

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aprepitant Sandoz 125 mg tvrdé tobolky + Aprepitant Sandoz 80 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Aprepitant Sandoz 80 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 80 mg aprepitantu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 80 mg sacharózy (v 80mg tobolce).

Aprepitant Sandoz 125 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 125 mg aprepitantu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tobolka obsahuje 125 mg sacharózy (ve 125mg tobolce).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Aprepitant Sandoz 80 mg tvrdé tobolky

Neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 2 s bílým tělem a víčkem, obsahující bílé až téměř bílé pelety.

Aprepitant Sandoz 125 mg tvrdé tobolky

Neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 1 s bílým tělem a růžovým víčkem, obsahující bílé až téměř bílé pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence nauzey a zvracení souvisejících s vysoce a středně silně emetogenní protinádorovou chemoterapií u dospělých a dospívajících od 12 let.

Aprepitant Sandoz (125 mg/80 mg) se podává jako součást kombinované terapie (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Aprepitant Sandoz se podává po dobu 3 dní jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃. Doporučená dávka přípravku Aprepitant Sandoz je 125 mg perorálně jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg perorálně jednou denně 2. a 3. den ráno.

K prevenci nauzey a zvracení souvisejících s emetogenní protinádorovou chemoterapií se u dospělých doporučují následující režimy:

Vysoce emetogenní chemoterapeutický režim

	1. den	2. den	3. den	4. den
Aprepitant	125 mg perorálně	80 mg perorálně	80 mg perorálně	žádný
Dexamethason	12 mg perorálně	8 mg perorálně	8 mg perorálně	8 mg perorálně
Antagonisté 5-HT ₃	Standardní dávka antagonistů 5-HT ₃ . Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT ₃ viz informace o daném přípravku	žádný	žádný	žádný

Dexamethason se má podávat 1. den 30 minut před zahájením chemoterapie a 2. až 4. den ráno.

Dávka dexamethasonu bere v úvahu interakce léčivých látek.

Středně emetogenní chemoterapeutický režim

	1. den	2. den	3. den
Aprepitant	125 mg perorálně	80 mg perorálně	80 mg perorálně
Dexamethason	12 mg perorálně	žádný	žádný
Antagonisté 5-HT ₃	Standardní dávka antagonistů 5-HT ₃ . Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT ₃ viz informace o daném přípravku	žádný	žádný

Dexamethason se má podávat 1. den 30 minut před zahájením chemoterapie. Dávka dexamethasonu bere v úvahu interakce léčivých látek.

Pediatrická populace

Dospívající (ve věku 12 až 17 let)

Přípravek Aprepitant Sandoz se podává 3 dny jako součást režimu, který zahrnuje antagonistu 5-HT₃. Doporučené dávkování tobolek přípravku Aprepitant Sandoz je 125 mg perorálně 1. den a 80 mg perorálně 2. a 3. den. Přípravek Aprepitant Sandoz se podává perorálně 1 hodinu před chemoterapií 1., 2. a 3. den. Pokud se 2. a 3. den nepodává žádná chemoterapie, má se přípravek Aprepitant Sandoz podat ráno. Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT₃ viz jeho souhrn údajů o přípravku (SmPC). Pokud se s přípravkem Aprepitant Sandoz podává současně kortikosteroid, jako je dexamethason, má se podat 50 % obvyklé dávky kortikosteroidu (viz body 4.5 a 5.1).

Bezpečnost a účinnost tobolek přípravku Aprepitant Sandoz 80 mg a Aprepitant Sandoz 125 mg nebyla u dětí mladších 12 let stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Pokud jde o vhodné dávkování u kojenců, batolat a dětí ve věku od 6 měsíců do méně než 12 let, viz SmPC prášku pro perorální suspenzi.

Obecně

Údaje o účinnosti při kombinaci s jinými kortikosteroidy a antagonisty 5-HT₃ jsou omezené. Další informace o současném podávání s kortikosteroidy, viz bod 4.5. U současně podávaných léčivých přípravků obsahujících antagonistu 5-HT₃ viz příslušné SmPC.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších pacientů není nutné dávku upravovat (viz bod 5.2).

Pohlaví

S ohledem na pohlaví není nutné dávku upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů v terminálním stádiu renálního onemocnění podstupujících hemodialýzu není nutné dávku upravovat (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutné dávku upravovat. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater existují pouze omezené údaje a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné údaje.

Těmto pacientům se má přípravek Aprepitant Sandoz podávat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Tvrdé tobolky se polykají celé. Přípravek Aprepitant Sandoz lze užívat nezávisle na jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Současné podávání s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater existují pouze omezené údaje a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Těmto pacientům se má aprepitant podávat s opatrností (viz bod 5.2).

Interakce na CYP3A4

Aprepitant je třeba podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se primárně metabolizují prostřednictvím CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, deriváty námelových alkaloidů, fentanyl a chinidin (viz bod 4.5). Navíc je třeba přistupovat obzvlášť opatrně k podávání současně s irinotekanem, protože uvedená kombinace může mít za následek zvýšenou toxicitu.

Současné podávání s warfarinem (substrát CYP2C9)

U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je třeba během léčby aprepitantem a po dobu 14 dnů po každé 3denní léčbě aprepitantem pečlivě sledovat hodnotu mezinárodního normalizovaného poměru (INR) (viz bod 4.5).

Současné podávání s hormonální antikoncepcí

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání aprepitantu a 28 dní poté snížena. Během léčby aprepitantem a ještě 2 měsíce po poslední dávce aprepitantu je třeba používat alternativní nehormonální dodatečné antikoncepční metody (viz bod 4.5).

Tobolky přípravku Aprepitant Sandoz obsahují sacharózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aprepitant (125 mg/80 mg) je substrát, středně silný inhibitor a induktor CYP3A4. Aprepitant je také induktor CYP2C9. Během léčby aprepitantem je CYP3A4 inhibován. Po ukončení léčby aprepitant vyvolává přechodnou mírnou indukci CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidace. Nezdá se, že by aprepitant interagoval s transportérem glykoproteinu-P, jak naznačuje nepřítomnost interakce aprepitantu s digoxinem.

