

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aprepitant Sandoz, 125 mg, kapsułki, twarde + Aprepitant Sandoz, 80 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aprepitant Sandoz, 80 mg

Każda kapsułka twarda zawiera 80 mg aprepitantu (*Aprepitantum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 80 mg sacharozy.

Aprepitant Sandoz, 125 mg

Każda kapsułka twarda zawiera 125 mg aprepitantu (*Aprepitantum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 125 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Aprepitant Sandoz, 80 mg

Nieprzezroczyste żelatynowe kapsułki twarde o rozmiarze 2, z białym korpusem i białym wieczkiem, zawierające białe lub prawie białe peletki.

Aprepitant Sandoz, 125 mg

Nieprzezroczyste żelatynowe kapsułki twarde o rozmiarze 1, z białym korpusem i różowym wieczkiem, zawierające białe lub prawie białe peletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią o dużym i umiarkowanym ryzyku wymiotów u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat.

Produkt leczniczy Aprepitant Sandoz o mocy 125 mg i mocy 80 mg stosuje się jako element leczenia skojarzonego (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Produkt Aprepitant Sandoz podaje się przez 3 dni w ramach schematu leczenia obejmującego kortykosteroid i antagonistę receptora 5-HT₃. Zalecana dawka wynosi 125 mg raz na dobę, doustnie na godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii w 1. dniu oraz 80 mg raz na dobę, doustnie rano w dniach 2. i 3.

Zalecane są następujące schematy leczenia u dorosłych w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym ze stosowaniem emetogennej chemioterapii przeciwnowotworowej:

Schemat leczenia w przypadku chemioterapii o wysokim ryzyku nudności i wymiotów

	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.
Aprepitant	doustnie 125 mg	doustnie 80 mg	doustnie 80 mg	brak
Deksametazon	doustnie 12 mg	doustnie 8 mg	doustnie 8 mg	doustnie 8 mg
Antagonista 5-HT ₃	Standardowa dawka antagonisty receptora 5-HT ₃ . Patrz materiały informacyjne dotyczące właściwego dawkowania wybranego antagonisty receptora 5-HT ₃	brak	brak	brak

Deksametazon należy podać na 30 minut przed chemioterapią w pierwszym dniu i rano w dniach od 2. do 4. Dawka deksametazonu uwzględnia interakcje między substancjami czynnymi.

Schemat leczenia w przypadku chemioterapii o umiarkowanym ryzyku nudności i wymiotów

	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.
Aprepitant	doustnie 125 mg	doustnie 80 mg	doustnie 80 mg
Deksametazon	doustnie 12 mg	brak	brak
Antagonista 5-HT ₃	Standardowa dawka antagonisty receptora 5-HT ₃ . Patrz materiały informacyjne dotyczące właściwego dawkowania wybranego antagonisty receptora 5-HT ₃	brak	brak

Deksametazon należy podać na 30 minut przed chemioterapią w pierwszym dniu. Dawka deksametazonu uwzględnia interakcje między substancjami czynnymi.

Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Aprepitant Sandoz podaje się przez 3 dni w ramach schematu leczenia obejmującego antagonistę receptora 5-HT₃. Zalecana dawka produktu leczniczego Aprepitant Sandoz w postaci kapsułek to 125 mg doustnie w dniu 1. oraz 80 mg doustnie w dniach 2. i 3. Aprepitant Sandoz podaje się doustnie w dniach 1., 2. i 3. na 1 godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii. Jeśli chemioterapia nie jest podawana w 2. i 3. dniu, produkt leczniczy Aprepitant Sandoz należy podawać rano. W celu uzyskania informacji na temat właściwego dawkowania wybranego antagonisty receptora 5-HT₃ należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Jeśli razem z produktem Aprepitant Sandoz podawany jest kortykosteroid, taki jak deksametazon, jego dawka powinna stanowić 50% zwykle stosowanej dawki (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kapsułek Aprepitant Sandoz o mocy 80 mg i 125 mg u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Brak dostępnych danych. Należy zapoznać się z ChPL dla proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w celu uzyskania informacji dotyczących właściwego dawkowania u niemowląt, małych dzieci i dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat.

