita come assenza di episodi di emesi senza l'uso della terapia di salvataggio) principalmente nel corso del ciclo 1. I risultati sono stati valutati nel contesto di ciascuno studio individuale e nel contesto dei due studi combinati.

Un riassunto dei principali risultati degli studi sulla base dell'analisi combinata è riportato alla tabella 1.

Tabella 1  
Percentuale dei pazienti trattati con chemioterapia altamente emetogena che hanno risposto al trattamento divisi per gruppo e fase di trattamento - Ciclo 1

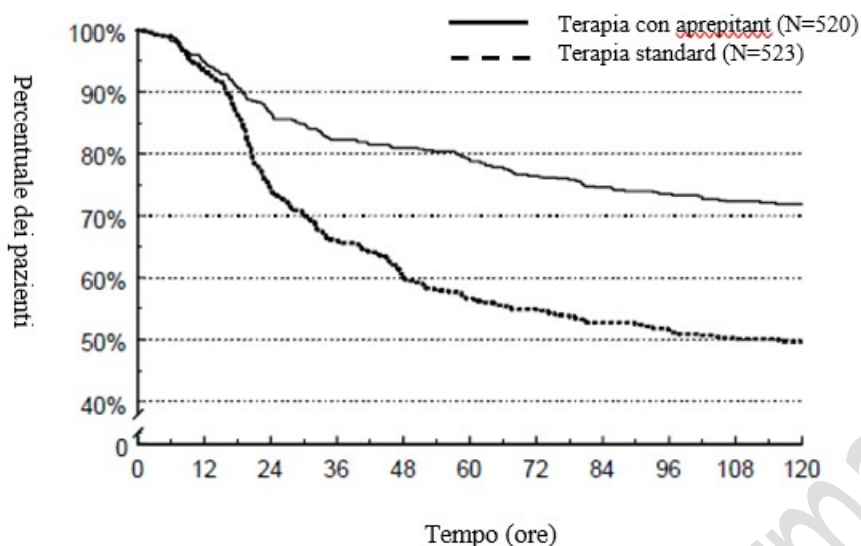
	Aprepitant (N = 521) †	Terapia standard (N = 524) †	Differenze*	
	%	%	%	(CI 95%)
<b>MISURE DI VALUTAZIONE COMPOSITE</b>				
<b>Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 ore	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 ore	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
<b>MISURE DI VALUTAZIONE INDIVIDUALI</b>				
<b>Assenza di emesi (nessun episodio di emesi indipendentemente dall'uso della terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 ore	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 ore	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
<b>Assenza di nausea significativa (VAS massima &lt; 25 mm su una scala di 0-100 mm)</b>				
Totale (0-120 ore)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 ore	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

\*Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati senza gli aggiustamenti per sesso e chemioterapia concomitante, precedentemente inclusi nell'analisi primaria delle odd ratio e dei modelli logistici.

†Un paziente del gruppo trattato con aprepitant disponeva unicamente dei dati relativi alla fase acuta ed è stato pertanto escluso dall'analisi complessiva e della fase ritardata; un paziente trattato con la terapia standard disponeva unicamente dei dati relativi alla fase ritardata ed è stato pertanto escluso dall'analisi complessiva e della fase acuta.

Il periodo di tempo stimato al primo episodio di emesi nell'analisi combinata è illustrato dalla curva di Kaplan-Meier riportata nella Figura 1.

Figura 1.  
Percentuale dei pazienti trattati con chemioterapia altamente emetogena senza emesi nell'intervallo di tempo considerato – Ciclo 1



Differenze di efficacia significative sono state osservate anche in ciascuno dei due studi individuali.

Nei medesimi 2 studi clinici, 851 pazienti hanno proseguito il trattamento con l'estensione a ciclo multiplo fino a 5 cicli addizionali di chemioterapia. L'efficacia della terapia con aprepitant è stata apparentemente conservata durante tutti i cicli.