Účinek aprepitantu na farmakokinetiku dalších léčivých látek

Inhibice CYP3A4

Jako středně silný inhibitor CYP3A4 může aprepitant (125 mg/80 mg) zvýšit plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých látek, které se metabolizují prostřednictvím CYP3A4. Celková expozice perorálně podávaným substrátům CYP3A4 se může zvýšit až přibližně 3násobně během 3denní léčby aprepitantem; předpokládá se, že účinek aprepitantu na plazmatické koncentrace intravenózně podávaných substrátů CYP3A4 bude menší. Aprepitant se nesmí podávat současně s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem (viz bod 4.3). Inhibice CYP3A4 aprepitantem může mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace uvedených léčivých látek, což může vyvolat závažné nebo život ohrožující reakce. Při současném podávání aprepitantu a perorálně podávaných léčivých látek, které jsou metabolizovány převážně prostřednictvím CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin, se doporučuje dbát opatrnosti (viz bod 4.4).

Kortikosteroidy

Dexamethason: Při současném podávání s aprepitantem v režimu 125 mg/80 mg je třeba obvyklou dávku perorálně podávaného dexamethasonu snížit přibližně o 50 %. Dávka dexamethasonu v klinických studiích nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií (CINV) byla vybrána s ohledem na interakce léčivých látek (viz bod 4.2). Pokud se aprepitant podával v léčebném režimu v dávce 125 mg spolu s dexamethasonem 20 mg perorálně 1. den, a poté v dávce 80 mg/den spolu s dexamethasonem 8 mg perorálně 2. až 5. den, došlo 1. a 5. den k 2,2násobnému zvýšení hodnoty AUC dexamethasonu, který je substrátem CYP3A4.

Methylprednisolon: Při současném podávání s aprepitantem v režimu 125 mg/80 mg je třeba obvyklou dávku intravenózně podávaného methylprednisolonu snížit přibližně o 25 %, a obvyklou dávku perorálně podávaného methylprednisolonu přibližně o 50 %. Pokud se aprepitant podával v léčebném režimu v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den, zvýšil hodnotu AUC methylprednisolonu, který je substrátem CYP3A4, 1. den 1,3násobně a 3. den 2,5násobně v případě, že se methylprednisolon podával současně intravenózně v dávce 125 mg 1. den a perorálně v dávce 40 mg 2. a 3. den.

V kontinuální léčbě methylprednisolonem se může hodnota AUC methylprednisolonu koncem 2týdenního období po zahájení podávání aprepitantu snížit v důsledku indukčního účinku aprepitantu na CYP3A4. Lze očekávat, že tento účinek bude u perorálně podávaného methylprednisolonu výraznější.

Chemoterapeutika

Ve farmakokinetických studiích neměl aprepitant, při podávání v režimu 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den, vliv na farmakokinetiku docetaxelu podaného intravenózně 1. den nebo vinorelbinu podaného intravenózně 1. nebo 8. den. Protože účinek aprepitantu na farmakokinetiku perorálně podávaných substrátů CYP3A4 je větší než účinek aprepitantu na farmakokinetiku intravenózně podávaných substrátů CYP3A4, nelze vyloučit interakce s perorálně podávanými chemoterapeutiky, které se metabolizují převážně nebo částečně prostřednictvím CYP3A4 (např. etoposid, vinorelbin). U pacientů léčených přípravky, které se metabolizují především nebo částečně prostřednictvím

CYP3A4, se doporučuje dbát opatrnosti a tyto pacienty je vhodné dodatečně sledovat (viz bod 4.4). Po uvedení na trh byly hlášeny při současném podávání aprepitantu a ifosfamidů případy neurotoxicity, potenciálního nežádoucího účinku ifosfamidů.

Imunosupresiva

V průběhu 3denního léčebného režimu nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií (CINZ) se očekává přechodný středně velký nárůst následovaný mírným poklesem expozice imunosupresivům metabolizovaným prostřednictvím CYP3A4 (např. cyklosporin, takrolimus, everolimus a sirolimus). S ohledem na krátké trvání 3denního režimu a na času závislých omezených změnách v expozici se během 3 dnů současného podávání s aprepitantem snížení dávky imunosupresiv nedoporučuje.

Midazolam

Je třeba vzít v úvahu možné účinky zvýšených plazmatických koncentrací midazolamu nebo jiných benzodiazepinů metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4 (alprazolam, triazolam) při současném podávání s aprepitantem (125 mg/80 mg).

Aprepitant zvýšil hodnotu AUC midazolamu, který je citlivým substrátem CYP3A4, a to 2,3násobně 1. den a 3,3násobně 5. den, pokud byl midazolam podán perorálně v jednorázové dávce 2 mg 1. a 5. den léčebného režimu spolu s aprepitantem v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. až 5. den.

V jiné studii s intravenózním podáním midazolamu se aprepitant podával v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den, a midazolam se podával intravenózně v dávce 2 mg před zahájením 3denního léčebného režimu s aprepitantem, a dále 4., 8., a 15. den. Aprepitant zvýšil 4. den hodnotu AUC midazolamu o 25 %, 8. den snížil hodnotu AUC midazolamu o 19 % a 15. den o 4 %. Tyto účinky nebyly považovány za klinicky významné.

Ve třetí studii s intravenózním a perorálním podáním midazolamu se aprepitant podával v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den společně s ondansetronem 32 mg 1. den, dexamethasonem 12 mg 1. den a 8 mg 2. až 4. den. Tato kombinace (tedy aprepitant, ondansetron a dexamethason) snížila 6. den hodnotu AUC perorálního midazolamu o 16 %, 8. den o 9 %, 15. den o 7 % a 22. den o 17 %. Tyto účinky nebyly považovány za klinicky významné.

Byla provedena dodatečná studie s intravenózním podáváním midazolamu a aprepitantu. Midazolam v dávce 2 mg byl podán intravenózně 1 hodinu po jednorázové perorálně podané 125mg dávce aprepitantu. Plazmatická hodnota AUC midazolamu se zvýšila 1,5násobně. Tento účinek nebyl považován za klinicky významný.