Dane ogólne

Liczba danych dotyczących skuteczności skojarzonego leczenia z zastosowaniem innych kortykosteroidów i antagonistów receptora 5-HT₃ jest ograniczona. Dodatkowe informacje dotyczące skojarzonego leczenia z kortykosteroidami, patrz punkt 4.5. Należy zapoznać się z ChPL jednocześnie stosowanych antagonistów receptora 5-HT₃.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2).

Płeć

Nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na płeć (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u poddawanych hemodializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowywanie dawki nie jest konieczne. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów należy stosować produkt Aprepitant Sandoz z zachowaniem ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Kapsułkę twardą należy połykać w całości. Produkt leczniczy można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów należy stosować aprepitant z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.2).

Interakcje związane z CYP3A4

Aprepitant należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie doustne substancje czynne metabolizowane głównie przez CYP3A4 oraz substancje o wąskim indeksie terapeutycznym, takie jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanył, pochodne alkaloidów sporyszu, fentanył i chinidyna (patrz punkt 4.5). Ponadto należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania z irynotekaniem, gdyż takie skojarzenie może spowodować zwiększenie działania toksycznego.

Jednoczesne stosowanie z warfaryną (substrat CYP2C9)

U pacjentów przyjmujących długotrwale warfarynę należy ściśle kontrolować wartość znormalizowanego współczynnika protrombinowego (ang. *International Normalised Ratio*, INR) podczas stosowania aprepitantu i przez 14 dni po każdym 3-dniowym kursie leczenia aprepitantem (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

Skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w trakcie leczenia aprepitantem i przez 28 dni po jego zastosowaniu. W trakcie leczenia aprepitantem i przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej jego dawki należy stosować inne, niehormonalne dodatkowe metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.5).

Kapsułki produktu Aprepitant Sandoz zawierają sacharozę.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Aprepitant (125 mg/80 mg) jest substratem, umiarkowanym inhibitorem oraz induktorem CYP3A4. Aprepitant jest także induktorem CYP2C9. Podczas stosowania aprepitantu następuje zahamowanie aktywności CYP3A4. Po zakończeniu leczenia aprepitant powoduje przemijające, łagodne pobudzenie aktywności CYP2C9, CYP3A4 oraz procesu glukuronidacji. Wydaje się, że aprepitant nie wchodzi w interakcję z białkiem transportującym glikoproteiną P, na co wskazuje brak interakcji aprepitantu z digoksyną.

Wpływ aprepitantu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Hamowanie aktywności CYP3A4

Aprepitant (125 mg/80 mg), jako umiarkowany inhibitor CYP3A4, może zwiększać stężenia w osoczu jednocześnie stosowanych substancji czynnych metabolizowanych przez CYP3A4. Podczas 3-dniowego leczenia aprepitantem całkowita ekspozycja na doustnie podawane substraty CYP3A4 może zwiększyć się nawet około 3-krotnie. Spodziewany jest mniejszy wpływ aprepitantu na stężenia substratów CYP3A4 podawanych dożylnie. Aprepitantu nie wolno stosować jednocześnie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.3). Hamowanie aktywności CYP3A4 przez aprepitant może spowodować zwiększenie stężenia tych substancji czynnych w osoczu, co może prowadzić do poważnych lub zagrażających życiu reakcji. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aprepitantu i doustnie podawanych substancji czynnych metabolizowanych głównie przez CYP3A4 oraz o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanyl, diergotamina, ergotamina, fentanyl i chinidyna (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy

Deksametazon

Zwykle stosowaną doustną dawkę deksametazonu należy zmniejszyć o około 50% podczas jednoczesnego stosowania z aprepitantem w schemacie 125 mg/80 mg. Dawkę deksametazonu podawaną w trakcie badań klinicznych dotyczących nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię wybrano z uwzględnieniem jego interakcji z substancjami czynnymi (patrz punkt 4.2). Aprepitant podawany według schematu 125 mg w skojarzeniu z 20 mg deksametazonu doustnie w 1. dniu oraz w dawce 80 mg na dobę w skojarzeniu z 8 mg deksametazonu doustnie w dniach od 2. do 5., zwiększał 2,2-krotnie wartość AUC deksametazonu (substratu CYP3A4) w 1. i 5. dniu.