In uno studio randomizzato in doppio cieco eseguito su un totale di 866 pazienti adulti (864 di sesso femminile, 2 di sesso maschile) sottoposti a chemioterapia con ciclofosfamide 750-1.500 mg/m<sup>2</sup> oppure con ciclofosfamide 500-1.500 mg/m<sup>2</sup> e doxorubicina (< 60 mg/m<sup>2</sup>) oppure epirubicina (< 100 mg/m<sup>2</sup>), aprepitant in associazione con una terapia con ondansetrone/desametasone (vedere paragrafo 4.2) è stato posto a confronto con la terapia standard (placebo più ondansetrone 8 mg per via orale (due somministrazioni al giorno 1 e ogni 12 ore ai giorni 2 e 3) più desametasone 20 mg per via orale al giorno 1).

L'efficacia è stata basata sulla valutazione della misura composita: risposta completa (definita come assenza di episodi di emesi senza l'uso della terapia di salvataggio) principalmente nel corso del ciclo 1.

Un riassunto dei principali risultati dello studio è riportato alla tabella 2.

Tabella 2  
Percentuale dei pazienti adulti che hanno risposto al trattamento divisi per gruppo e fase di trattamento - Ciclo 1  
Chemioterapia moderatamente emetogena

	Aprepitant (N = 433) †	Terapia standard (N = 424)	Differenze*	
	%	%	%	(CI 95%)
<b>MISURE DI VALUTAZIONE COMPOSITE</b>				
<b>Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 ore	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 ore	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
<b>MISURE DI VALUTAZIONE INDIVIDUALI</b>				
<b>Assenza di emesi (nessun episodio di emesi indipendentemente dall'uso della terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)

0-24 ore	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 ore	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
<b>Assenza di nausea significativa (VAS massima &lt; 25 mm su una scala di 0-100 mm)</b>				
Totale (0-120 ore)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 ore	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 ore	65,3	61,5	3,9	(-2,6-10,3)

\* Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati senza gli aggiustamenti per categoria di età (< 55 anni, ≥ 55 anni) e gruppo del ricercatore, precedentemente inclusi nell'analisi primaria delle odd ratio e dei modelli logistici.

† Un paziente del gruppo trattato con aprepitant disponeva unicamente dei dati relativi alla fase acuta ed è stato pertanto escluso dall'analisi complessiva e della fase ritardata.

Nel medesimo studio clinico, 744 pazienti adulti hanno proseguito il trattamento con l'estensione a ciclo multiplo fino a 3 cicli addizionali di chemioterapia. L'efficacia della terapia con aprepitant è stata apparentemente conservata durante tutti i cicli.

In un secondo studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, condotto su gruppi paralleli, la terapia con aprepitant è stata posta a confronto con la terapia standard in 848 pazienti adulti (652 di sesso femminile, 196 di sesso maschile) trattati con chemioterapia che comprendeva qualunque dose per endovena di oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecano, daunorubicina, doxorubicina, ciclofosfamide per endovena (< 1.500 mg/m<sup>2</sup>) o citarabina per endovena (> 1 g/m<sup>2</sup>). I pazienti trattati con aprepitant erano sottoposti a trattamento chemioterapico per diverse tipologie di tumore, comprensive di carcinoma del seno per il 52%, cancro gastrointestinale comprensivo di carcinoma del colon-retto per il 21%, carcinoma del polmone per il 13% e carcinomi ginecologici per il 6%. La terapia con aprepitant in associazione con la terapia con ondansetrone/desametasone (vedere paragrafo 4.2) è stata posta a confronto con la terapia standard (placebo in associazione con ondansetrone 8 mg per via orale (due dosi al giorno 1 e ogni 12 ore ai giorni 2 e 3) più desametasone 20 mg per via orale al giorno 1).

L'efficacia è stata valutata sulla base del seguente endpoint e dei seguenti endpoint secondari principali: assenza di vomito nel periodo complessivo (dall'ora 0 all'ora 120 dopo la chemioterapia), valutazione della sicurezza e della tollerabilità della terapia con aprepitant per la nausea e il vomito associati alla chemioterapia (CINV) e risposta completa (definita come assenza di emesi senza l'utilizzo di terapia di salvataggio) nel periodo complessivo (dall'ora 0 all'ora 120 dopo la chemioterapia). Inoltre, l'assenza di una nausea significativa è stata valutata come endpoint esplorativo nel periodo complessivo (dall'ora 0 all'ora 120 dopo la chemioterapia) e nelle fasi acute e ritardate in un'analisi a posteriori.