Indukce

Jako mírný induktor CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidace může aprepitant během dvou týdnů po zahájení a léčbě snižovat plazmatické koncentrace substrátů eliminovaných těmito cestami. Tento účinek se může projevit až po skončení třídenní léčby aprepitantem. U substrátů CYP2C9 a CYP3A4 je indukce přechodná s dosažením maxima účinku 3 až 5 dní po skončení třídenní léčby aprepitantem. Účinek se zachovává po dobu několika dní, poté se zvolna snižuje a dva týdny po skončení léčby aprepitantem je již klinicky nevýznamný. Mírnou indukcí glukuronidace lze pozorovat i při perorálním podávání aprepitantu v dávce 80 mg po dobu 7 dní. Údaje ohledně účinku na CYP2C8 a CYP2C19 nejsou k dispozici. Dbát opatrnosti se doporučuje, pokud se v daném období podávají warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin nebo jiné léčivé látky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány prostřednictvím CYP2C9.

Warfarin

U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je třeba pečlivě sledovat protrombinový čas (INR), a to během léčby aprepitantem a po dobu 2 týdnů po každé 3denní léčbě aprepitantem chemoterapií vyvolané nauzey a zvracení (viz bod 4.4). Pokud byla zdravým jedincům ve stabilizovaném stavu na dlouhodobé léčbě warfarinem podána jednorázová 125mg dávka aprepitantu 1. den a dávka 80 mg/den 2. a 3. den, neměl aprepitant 3. den žádný účinek na hodnotu plazmatické AUC pro R(+) ani

S(-) warfarin; nicméně 5 dní po skončení podávání aprepitantu došlo ke 34% snížení minimální koncentrace S(-) warfarinu (substrátu CYP2C9) spolu se 14% snížením hodnoty INR.

Tolbutamid

Aprepitant podávaný v dávce 125 mg 1. den a v dávce 80 mg/den 2. a 3. den snížil 4. den hodnotu AUC tolbutamidu (substrátu CYP2C9) o 23 %, 8. den o 28 %, a 15. den o 15 % v případě, že jednorázová perorální 500mg dávka tolbutamidu byla podána před zahájením 3denní léčby s aprepitantem a pak 4., 8., a 15. den.

Hormonální antikoncepce

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání aprepitantu a 28 dní poté snížena. Během léčby aprepitantem a ještě 2 měsíce po poslední dávce aprepitantu je třeba používat alternativní nehormonální dodatečné antikoncepční metody.

V klinické studii byly 1. až 21. den podávány jednorázové dávky perorální antikoncepce obsahující ethinylestradiol a norethisteron spolu s aprepitantem, podávaným v režimu v dávce 125 mg 8. den a 80 mg/den 9. a 10. den společně s ondansetronem v dávce 32 mg podaným intravenózně 8. den a s dexamethasonem v dávce 12 mg podaným perorálně 8. den a dále v dávce 8 mg/den 9., 10. a 11. den. V této studii se 9. až 21. den snížily minimální koncentrace ethinylestradiolu až o 64 % a minimální koncentrace norethisteronu až o 60 %.

Antagonisté 5-HT₃

V klinických studiích lékových interakcí nevykazoval aprepitant žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku ondansetronu, granisetronu nebo hydrodolasetronu (aktivní metabolit dolasetronu).

Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku aprepitantu

K současnému podávání aprepitantu s léčivými látkami, které inhibují aktivitu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon a inhibitory proteázy), je třeba přistupovat s opatrností, protože se předpokládá, že tato kombinace povede k několikanásobnému zvýšení plazmatických koncentrací aprepitantu (viz bod 4.4).

Současného podávání aprepitantu s léčivými látkami, které silně indukují aktivitu CYP3A4 (např. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital) je třeba se vyvarovat, protože tato kombinace vede ke snížení plazmatických koncentrací aprepitantu, což může vést ke snížení účinnosti aprepitantu. Současné podávání aprepitantu s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nedoporučuje.

Ketokonazol

Jestliže se podal aprepitant v jednorázové 125mg dávce 5. den 10denního léčebného režimu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A4, podaným v dávce 400 mg/den, zvýšila se hodnota AUC aprepitantu přibližně 5násobně a průměrná hodnota terminálního poločasu aprepitantu se zvýšila přibližně 3násobně.

Rifampicin

Jestliže se podal aprepitant v jednorázové 375mg dávce 9. den 14denního léčebného režimu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, podaným v dávce 600 mg/den, snížila se hodnota AUC aprepitantu o 91 % a průměrná hodnota terminálního poločasu aprepitantu se snížila o 68 %.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání aprepitantu a 28 dní poté snížena. Během léčby aprepitantem a 2 měsíce po poslední dávce aprepitantu je třeba používat alternativní nehormonální dodatečné antikoncepční metody (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se těhotenství exponovaných aprepitantu. Potenciál pro reprodukční toxicitu aprepitantu nebyl zcela popsán, protože ve studiích na zvířatech nebylo možno dosáhnout vyšší úrovně expozice než terapeutické expozice u člověka při dávce 125 mg/80 mg. Tyto studie nenaznačily žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Možné účinky na reprodukci změn v regulaci neurokininů nejsou známy. Aprepitant nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Aprepitant se vylučuje do mléka kojících potkaních samic. Není známo, zda se aprepitant vylučuje do lidského mateřského mléka, a proto se kojení během léčby aprepitantem nedoporučuje.

Fertilita

Potenciál aprepitantu vyvolat účinky na fertilitu nebyl plně popsán, protože ve studiích na zvířatech nebylo možno dosáhnout vyšší úrovně expozice než terapeutické expozice u člověka. Tyto studie fertility nenaznačily žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky týkající se páření, fertility, embryonálního/fetálního vývoje či počtu a motility spermií (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Aprepitant může mít malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. Po užití aprepitantu se mohou objevit závrať a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil aprepitantu byl hodnocen přibližně u 6 500 dospělých ve více než 50 studiích a 184 dětí a dospívajících ve 2 pivotních pediatrických klinických studiích.

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými s vyšší incidencí u dospělých léčených režimem s aprepitantem než při podávání standardní terapie u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií (HEC) byly: škytavka (4,6 % oproti 2,9 %), zvýšení hladin ALT (2,8 % oproti 1,1 %), dyspepsie (2,6 % oproti 2,0 %), zácpa (2,4 % oproti 2,0 %), bolest hlavy (2,0 % oproti 1,8 %) a snížení chuti k jídlu (2,0 % oproti 0,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem hlášeným s vyšší incidencí u pacientů léčených režimem s aprepitantem než při podávání standardní terapie u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií (MEC) byla únava (1,4 % oproti 0,9 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými s vyšší incidencí u pediatrických pacientů léčených režimem s aprepitantem, než u kontrolního režimu během léčby emetogenní protinádorovou chemoterapií byly škytavka (3,3 % oproti 0,0 %) a zrudnutí (1,1 % oproti 0,0 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v souhrnné analýze studií s vysoce emetogenní chemoterapií (HEC) a středně emetogenní chemoterapií (MEC) u pacientů léčených režimem s aprepitantem s vyšší incidencí než při standardní terapii dospělých nebo pediatrických pacientů nebo po uvedení přípravku na trh. Kategorie frekvencí uvedené v tabulce jsou založeny na studiích u dospělých; pozorované frekvence v pediatrických studiích byly podobné nebo nižší, nejsou-li v tabulce uvedeny. Některé méně časté nežádoucí účinky v dospělé populaci nebyly pozorovány v pediatrických studiích.

Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	kandidóza, stafylokoková infekce	vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie, anemie	méně časté
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí	není známo
Poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu	časté
	polydipsie	vzácné
Psychiatrické poruchy	úzkost	méně časté
	dezorientace, euforická nálada	vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	závrat', somnolence	méně časté
	kognitivní porucha, letargie, dysgeuzie	vzácné
Poruchy oka	konjunktivitida	vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus	vzácné
Srdeční poruchy	palpitace	méně časté
	bradykardie, kardiovaskulární porucha	vzácné
Cévní poruchy	návaly horka/zrudnutí	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	škytavka	časté
	orofaryngeální bolest, kýchání, kašel, postnazální zatékání hlenu, podráždění v krku	vzácné
Gastrointestinální poruchy	zácpa, dyspepsie	časté
	říhání, nauzea†, zvracení†, refluxní choroba jícnu, bolest břicha, sucho v ústech, flatulence	méně časté
	perforace duodenálního vředu, stomatitida, abdominální distenze, tvrdá stolice, neutropenická kolitida	vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka, akné	méně časté

	fotosenzitivní reakce, hyperhidróza, seborea, kožní léze, svědivá vyrážka, Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza	vzácné
	svědění, kopřivka	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	svalová slabost, svalové spasmy	vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	dysurie	méně časté
	polakisurie	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	časté
	astenie, malátnost	méně časté
	edém, hrudní diskomfort, poruchy chůze	vzácné
Vyšetření	zvýšení hladin ALT	časté
	zvýšení hladin AST, zvýšení hladin alkalické fosfatázy v krvi	méně časté
	hematurie, hyponatremie, pokles tělesné hmotnosti, neutropenie, glykosurie, zvýšený výdej moči	vzácné

†Nauzea a zvracení byly parametry účinnosti v prvních 5 dnech následujících po chemoterapii a byly hlášeny jako nežádoucí účinky až následně.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Profily nežádoucích účinků u dospělých v prodloužených studiích s vysoce (HEC) nebo středně (MEC) emetogenní chemoterapií s opakovanými až 6 dalšími cykly chemoterapie byly celkově podobné jako profily pozorované v 1. cyklu.

V další aktivně kontrolované klinické studii u 1 169 dospělých pacientů léčených aprepitantem a vysoce emetogenní chemoterapií (HEC) byl profil nežádoucích účinků obecně podobný profilu, který byl pozorovaný v ostatních studiích s vysoce emetogenní chemoterapií (HEC) s aprepitantem.

Non-CINV studie

U dospělých pacientů léčených jednou 40mg dávkou aprepitantu pro pooperační nauzeu a zvracení (PONV) byly pozorovány další nežádoucí účinky s větším výskytem než u ondansetronu: bolest horní poloviny břicha, abnormální střevní zvuky, zácpa*, dysartrie, dušnost, hypestezie, insomnie, mióza, nauzea, senzitivní poškození, žaludeční diskomfort, subileus*, snížená zraková ostrost, sípot.

* Hlášeno u pacientů užívajících vyšší dávky aprepitantu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře
sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

V případě předávkování je třeba aprepitant vysadit a zahájit obecnou podpůrnou léčbu a sledování pacienta. Vzhledem k antiemetickému účinku aprepitantu může být snaha o vyvolání zvracení pomocí léčivých přípravků neúčinná.

Aprepitant nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika, ATC kód: A04AD12

Aprepitant je u člověka selektivním antagonistou substance P s vysokou afinitou k NK1 receptorům (neurokininové receptory).

Třídenní režim aprepitantu u dospělých

Ve 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích zahrnujících celkem 1 094 dospělých pacientů léčených chemoterapií obsahující cisplatinu $\geq 70 \text{ mg/m}^2$, byl aprepitant v kombinaci s léčebným režimem ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) srovnáván se standardním režimem (placebo plus ondansetron 32 mg podaný intravenózně 1. den plus dexamethason 20 mg podaný perorálně 1. den a dexamethason 8 mg podaný perorálně dvakrát denně 2. až 4. den). I když se v klinických studiích používal ondansetron v dávce 32 mg intravenózně, nejedná se již o doporučenou dávku. Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT₃ viz informace o daném přípravku.

Účinnost se hodnotila pomocí následujícího souhrnného parametru: úplná odpověď (definovaná jako žádné emetické epizody a nepoužití záchranné léčby) primárně v 1. cyklu. Výsledky se hodnotily v každé studii jednotlivě a pro 2 studie dohromady.

Přehled hlavních výsledků studií z kombinované analýzy je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1

Procento dospělých pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií s odpovědí na léčbu podle léčebných skupin a fáze – 1. cyklus

	Režim s aprepitantem (n = 521) † %	Standardní terapie (n = 524) † %	Rozdíly* % (95% CI)	
SOUHRNNÝ PARAMETR				

Úplná odpověď (bez zvracení a záchranné léčby)

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

JEDNOTLIVÁ KRITÉRIA**Bez zvracení (žádné emetické epizody bez ohledu na použití záchranné léčby)**

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

Bez signifikantní nauzey (maximálně VAS < 25 mm na stupnici 0-100 mm)