Metyloprednizolon

Podczas jednoczesnego stosowania z aprepitantem w schemacie 125 mg/80 mg, zwykle stosowaną dożylną dawkę metyloprednizolonu należy zmniejszyć o około 25%, a zwykle stosowaną doustną dawkę metyloprednizolonu należy zmniejszyć o około 50%. Podczas stosowania schematu obejmującego aprepitant w dawce 125 mg w skojarzeniu ze 125 mg metyloprednizolonu dożylnie w 1. dniu i aprepitant w dawce 80 mg na dobę w skojarzeniu z 40 mg metyloprednizolonu doustnie w dniach 2. i 3., wartość AUC metyloprednizolonu (substrat CYP3A4) zwiększała się 1,3-krotnie w 1. dniu i 2,5-krotnie w 3. dniu.

Podczas ciągłego stosowania metyloprednizolonu, jego AUC może zmniejszyć się w późniejszych punktach czasowych w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu stosowania aprepitantu ze względu na

pobudzenie aktywności CYP3A4 przez aprepitant. Można spodziewać się, że działanie to będzie silniejsze podczas doustnego podawania metyloprednizolonu.

Chemioterapeutyki

W badaniach farmakokinetycznych aprepitant podawany w schemacie 125 mg w dniu 1. i 80 mg na dobę w dniach 2. i 3., nie wpływał na farmakokinetykę docetakselu podawanego dożylnie w 1. dniu lub winorelbiny podawanej dożylnie w dniu 1. lub dniu 8. Ponieważ wpływ aprepitantu na farmakokinetykę podawanych doustnie substratów CYP3A4 jest większy niż wpływ aprepitantu na farmakokinetykę substratów CYP3A4 podawanych dożylnie, nie można wykluczyć interakcji z podawanymi doustnie chemioterapeutykami metabolizowanymi głównie lub częściowo przez CYP3A4 (np. etopozyd, winorelbina). Należy zachować ostrożność i dodatkowo monitorować pacjentów otrzymujących produkty lecznicze metabolizowane głównie lub częściowo przez CYP3A4 (patrz punkt 4.4). Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie objawów neurotoksyczności (potencjalne działanie niepożądane ifosfamid) po jednoczesnym zastosowaniu aprepitantu z ifosfamidem.

Immunosupresanty

Podczas leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (ang. *chemotherapy induced nausea and vomiting*, CINV) w schemacie 3-dniowym spodziewane jest przejściowe umiarkowane zwiększenie, a następnie łagodne zmniejszenie ekspozycji na immunosupresanty metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporynę, takrolimus, ewerolimus i syrolimus). Ze względu na krótki czas trwania 3-dniowego schematu i zależne od czasu ograniczone zmiany w ekspozycji, nie zaleca się zmniejszenia dawki immunosupresantu podczas 3 dni jednoczesnego stosowania z aprepitantem.

Midazolam

Podczas jednoczesnego stosowania aprepitantu (125 mg/80 mg) i midazolamu lub innych benzodiazepin metabolizowanych przez CYP3A4 (alprazolam, triazolam), należy brać pod uwagę możliwość zwiększenia stężenia midazolamu i benzodiazepiny w osoczu.

Aprepitant zwiększał wartość AUC midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A4) 2,3-krotnie w 1. dniu oraz 3,3-krotnie w 5. dniu, gdy midazolam podawany był w pojedynczej dawce doustnej 2 mg w 1. i 5. dniu leczenia aprepitantu podawanego w dawce 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg/dobę w dniach od 2. do 5.