Un riassunto dei principali risultati dello studio è riportato alla tabella 3.

Tabella 3

Percentuale dei pazienti adulti che hanno risposto divisi per gruppo e fase di trattamento e fase di trattamento per lo studio 2 – Ciclo 1  
Chemioterapia moderatamente emetogena

	Aprepitant (N = 425)	Terapia standard (N = 406)	Differenze*	
	%	%	%	(CI 95%)
<b>Risposta completa (assenza di emesi e nessuna terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 ore	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 ore	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
<b>Assenza di emesi (nessun episodio di emesi indipendentemente dall'uso della terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 ore	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 ore	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
<b>Assenza di nausea significativa (VAS massima &lt; 25 mm su una scala di 0-100 mm)</b>				

Totale (0-120 ore)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 ore	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 ore	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

\*Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati senza gli aggiustamenti per sesso e regione, precedentemente inclusi nell'analisi primaria utilizzando i modelli logistici.

Il vantaggio della terapia di associazione con aprepitant nella popolazione completa su cui è stato condotto lo studio è principalmente procurato dai risultati osservati a livello dei pazienti trattati con la terapia standard in cui era presente uno scarso controllo dei sintomi, come le pazienti di sesso femminile, anche se i risultati sono risultati superiori in termini numerici indipendentemente da età, tipologia di tumore o sesso. La risposta completa al regime terapeutico con aprepitant e alla terapia standard è stata raggiunta in 209/324 (65%) e 161/320 (50%) pazienti di sesso femminile e in 83/101 (82%) e 68/87 (78%) pazienti di sesso maschile.

### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con principio attivo condotto su 302 bambini e adolescenti (di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni) sottoposti a chemioterapia moderatamente o altamente emetogena, la terapia con aprepitant è stata posta a confronto con una terapia di controllo per la prevenzione di CINV.

L'efficacia della terapia con aprepitant è stata valutata in un solo ciclo (ciclo 1). I pazienti hanno avuto la possibilità di essere trattati con aprepitant in aperto anche nei cicli successivi (cicli facoltativi 2-6), sebbene l'efficacia del farmaco non sia stata valutata nel corso di tali cicli. La terapia con aprepitant per gli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni (n = 47) consisteva in capsule di aprepitant 125 mg somministrate per via orale al giorno 1 e 80 mg/die ai giorni 2 e 3 in associazione con ondansetrone al giorno 1. La terapia con aprepitant per i bambini di età compresa tra 6 mesi e meno di 12 anni (n = 105) consisteva in polvere di aprepitant per sospensione orale 3,0 mg/kg (fino a un massimo di 125 mg) somministrata per via orale al giorno 1 e 2,0 mg/kg (fino a un massimo di 80 mg) per via orale ai giorni 2 e 3 in associazione con ondansetrone al giorno 1. La terapia di controllo per gli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni (n = 48) e per i bambini di età compresa tra i 6 mesi e meno di 12 anni (n = 102) consisteva in un placebo che ha sostituito aprepitant ai giorni 1, 2 e 3 in associazione con ondansetrone al giorno 1. Aprepitant o placebo e ondansetrone sono stati somministrati rispettivamente 1 ora e 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia. È stata permessa la somministrazione del desametasone per via endovenosa nell'ambito della terapia antiemetica per i pazienti pediatrici di entrambi i gruppi di età, a discrezione del medico. Per i pazienti pediatrici trattati con aprepitant è stato necessario ridurre la dose di desametasone (50%). Per i pazienti pediatrici trattati con la terapia di controllo, non è stato necessario ridurre la dose. Tra tutti i pazienti pediatrici, il 29% di quelli trattati con aprepitant e il 28% di quelli trattati con la terapia di controllo hanno assunto il desametasone nell'ambito della terapia per il ciclo 1.