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

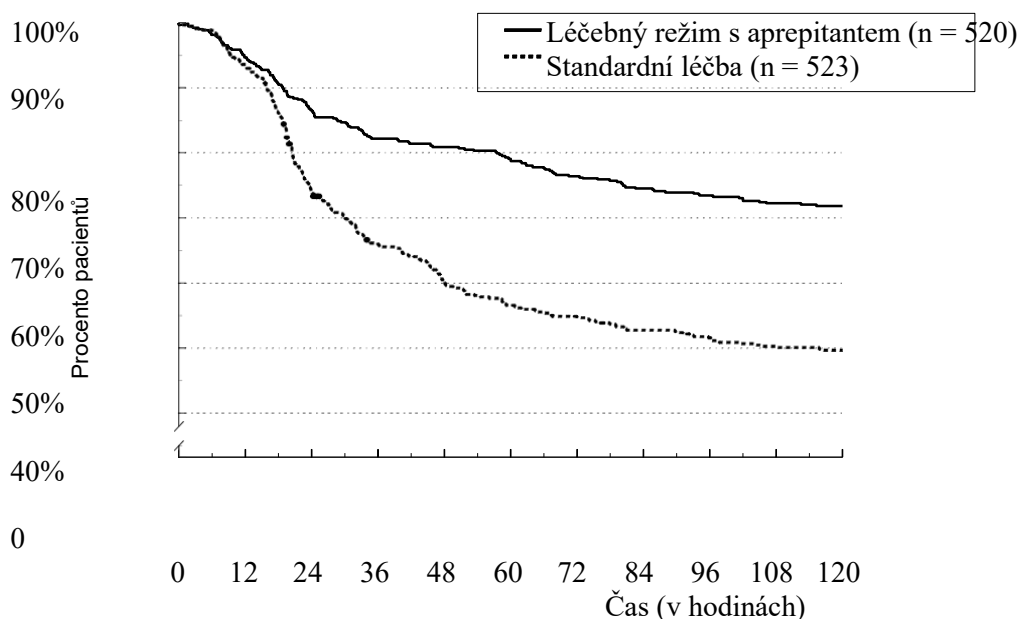
* Intervaly spolehlivosti (CI) byly vypočítány bez korekce pro pohlaví a současně podávanou chemoterapii, které byly zahrnuty do primární analýzy míry pravděpodobnosti a logistických modelů.

† Jeden pacient v režimu pouze s aprepitantem měl data v akutní fázi a byl vyřazen z celkové analýzy a analýzy prodloužené fáze; jeden pacient pouze ve standardním režimu měl data v prodloužené fázi a byl vyřazen z celkové analýzy a analýzy akutní fáze.

Odhad doby do první epizody zvracení v kombinované analýze je zobrazen vynesením hodnot metodou Kaplan-Meiera v grafu 1.

Graf 1

Procento dospělých pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií, u nichž nedošlo k epizodě zvracení – 1. cyklus



Statisticky významné rozdíly v účinnosti byly rovněž pozorovány v každé z těchto 2 jednotlivých studií.

V těchto stejných 2 klinických studiích pokračovalo 851 dospělých pacientů v prodloužené studii s opakovanými až 5 dalšími cykly chemoterapie. Účinnost režimu s aprepitantem zůstala během všech cyklů zřejmě zachována.

V randomizované, dvojité zaslepené studii s celkovým počtem 866 dospělých pacientů (864 žen, 2 muži) léčených chemoterapií, která zahrnovala cyklofosfamid 750–1 500 mg/m²; nebo cyklofosfamid 500–1 500 mg/m² a doxorubicin (≤ 60 mg/m²) nebo epirubicin (≤ 100 mg/m²), byl aprepitant v kombinaci s režimem obsahujícím ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) srovnáván se standardní terapií (placebo plus ondansetron 8 mg perorálně (dvakrát 1. den a každých 12 hodin 2. a 3. den) plus dexamethason 20 mg perorálně 1. den).

Účinnost se hodnotila pomocí souhrnného parametru: úplná odpověď (definovaná jako žádné emetické epizody a nepoužití záchranné léčby) primárně během 1. cyklu.

Přehled hlavních výsledků studie je uveden v Tabulce 2.

Tabulka 2

Procento dospělých pacientů odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze – 1. cyklus středně emetogenní chemoterapie

	Režim s aprepita ntem (n = 433) †	Standard ní terapie (n = 424)	Rozdíly*
SOUHRNNÝ PARAMETR			

	%	%	%	(95% CI)
Úplná odpověď (bez zvracení a záchranné léčby)				
Celkem (0-120 hodin)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 hodin	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 hodin	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)

JEDNOTLIVÁ KRITÉRIA

Bez zvracení (žádné emetické epizody bez ohledu na použití záchranné léčby)				
Celkem (0-120 hodin)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 hodin	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 hodin	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Bez signifikantní nauzey (maximálně VAS < 25 mm na stupnici 0-100 mm)				
Celkem (0-120 hodin)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 hodin	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 hodin	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Interval spolehlivosti byly vypočítány bez korekce na věkovou kategorii (<55 let, ≥55 let) a skupinu hodnotitelů, které byly zahrnuty do primární analýzy míry pravděpodobnosti a logistických modelů.

† Jeden pacient v režimu pouze s aprepitantem měl data v akutní fázi a byl vyřazen z celkové analýzy a analýzy prodloužené fáze.

Ve stejné klinické studii pokračovalo 744 dospělých pacientů v prodloužené studii s opakovanými až 3 dalšími cykly chemoterapie. Účinnost režimu s aprepitantem zůstala během všech cyklů zřejmě zachována.

Ve druhé multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené studii s paralelní skupinou byl režim s aprepitantem porovnáván se standardní léčbou u 848 dospělých pacientů (652 žen, 196 mužů), kterým byl podáván chemoterapeutický režim, který zahrnoval jakékoli intravenózní dávky oxaliplatiny, karboplatiny, epirubicinu, idarubicinu, ifosfamid, irinotekanu, daunorubicinu, doxorubicinu; cyklofosfamid intravenózně (< 1 500 mg/m²) nebo cytarabin intravenózně (>1 g/m²). Pacientům, kterým byl podáván režim s aprepitantem, byla chemoterapie podávána pro různé typy nádorů, včetně nádorů prsu u 52 %, gastrointestinálních nádorů u 21 % včetně kolorektálního karcinomu, nádorů plic u 13 % a gynekologických nádorů u 6 %. Režim s aprepitantem v kombinaci s režimem ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) byl porovnáván se standardní léčbou (placebo v kombinaci s ondansetronem 8 mg perorálně (dvakrát 1. den a každých 12 hodin 2. a 3. den) plus dexamethason 20 mg perorálně 1. den).