W innym badaniu z zastosowaniem midazolamu podawanego dożylnie aprepitant stosowano w dawce 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg/dobę w 2. i 3. dniu, a midazolam w dawce 2 mg przed rozpoczęciem 3-dniowego cyklu leczenia aprepitantem oraz w dniach 4., 8. i 15. Aprepitant zwiększył wartość AUC midazolamu o 25% w 4. dniu oraz zmniejszał AUC midazolamu o 19% w 8. dniu i o 4% w 15. dniu. Tego działania nie uznano za istotne klinicznie.

W trzecim badaniu, w którym midazolam podawano dożylnie i doustnie, aprepitant (125 mg w 1. dniu i 80 mg/dobę w 2. i 3. dniu) stosowano razem z ondansetronem (32 mg w 1. Dniu), deksametazonem (12 mg w 1. dniu i 8 mg w dniach od 2. do 4). Takie połączenie (tj. aprepitant, ondansetron i deksametazon) zmniejszało AUC podanego doustnie midazolamu o 16% w 6. dniu, o 9% w 8. dniu, o 7% w 15. dniu i o 17% w 22. dniu. Tego działania nie uznano za istotne klinicznie.

Zakończono dodatkowe badanie z zastosowaniem podawanego dożylnie midazolamu oraz aprepitantu. Midazolam w dawce 2 mg podawano dożylnie 1 godzinę po doustnym podaniu aprepitantu w pojedynczej dawce 125 mg. Wartość AUC midazolamu w osoczu zwiększyła się 1,5-krotnie. Tego działania nie uznano za istotne klinicznie.

Pobudzenie aktywności

Aprepitant, jako łagodny induktor CYP2C9, CYP3A4 i procesu glukuronidacji, może zmniejszać stężenia w osoczu substratów usuwanych tymi drogami w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia. Działanie to może się uwidocznić dopiero po zakończeniu 3-dniowego kursu leczenia aprepitantem. W przypadku substratów CYP2C9 i CYP3A4 pobudzenie aktywności jest przemijające, a najsilniejsze działanie obserwuje się po 3 - 5 dniach od zakończenia 3-dniowego leczenia

aprepitantem. Efekt ten utrzymuje się przez kilka dni, następnie powoli się zmniejsza i staje już nieznaczący klinicznie przed upływem dwóch tygodni od zakończenia leczenia aprepitantem. Doustne przyjmowanie aprepitantu w dawce 80 mg przez 7 dni powoduje również łagodne pobudzenie glukuronidacji. Nie ma danych dotyczących wpływu na aktywność izoenzymów CYP2C8 i CYP2C19. Należy zachować ostrożność podczas stosowania w tym czasie warfaryny, acenokumarolu, tolbutamidu, fenytoiny lub innych substancji czynnych, które są metabolizowane przez CYP2C9.

Warfaryna

U pacjentów przyjmujących długotrwale warfarynę należy ściśle kontrolować znormalizowany współczynnik protrombinowy (INR) podczas podawania aprepitantu i przez 2 tygodnie po każdym 3-dniowym kursie stosowania aprepitantu w celu złagodzenia nudności i wymiotów spowodowanych przez chemioterapię (patrz punkt 4.4). U zdrowych ochotników otrzymujących długotrwale warfarynę, podanie 125 mg aprepitantu w 1. dniu oraz 80 mg/dobę w dniach 2. i 3., nie wpływało na wartość AUC R(+) lub S(-) warfaryny w osoczu w 3. Dniu, ale stwierdzono zmniejszenie o 34% stężenia minimalnego S(-) warfaryny (substrat CYP2C9) wraz ze zmniejszeniem INR o 14% po 5 dniach od zakończenia leczenia aprepitantem.

Tolbutamid

Aprepitant podawany w dawce 125 mg w 1. dniu oraz w dawce 80 mg/dobę w 2. i 3. dniu, zmniejszał wartość AUC tolbutamidu (substrat CYP2C9) o 23% w 4. dniu, o 28% w 8. dniu i o 15% w 15. dniu, gdy tolbutamid podano doustnie w pojedynczej dawce 500 mg przed rozpoczęciem 3-dniowego schematu podawania aprepitantu oraz w dniach 4., 8. i 15.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu aprepitantu możliwe jest zmniejszenie skuteczności hormonalnej antykoncepcji. W trakcie leczenia aprepitantem i przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej jego dawki należy stosować inne, niehormonalne dodatkowe metody zapobiegania ciąży.