L'attività antiemetica di aprepitant è stata valutata nel corso del periodo di 5 giorni (120 ore) successivo all'inizio della chemioterapia al giorno 1. L'endpoint primario è stato una risposta completa nella fase ritardata (da 25 a 120 ore dopo l'inizio della chemioterapia) nel ciclo 1. Un riepilogo dei principali risultati dello studio è indicato nella Tabella 4.

Tabella 4

Numero (%) di pazienti pediatrici con risposta completa e assenza di emesi divisi per gruppo e fase di trattamento – Ciclo 1 (popolazione intent-to-treat)

	Terapia con aprepitant n/m (%)	Terapia di controllo n/m (%)
<b>ENDPOINT PRIMARIO</b>		
Risposta completa* – Fase ritardata	77/152 (50,7) <sup>†</sup>	39/150 (26,0)
<b>ALTRI ENDPOINT PREDETERMINATI:</b>		
Risposta completa* – Fase acuta	101/152 (66,4) <sup>‡</sup>	78/150 (52,0)
Risposta completa* – Tutte le fasi	61/152 (40,1) <sup>†</sup>	30/150 (20,0)
Assenza di emesi <sup>§</sup> – Tutte le fasi	71/152 (46,7) <sup>†</sup>	32/150 (21,3)
*Risposta completa = assenza di emesi o di conati, anche senza vomito, senza l'uso della		

terapia di salvataggio.

<sup>†</sup>p < 0,01 rispetto alla terapia di controllo

<sup>‡</sup>p < 0,05 rispetto alla terapia di controllo

<sup>§</sup>Assenza di emesi = assenza di emesi o di conati, anche senza vomito

n/m = numero di pazienti con la risposta desiderata/numero di pazienti inclusi nel time point.

Fase acuta: da 0 a 24 ore dopo l'inizio della chemioterapia.

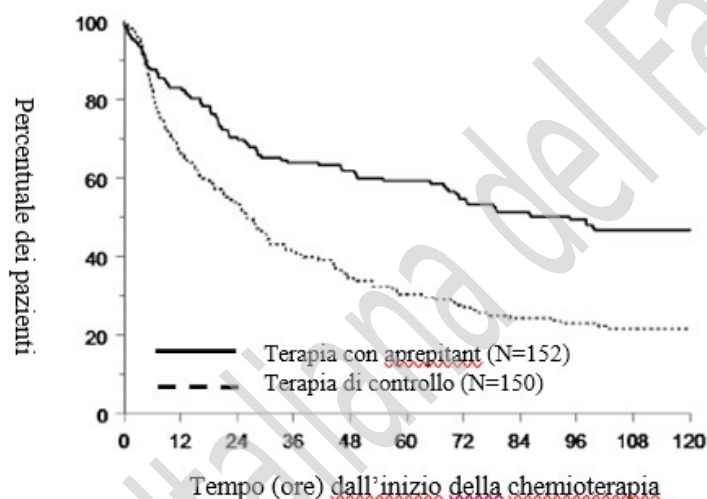
Fase ritardata: da 25 a 120 ore dopo l'inizio della chemioterapia.

Tutte le fasi: da 0 a 120 ore dopo l'inizio della chemioterapia.

Il tempo stimato al primo episodio di emesi dopo l'inizio della chemioterapia è risultato più lungo con la terapia con aprepitant (il tempo mediano stimato al primo episodio di emesi è risultato pari a 94,5 ore) rispetto al gruppo trattato con terapia di controllo (il tempo mediano stimato al primo episodio di emesi è risultato pari a 26,0 ore), come illustrato dalle curve di Kaplan-Meier riportate nella Figura 2.

Figura 2.

Tempo al primo episodio di emesi dall'inizio della somministrazione della chemioterapia – pazienti pediatrici in tutte le fasi - Ciclo 1 (popolazione intent-to-treat)



Un'analisi dell'efficacia nelle sottopopolazioni del ciclo 1 ha dimostrato che, indipendentemente dalle categorie relative a età, sesso, uso del desametasone per la profilassi antiemetica ed emetogenicità della chemioterapia, la terapia con aprepitant ha consentito un maggior controllo dei sintomi rispetto alla terapia di controllo nell'ambito degli endpoint relativi alla risposta completa.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Aprepitant presenta una farmacocinetica non lineare. Sia la clearance che la biodisponibilità assoluta diminuiscono all'aumentare della dose.