Účinnost byla založena na vyhodnocení následujících primárních a klíčových sekundárních cílových parametrů: žádné zvracení za celé období (0 až 120 hodin po chemoterapii), vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti režimu s aprepitantem při chemoterapii vyvolané nauzeje a zvracení (CINZ) a úplná odpověď (definovaná jako žádné zvracení a žádné použití záchranné léčby) za celé období (0 až 120 hodin po chemoterapii). Navíc jako exploratorní cílový parametr účinnosti byla sledována žádná signifikantní nauzea za celé období (0 až 120 hodin po chemoterapii), jak v akutní, tak i prodloužené fázi formou post-hoc analýzy.

Přehled klíčových výsledků studie je uveden v Tabulce 3.

Tabulka 3

Procento dospělých pacientů odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze pro studii 2 – 1. cyklus středně emetogenní chemoterapie

Režim s aprepitantem (n = 425)	Standard ní terapie (n = 406)	Rozdíly*
--------------------------------	---	----------

	%	%	%	(95% CI)
Úplná odpověď (bez zvracení a záchranné léčby)				
Celkem (0-120 hodin)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 hodin	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 hodin	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Bez zvracení (žádné emetické epizody bez ohledu na použití záchranné léčby)				
Celkem (0-120 hodin)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 hodin	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
15-120 hodin	77,9	66,8	11,1	(5,1;17,1)
Bez signifikantní nauzey (maximálně VAS < 25 mm na stupnici 0-100 mm)				
Celkem (0-120 hodin)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 hodin	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
15-120 hodin	74,9	69,5	5,4	(-0,7;11,5)

*Intervaly spolehlivosti byly vypočítány bez korekce podle pohlaví a oblasti, které byly zařazeny v primární analýze za použití logistických modelů.

Přínos kombinované terapie s aprepitantem u celé hodnocené populace byl dán zejména výsledky pozorovanými u pacientů s nedostatečnou kontrolou při standardním režimu, stejně jako u žen, i když výsledky byly početně lepší bez ohledu na věk, typ nádoru nebo pohlaví. Úplné odpovědi bylo dosaženo u 209/324 (65 %) žen v případě režimu s aprepitantem a u 161/320 (50 %) žen při standardní terapii, u mužů šlo v případě režimu s aprepitantem o 83/101 (82 %) mužů a při standardní terapii o 68/87 (78 %) mužů.

Pediatrická populace

V randomizované, dvojitě zaslepené klinické studii, kontrolované aktivním komparátorem, která zahrnovala 302 dětí a dospívajících (ve věku 6 měsíců až 17 let), kterým se podávala středně nebo vysoce emetogenní chemoterapie, byl režim s aprepitantem porovnáván s kontrolním režimem prevence CINZ. Účinnost režimu s aprepitantem byla hodnocena v jednom cyklu (1. cyklus). Pacienti měli v následných cyklech (volitelné cykly 2 až 6) možnost dostávat aprepitant v otevřeném uspořádání; v těchto volitelných cyklech však účinnost hodnocena nebyla. Režim s aprepitantem u dospívajících ve věku 12 až 17 let (n = 47) sestával z tobolek aprepitantu, 125 mg podávaných perorálně 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Režim s aprepitantem u dětí ve věku 6 měsíců až méně než 12 let (n = 105) sestával z aprepitantu ve formě prášku pro perorální suspenzi, podávaného v dávce 3,0 mg/kg (do dávky 125 mg) perorálně 1. den a v dávce 2,0 mg/kg (do dávky 80 mg) perorálně 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Kontrolní režim u dospívajících ve věku 12 až 17 let (n = 48) a dětí ve věku 6 měsíců až méně než 12 let (n = 102) sestával z placeba místo aprepitantu 1., 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Aprepitant či placebo se podávaly 1 hodinu před zahájením chemoterapie, ondansetron se podával 30 minut před zahájením chemoterapie. Jako součást antiemetického režimu pro pediatrické pacienty byl u obou věkových skupin povolen intravenózní dexamethason, a to podle rozhodnutí lékaře. U pediatrických pacientů léčených aprepitantem bylo požadováno snížení dávky (50%) dexamethasonu. U pediatrických pacientů léčených kontrolním režimem nebylo snížení dávky požadováno. Z pediatrických pacientů používalo v 1. cyklu ve skupině léčené režimem s aprepitantem dexamethason 29 % pacientů a ve skupině s kontrolním režimem 28 % pacientů.

Antiemetická aktivita aprepitantu byla hodnocena během 5denního (120 hodin) období po zahájení chemoterapie v 1. dnu. Primárním cílovým parametrem byla úplná odpověď v pozdní fázi (25 až 120 hodin po zahájení chemoterapie) v 1. cyklu. Přehled klíčových výsledků studie je uveden v Tabulce 4.

Tabulka 4

Počet (%) pediatrických pacientů s úplnou odpovědí a bez zvracení podle léčebné skupiny a fáze – 1.cykus (populace se záměrem léčit)

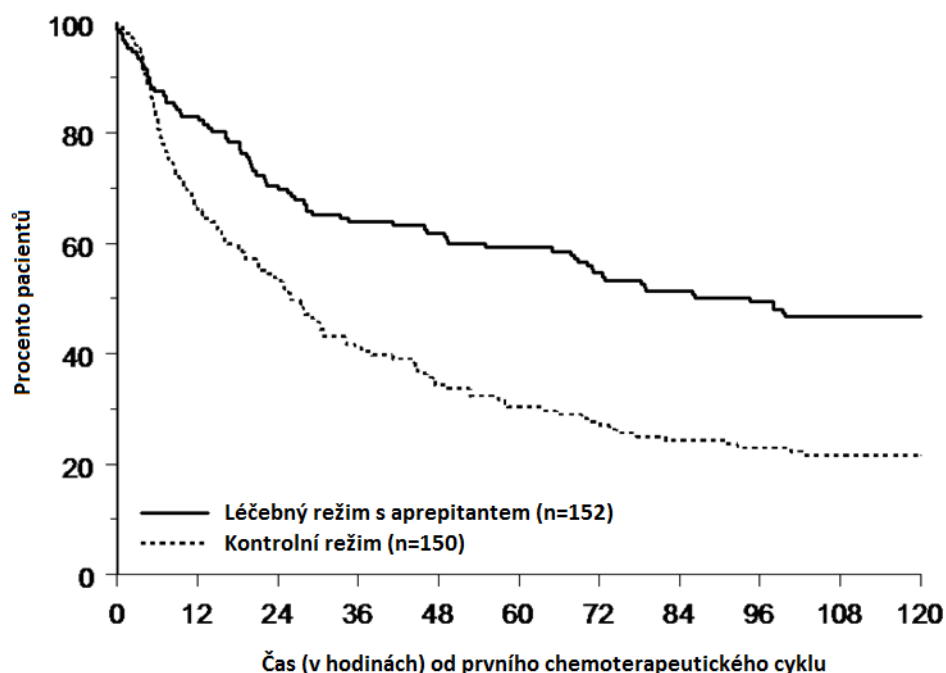
	Režim s aprepitantem n/m (%)	Kontrolní režim n/m (%)
PRIMÁRNÍ CÍLOVÝ PARAMETR		
Úplná odpověď* – pozdní fáze	77/152 (50,7)†	39/150 (26,0)