W badaniu klinicznym pojedyncze dawki doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i noretyndron podawano w okresie od 1. do 21. dnia jednocześnie z aprepitantem (125 mg w 8. dniu oraz 80 mg/dobę a w dniach 9. i 10.), ondansetronem (dożylnie 32 mg w 8. dniu) i deksametazonem (doustnie 12 mg w 8. dniu oraz 8 mg/dobę w dniach 9., 10. i 11.). W badaniu tym w okresie od 9. do 21. dnia stwierdzono zmniejszenie najmniejszych stężeń etynyloestradiolu o 64% i zmniejszenie najmniejszych stężeń noretyndronu o 60%.

Antagoniści 5-HT₃

W badaniach interakcji klinicznych aprepitant nie wpływał w stopniu istotnym klinicznie na farmakokinetykę ondansetronu, granisetronu lub hydrodolasetronu (czynnego metabolitu dolasetronu).

Wpływ innych produktów leczniczych na parametry farmakokinetyczne aprepitantu

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aprepitantu z substancjami czynnymi hamującymi aktywność CYP3A4 (tj. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon i inhibitory proteazy), gdyż takie połączenie może spowodować kilkukrotne zwiększenie stężenia aprepitantu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Należy unikać jednoczesnego podawania aprepitantu z substancjami czynnymi silnie indukującymi CYP3A4 (tj. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital), gdyż takie połączenie powoduje zmniejszenie stężenia aprepitantu w osoczu, co może prowadzić do zmniejszenia jego skuteczności. Nie zaleca się jednoczesnego podawania aprepitantu i produktów roślinnych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Ketokonazol

W przypadku podania aprepitantu w pojedynczej dawce 125 mg w 5. dniu 10-dniowego schematu stosowania ketokonazolu (silnego inhibitora CYP3A4) w dawce 400 mg na dobę, wartość AUC aprepitantu zwiększyła się około 5-krotnie, a jego średni okres półtrwania w fazie końcowej zwiększył się około 3-krotnie.

Ryfampicyna

W przypadku podania aprepitantu w pojedynczej dawce 375 mg w 9. dniu 14-dniowego schematu stosowania ryfampicyny (silnego induktora CYP3A4) w dawce 600 mg na dobę, wartość AUC aprepitantu zmniejszyła się o 91%, a jego średni okres półtrwania w fazie końcowej zmniejszył się o 68%.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona w trakcie leczenia aprepitantem i przez 28 dni po jego zastosowaniu. W trakcie leczenia aprepitantem i przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej jego dawki należy stosować inne, niehormonalne dodatkowe metody zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania aprepitantu w okresie ciąży. Nie określono w pełni możliwego toksycznego wpływu aprepitantu na rozrodczość, gdyż w badaniach na zwierzętach nie można było uzyskać większej od ekspozycji niż ekspozycja terapeutyczna u ludzi po podaniu dawki 125 mg/80 mg. Badania te nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Nieznany jest potencjalny wpływ układu regulującego neurokininy na rozrodczość. Aprepitant nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Aprepitant przenika do mleka szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy przenika do mleka kobiecego. Z tego względu nie zaleca się karmienia piersią w okresie stosowania aprepitantu.