### Assorbimento

La biodisponibilità orale media assoluta di aprepitant è del 67% per la capsula da 80 mg e del 59% per la capsula da 125 mg. La concentrazione plasmatica di picco ( $C_{max}$ ) di aprepitant si è verificata a circa 4 ore ( $t_{max}$ ). La somministrazione per via orale della capsula in associazione con una prima colazione standard da 800 Kcal ha dato luogo a un aumento dell'AUC di aprepitant fino al 40%. Questo aumento non viene ritenuto rilevante dal punto di vista clinico.

La farmacocinetica di aprepitant è non lineare per tutto il range dei dosaggi clinici. In giovani adulti sani, l'aumento dell' $AUC_{0-\infty}$  fra gli 80 mg e i 125 mg in singole dosi somministrate a individui a stomaco pieno è stato superiore del 26% rispetto alla proporzionalità della dose.

Dopo la somministrazione di una dose singola di EMEND da 125 mg al giorno 1 e di 80 mg in monosomministrazione giornaliera ai giorni 2 e 3, l' $AUC_{0-24h}$  (media $\pm$ DS) è stata rispettivamente pari a  $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$  e a  $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g} \times \text{h/mL}$  ai giorni 1 e 3. La  $C_{\text{max}}$  è stata rispettivamente pari a  $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/mL}$  e a  $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/mL}$  ai giorni 1 e 3.

#### Distribuzione

Aprepitant è legato in larga misura con le proteine, con una media del 97%. Il volume geometrico medio apparente di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{d_{ss}}$ ) corrisponde a circa 66 L nell'uomo.

#### Biotrasformazione

Aprepitant viene ampiamente metabolizzato. In giovani adulti sani, è ascrivibile ad aprepitant circa il 19% della radioattività presente nel plasma nel corso di 72h dopo la somministrazione di una dose da 100 mg di [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, un profarmaco di aprepitant, a indicare una sostanziale presenza di metaboliti nel plasma. Nel plasma umano sono stati identificati dodici metaboliti di aprepitant. Il metabolismo di aprepitant avviene in larga misura attraverso l'ossidazione a livello dell'anello morfolinico e delle sue catene laterali e i metaboliti risultanti hanno offerto solo una debole evidenza di attività. Studi in vitro con microsomi epatici umani indicano che aprepitant viene metabolizzato principalmente attraverso il CYP3A4 con potenziali contributi minori da parte del CYP1A2 e del CYP2C19.

#### Eliminazione

Aprepitant non viene escreto immodificato nelle urine. I metaboliti sono escreti nelle urine e nelle feci attraverso l'escrezione biliare. Dopo la somministrazione di una dose singola endovena da 100 mg di [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, un profarmaco di aprepitant, a individui sani, il 57% della radioattività è stata rinvenuta a livello urinario ed il 45% a livello fecale.

La clearance plasmatica di aprepitant è dose dipendente, diminuisce all'aumentare della dose e varia da circa 60 a 72 ml/min all'interno del range terapeutico. L'emivita terminale è all'incirca compresa tra le 9 e le 13 ore.

#### Farmacocinetica in popolazioni speciali

*Anziani:* a seguito della somministrazione di 125 mg di aprepitant in dose singola al giorno 1 e di 80 mg in monosomministrazione giornaliera nei giorni dal 2 al 5, l' $AUC_{0-24h}$  di aprepitant è risultato superiore del 21% al giorno 1 e del 36% al giorno 5 negli anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto agli adulti di età minore. La  $C_{\text{max}}$  è risultata superiore del 10% al giorno 1 e del 24% al giorno 5 negli anziani rispetto agli adulti di età minore. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Atanto nei pazienti anziani.