DALŠÍ PŘEDEM DEFINOVANÉ CÍLOVÉ PARAMETRY		
Úplná odpověď* – akutní fáze	101/152 (66,4)‡	78/150 (52,0)
Úplná odpověď* – celkové období	61/152 (40,1)†	30/150 (20,0)
Bez zvracení§ – celkové období	71/152 (46,7)†	32/150 (21,3)
*Úplná odpověď = žádné zvracení ani říhání nebo pocit na zvracení naprázdno a žádné použití záchranné medikace. †p < 0,01 v porovnání s kontrolním režimem ‡p < 0,05 v porovnání s kontrolním režimem §Žádné zvracení = žádné zvracení ani říhání nebo pocit na zvracení n/m = počet pacientů s požadovanou odpovědí/počet pacientů zařazených v daný okamžik. Akutní fáze: 0 až 24 hodin po zahájení chemoterapie. Pozdní fáze: 25 až 120 hodin po zahájení chemoterapie. Celkové období: 0 až 120 hodin po zahájení chemoterapie.		

Odhadovaná doba do prvního zvracení po zahájení chemoterapie byla u režimu s aprepitantem delší (odhadovaný medián doby do prvního zvracení byl 94,5 hodiny) v porovnání se skupinou s kontrolním režimem (odhadovaný medián doby do prvního zvracení byl 26,0 hodiny), jak je zobrazeno Kaplan-Meierovými křivkami v grafu 2.

Graf 2

Doba do první epizody zvracení od začátku podávání chemoterapie pediatrickým pacientům v celkovém období - 1. cyklus (populace se záměrem léčit)



Analýza účinnosti u subpopulací v 1. cyklu prokázala, že režim s aprepitantem poskytoval lepší kontrolu než kontrolní režim, pokud jde o cílový parametr úplná odpověď, a to bez ohledu na věkovou kategorii, pohlaví, podání dexamethasonu k antiemetické profylaxi a emetogenu chemoterapie.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika aprepitantu má nelineární charakter. Clearance i absolutní biologická dostupnost se se zvyšováním dávky snižují.

Absorpce

Průměrná hodnota biologické dostupnosti perorálně podaného aprepitantu činí 67 % u 80mg tobolky a 59 % u 125mg tobolky. Průměrná maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) aprepitantu byla dosažena přibližně po 4 hodinách (t_{max}). Perorální podání tobolky spolu se standardní snídaní

s kalorickou hodnotou přibližně 800 kcal vedlo až ke 40% zvýšení hodnoty AUC aprepitantu. Toto zvýšení se nepovažuje za klinicky významné.

Farmakokinetika aprepitantu má nelineární charakter v celém rozsahu klinických dávek. U mladých zdravých dospělých jedinců bylo zvýšení hodnoty $AUC_{0-\infty}$ o 26 % větší, než byla proporcionální dávka mezi jednotlivými 80mg a 125mg dávkami podanými po jídle.

Po perorálním podání jednorázové 125mg dávky aprepitantu 1. den a dávky 80 mg jednou denně 2. a 3. den dosáhla hodnota AUC_{0-24h} (průměrná hodnota \pm standardní odchylka) $19,6 \pm 2,5 \mu g \cdot h/ml$ 1. den a $21,2 \pm 6,3 \mu g \cdot h/ml$ 3. den. Hodnota C_{max} činila 1. den $1,6 \pm 0,36 \mu g/ml$ a 3. den $1,4 \pm 0,22 \mu g/ml$.

Distribuce

Aprepitant se ve vysoké míře váže na proteiny, s průměrnou hodnotou 97 %. Geometrická průměrná hodnota zdánlivého distribučního objemu v rovnovážném stavu (V_{dss}) je u člověka přibližně 66 litrů.

Biotransformace

Aprepitant prochází rozsáhlou biotransformací. U zdravých mladých dospělých jedinců vykazuje aprepitant po dobu 72 hodin po jednorázové intravenózní dávce 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu, což je proléčivo aprepitantu, v plazmě přibližně 19 % radioaktivity, což ukazuje na značnou přítomnost metabolitů v plazmě. V lidské plazmě bylo zjištěno dvanáct metabolitů aprepitantu. Metabolismus aprepitantu probíhá ve velké míře cestou oxidace v morfolinovém kruhu a jeho postranních řetězcích a výsledné metabolity jsou pouze slabě aktivní. *In vitro* studie s lidskými jaterními mikrozomy ukazují, že aprepitant je metabolizován primárně prostřednictvím CYP3A4, případně s malým podílem CYP1A2 a CYP2C19.

Eliminace

Aprepitant se v nezměněné podobě močí nevyklučuje. Metabolity se vylučují močí a stolicí cestou biliární exkrece. Po jednorázovém intravenózním podání dávky 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu, což je proléčivo aprepitantu, zdravým jedincům bylo 57 % radioaktivity zjištěno v moči a 45 % ve stolici.

Plazmatická clearance aprepitantu závisí na dávce, se zvyšující se dávkou se snižuje a v rozmezí terapeutických dávek se pohybovala přibližně na hodnotách od 60 do 72 ml/min. Terminální poločas se pohyboval v rozmezí přibližně od 9 do 13 hodin.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Starší pacienti

Po perorálním podání jednorázové 125mg dávky aprepitantu 1. den a 80mg dávky jednou denně 2. až 5. den byla hodnota AUC_{0-24h} aprepitantu 1. den o 21 % vyšší a 5. den o 36 % vyšší u starších pacientů (≥ 65 let) v porovnání s mladšími dospělými. Hodnota C_{max} byla u starších pacientů ve srovnání s mladšími dospělými 1. den o 10 % vyšší a 5. den o 24 % vyšší. Tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné. U starších pacientů není nutné dávku upravovat.