*Sesso:* dopo somministrazione per via orale di una dose singola di aprepitant da 125 mg, la  $C_{\text{max}}$  del farmaco è risultata superiore del 16% nelle donne rispetto agli uomini. L'emivita di aprepitant è inferiore del 25% nelle donne rispetto agli uomini ed il suo  $t_{\text{max}}$  viene raggiunto all'incirca nello stesso momento. Queste differenze non sono ritenute clinicamente significative. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Atanto in base al sesso.

*Compromissione epatica:* la compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh) non influenza la farmacocinetica di aprepitant in misura clinicamente rilevante. Per i pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio. Sulla base dei dati attualmente disponibili, non è possibile trarre conclusioni sull'effetto della compromissione epatica moderata (classe B di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di aprepitant. Non vi sono dati clinici o di farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C di Child-Pugh).

*Compromissione renale:* è stata somministrata una dose singola di aprepitant da 240 mg a pazienti con compromissione renale grave ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) e a pazienti con patologia renale allo stadio terminale (ESRD) che necessitavano di trattamento emodialitico.

Nei pazienti con compromissione renale grave, l' $AUC_{0-\infty}$  dell'aprepitant totale (non legato e legato alle proteine) è diminuita del 21% e la  $C_{\text{max}}$  è diminuita del 32%, rispetto ai soggetti sani. Nei pazienti con ESRD sottoposti a emodialisi, l' $AUC_{0-\infty}$  dell'aprepitant totale è diminuita del 42% e la  $C_{\text{max}}$  è



diminuita del 32%. A causa della modesta riduzione del legame proteico di aprepitant a livello dei pazienti affetti da patologia renale, l'AUC del farmaco non legato farmacologicamente attivo non è stata modificata significativamente nei pazienti con compromissione renale rispetto ai soggetti sani. Il trattamento emodialitico condotto 4 o 48 ore dopo la somministrazione non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica di aprepitant; meno dello 0,2% della dose è stato rinvenuto nel dializzato.

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di Atanto per i pazienti con compromissione renale o per i pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi.

*Popolazione pediatrica:* nell'ambito di una terapia di 3 giorni, il dosaggio delle capsule di aprepitant (125/80/80 mg) nei pazienti adolescenti (di età compresa tra i 12 e i 17 anni) ha raggiunto un'AUC<sub>0-24h</sub> superiore a 17 µg x h/mL al giorno 1 con concentrazioni (C<sub>min</sub>) alla fine dei giorni 2 e 3 superiori a 0,4 µg/mL nella maggior parte dei pazienti. La concentrazione plasmatica di picco mediana (C<sub>max</sub>) è risultata all'incirca pari a 1,3 µg/mL al giorno 1 ed è stata raggiunta all'incirca 4 ore dopo la somministrazione. Nell'ambito di una terapia di 3 giorni, il dosaggio della polvere di aprepitant per sospensione orale (3/2/2-mg/kg) nei pazienti di età compresa tra i 6 mesi e meno di 12 anni ha raggiunto un'AUC<sub>0-24 h</sub> superiore a 17 µg x h/mL al giorno 1 con concentrazioni (C<sub>min</sub>) alla fine dei giorni 2 e 3 superiori a 0,1 µg/mL nella maggior parte dei pazienti. La concentrazione plasmatica di picco mediana (C<sub>max</sub>) è risultata all'incirca pari a 1,2 µg/mL al giorno 1 ed è stata raggiunta tra le 5 e 7 ore dopo la somministrazione.

Un'analisi farmacocinetica sulla popolazione di aprepitant condotta su pazienti pediatrici (di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni) indica che sesso e razza non hanno alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di aprepitant.

#### Relazione fra concentrazione ed effetto

Studi con la PET su uomini sani giovani condotti utilizzando traccianti altamente specifici per i recettori NK<sub>1</sub> hanno evidenziato che aprepitant penetra a livello dell'encefalo e occupa i recettori NK<sub>1</sub> in misura dipendente dalla dose e dalla concentrazione nel plasma. Si calcola che le concentrazioni plasmatiche di aprepitant raggiunte con il ciclo terapeutico di 3 giorni con Atanto producano una occupazione dei recettori NK<sub>1</sub> cerebrali superiore al 95%.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di tossicità per somministrazioni singole e ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità riproduttiva. Si deve tuttavia far rilevare che l'esposizione sistemica nei roditori è risultata analoga o anche inferiore all'esposizione terapeutica nell'uomo alla dose di 125 mg/80 mg. Nello specifico, sebbene negli studi sulla riproduzione non siano stati osservati effetti avversi ai livelli di esposizione presenti nell'uomo, le esposizioni negli animali non sono sufficienti per elaborare una adeguata valutazione del rischio per l'uomo.