Pohlaví

Po perorálním podání jednorázové 125mg dávky aprepitantu byla hodnota C_{max} aprepitantu o 16 % vyšší u žen v porovnání s muži. Poločas aprepitantu je o 25 % nižší u žen v porovnání s muži a k dosažení t_{max} dochází zhruba ve stejnou dobu. Tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné. Dávku aprepitantu není nutné podle pohlaví pacienta upravovat.

Porucha funkce jater

Lehká porucha funkce jater (Childova-Pughova klasifikace, třída A) neovlivňuje farmakokinetiku aprepitantu v klinicky významné míře. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutné dávku upravovat. Z dostupných údajů nelze činit žádné závěry ohledně vlivu středně těžké poruchy funkce jater (Childova-Pughova klasifikace, třída B) na farmakokinetiku aprepitantu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Childova-Pughova klasifikace, třída C) nejsou k dispozici žádné klinické ani farmakokinetické údaje.

Porucha funkce ledvin

Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min) a pacientům v terminálním stádiu onemocnění ledvin (end stage renal disease, ESRD) s potřebou hemodialýzy byla podána jednorázová 240mg dávka aprepitantu.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se hodnota $AUC_{0-\infty}$ celkového aprepitantu (nevázaného i vázaného na proteiny) ve srovnání se zdravými jedinci snížila o 21 % a hodnota C_{max} se snížila o 32 %. U pacientů s ESRD podstupujících hemodialýzu se hodnota $AUC_{0-\infty}$ celkového aprepitantu snížila o 42 % a hodnota C_{max} se snížila o 32 %. Vzhledem k mírnému poklesu vazby aprepitantu na proteiny u pacientů s renálním onemocněním nebyla hodnota AUC farmakologicky aktivního nenavázaného aprepitantu u pacientů s poruchou funkce ledvin ve srovnání se zdravými jedinci významně ovlivněna. Hemodialýza prováděná 4 nebo 48 hodin po podání dávky neměla na farmakokinetiku aprepitantu významný účinek; v dialyzátu bylo zjištěno méně než 0,2 % dávky.

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů s ESRD podstupujících hemodialýzu není nutné dávku aprepitantu upravovat.

Pediatrická populace

V rámci 3denního režimu s dávkováním aprepitantu v tobolkách (125/80/80 mg) u dospívajících pacientů (ve věku 12 až 17 let) se u většiny pacientů 1. den dosáhlo AUC_{0-24h} nad $17 \mu g \cdot h/ml$ s koncentracemi (C_{min}) na konci 2. a 3. dne nad $0,4 \mu g/ml$. Medián maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) byl 1. den přibližně $1,3 \mu g/ml$ a tato koncentrace se objevila za přibližně 4 hodiny. V rámci 3denního režimu s dávkováním aprepitantu ve formě prášku pro perorální suspenzi (3/2/2 mg/kg) u pacientů ve věku 6 měsíců až méně než 12 let se u většiny pacientů 1. den dosáhlo AUC_{0-24h} nad $17 \mu g \cdot h/ml$ s koncentracemi (C_{min}) na konci 2. a 3. dne nad $0,1 \mu g/ml$. Medián maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) byl 1. den přibližně $1,2 \mu g/ml$ a tato koncentrace se objevila za 5 až 7 hodin.

Populační farmakokinetická analýza aprepitantu u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 17 let) naznačuje, že pohlaví a rasa nemají klinicky významný vliv na farmakokinetiku aprepitantu.

Vztah mezi koncentrací a účinkem

Studie využívající pozitronovou emisní tomografii (PET) s použitím vysoce specifického značení receptorů NK_1 u zdravých mladých mužů ukázaly, že aprepitant prostupuje do mozku a obsazuje receptory NK_1 v závislosti na dávce a koncentraci v plazmě. Předpokládá se, že plazmatické koncentrace aprepitantu dosažené při 3denním léčebném režimu s aprepitantem u dospělých zajišťují více než 95% obsazení receptorů NK_1 v mozku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity po jednorázovém a opakovaném podání přípravku neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Je však nutno mít na paměti, že systémová expozice u hlodavců byla podobná nebo dokonce nižší, než terapeutická expozice u člověka při dávce 125 mg/80 mg. I když nebyly v reprodukčních studiích s expozičními hodnotami pro člověka zjištěny žádné nežádoucí účinky, nelze zejména na základě hodnot expozičních použitých u zvířat dostatečně posoudit riziko pro člověka.

Ve studii juvenilní toxicity na potkanech, kterým se podával aprepitant postnatálně od 10. do 63. dne, docházelo u samic k časnému vaginálnímu otevírání od dávek 250 mg/kg dvakrát denně a u samců k opožděné separaci předkožky, a to od dávek 10 mg/kg dvakrát denně. Nebyl zde žádný odstup od klinicky relevantní expozice. Nedošlo k žádným s léčbou souvisejícím účinkům ohledně páření, fertility či přežití embryí/fetů a nevyskytly se žádné patologické změny reprodukčních orgánů. Ve studii juvenilní toxicity na psech léčených od 14. do 42. postnatálního dne, byla u samců při dávce 6 mg/kg/den pozorována snížená hmotnost varlat a velikosti Leydigových buněk a u samic při dávkách od 4 mg/kg/den byla pozorována zvýšená hmotnost dělohy, hypertrofie dělohy a děložního hrdla a otok vaginálních tkání. Nebyl zde žádný odstup od klinicky relevantní expozice aprepitantu. Při krátkodobé léčbě podle doporučeného dávkovacího režimu se klinický význam těchto zjištění nepovažuje za pravděpodobný.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Sacharóza

Mikrokrytalická celulóza 500 (E 460)

Hyprolóza (HPC-SL) (E 463)

Natrium-lauryl-sulfát

Tobolka (125 mg)

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Tobolka (80 mg)

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al-OPA/Al/PVC blistr obsahující jednu 125mg tobolku.

Al-OPA/Al/PVC blistr obsahující dvě 80mg tobolky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

20/1038/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 2. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 6. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 6. 2026