In uno studio di tossicità giovanile eseguito su ratti trattati dal giorno postnatale 10 al giorno 63, aprepitant ha determinato un anticipo dell'apertura vaginale nelle femmine a partire da una dose di 250 mg/kg somministrata due volte al giorno e un ritardo della separazione del prepuzio nei maschi, a partire da una dose di 10 mg/kg somministrata due volte al giorno. Non erano presenti i margini per un'esposizione rilevante dal punto di vista clinico. Non sono stati osservati effetti correlati al trattamento a livello di accoppiamento, fertilità o sopravvivenza embriofetale e alterazioni patologiche degli organi riproduttivi. In uno studio di tossicità giovanile eseguito su cani trattati dal giorno postnatale 14 al giorno 42, è stata osservata una riduzione del peso dei testicoli e delle dimensioni delle cellule di Leydig nei maschi a una dose di 6 mg/kg/die e un aumento del peso dell'utero, ipertrofia dell'utero e della cervice uterina ed edema dei tessuti vaginali nelle femmine a partire da una dose di 4 mg/kg/die. Non erano presenti i margini per un'esposizione di aprepitant rilevante dal punto di vista clinico. Trattandosi di una terapia di breve durata in base al regime terapeutico raccomandato, si ritiene che questi risultati abbiano scarsa rilevanza dal punto di vista clinico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Ipromellosa  
Polossameri  
Saccarosio  
Cellulosa, microcristallina

#### Involucro della capsula (125 mg)

Gelatina  
Laurilsolfato di sodio (E487)  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro rosso (E172)

#### Involucro della capsula (80 mg)

Gelatina  
Laurilsolfato di sodio (E487)  
Biossido di titanio (E171)

#### Inchiostro nero

Gommalacca  
Ossido di ferro nero (E172)  
Glicole propilenico (E1520)

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il medicinale nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Atanto è confezionato in un astuccio di cartone contenente il numero opportuno di blister in fogli di alluminio - OPA/ALU/PVC corredati da un foglietto illustrativo.

Le capsule rigide di Atanto da 125 mg sono distribuite nelle seguenti confezioni:

- Blister in alluminio contenente una capsula da 125 mg
- 5 blister in alluminio contenenti ciascuno una capsula da 125 mg

Le capsule rigide di Atanto da 80 mg sono distribuite nelle seguenti confezioni:

- Blister in alluminio contenente una capsula da 80 mg
- Confezione per il trattamento di 2 giorni contenente due capsule da 80 mg
- 5 blister in alluminio contenenti ciascuno una capsula da 80 mg

Le capsule rigide di Atanto da 125 mg e da 80 mg sono distribuite nelle seguenti confezioni:

- Confezione per il trattamento di 3 giorni contenente una capsula da 125 mg e due capsule da 80 mg

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna richiesta particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sintesy Pharma S.r.l.  
via Mazzini 20  
20123 Milano,  
Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 047660016 "80 mg capsule rigide" 1 capsule in blister OPA/AL/PVC-AL  
AIC n. 047660028 "80 mg capsule rigide" 2 capsule in blister OPA/AL/PVC-AL  
AIC n. 047660030 "80 mg capsule rigide" 5 capsule in blister OPA/AL/PVC-AL  
AIC n. 047660042 "125 mg capsule rigide" 1 capsule in blister OPA/AL/PVC-AL  
AIC n. 047660067 "125 mg capsule rigide" 5 capsule in blister OPA/AL/PVC-AL  
AIC n. 047660055 "125 mg capsule rigide + 80 mg capsule rigide" 1 capsula da 125 mg in blister OPA/AL/PVC-AL + 2 capsule da 80 mg in blister OPA/AL/PVC-AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**