Płodność

Nie określono w pełni potencjalnego wpływu aprepitantu na płodność, gdyż w badaniach na zwierzętach nie można było uzyskać większej ekspozycji niż ekspozycja terapeutyczna u ludzi. Badania dotyczące płodności nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ na zdolność kojarzenia się w pary, płodność, rozwój zarodka i (lub) płodu oraz liczbę i ruchliwość plemników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aprepitant może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów, jazdy na rowerze i obsługiwanie maszyn. Po zastosowaniu aprepitantu mogą wystąpić zawroty głowy i uczucie zmęczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa aprepitantu oceniano u około 6500 dorosłych w ponad 50 badaniach oraz u 184 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży uczestniczących w 2 głównych badaniach klinicznych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które występowały częściej u dorosłych leczonych według schematu obejmującego aprepitant niż u otrzymujących standardowe leczenie pacjentów poddawanych chemioterapii o wysokim ryzyku wymiotów (ang. *highly emetogenic chemotherapy*, HEC), były: czkawka (4,6% vs. 2,9%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, AlAT (2,8% vs. 1,1%), niestrawność (2,6% vs. 2,0%), zaparcie (2,4% vs. 2,0%), ból głowy (2,0% vs. 1,8%) oraz zmniejszenie łaknienia (2,0% vs. 0,5%). Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym, które występowało częściej u pacjentów leczonych według schematu

obejmującego aprepitant niż u otrzymujących standardowe leczenie pacjentów poddawanych chemioterapii o umiarkowanym ryzyku wymiotów (ang. *moderately emetogenic chemotherapy*, MEC), było zmęczenie (1,4% vs. 0,9%).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi częściej u dzieci i młodzieży leczonych według schematu obejmującego aprepitant niż w grupie kontrolnej podczas stosowania przeciwnowotworowej chemioterapii o ryzyku wymiotów, były: czkawka (3,3% vs. 0,0%) oraz zaczerwienienie twarzy (1,1% vs. 0,0%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W analizie łącznych danych z badań klinicznych dotyczących stosowania HEC i MEC, a także danych uzyskanych w okresie po wprowadzeniu aprepitantu do obrotu, wykazano następujące działania niepożądane, które występowały częściej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży otrzymujących aprepitant niż u pacjentów otrzymujących leczenie standardowe. Kategorie częstości podane w tabeli ustalono na podstawie badań z udziałem dorosłych; częstości obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży były podobne lub mniejsze, chyba że w tabeli wykazano inaczej. Niektórych z działań niepożądanych występujących z mniejszą częstością u dorosłych nie obserwowano w badaniach u dzieci i młodzieży.

Częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie drożdżakowe, zakażenie gronkowcowe	rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszone łaknienie	często
	nadmierne pragnienie	rzadko
Zaburzenia psychiczne	niepokój	niezbyt często
	dezorientacja, nastrój euforyczny	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
	zawroty głowy, senność	niezbyt często
	zaburzenia poznawcze, letarg, zaburzenia smaku	rzadko
Zaburzenia oka	zapalenie spojówek	rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	szum w uszach	rzadko
Zaburzenia serca	kołatanie serca	niezbyt często
	bradykardia, zaburzenia sercowo-naczyniowe	rzadko
Zaburzenia naczyniowe	uderzenia gorąca/zaczerwienienie skóry, głównie twarzy	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	czkawka	często
	ból jamy ustnej i gardła, kichanie, kaszel, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, podrażnienie gardła	rzadko
	zaparcie, niestrawność	często
Zaburzenia żołądka i jelit	odbijanie się, nudności [†] , wymioty [†] , refluks żołądkowo-przełykowy, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, wzdęcie	niezbyt często
	perforacja wrzodu dwunastnicy, zapalenie jamy ustnej, rozdęcie brzucha, twarde stolce, zapalenie jelita grubego w przebiegu neutropenii	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki	wysypka, trądzik	niezbyt często

podskórnej	reakcja nadwrażliwości na światło, nadmierne pocenie się, łojotok, uszkodzenie skóry, swędząca wysypka, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	rzadko
	świąd, pokrzywka	częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	osłabienie mięśni, skurcze mięśni	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	trudności w oddawaniu moczu	niezbyt często
	wielomocz	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	często
	osłabienie, złe samopoczucie	niezbyt często
	obrzęk, odczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, zaburzenia chodu	rzadko
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AlAT	często
	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	niezbyt często
	obecność krwinek czerwonych w moczu, zmniejszenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofilów, glukozuria, wydalanie zwiększonej ilości moczu	rzadko

† Nudności i wymioty były parametrami skuteczności leczenia aprepitantem w ciągu pierwszych 5 dni po chemioterapii i zgłaszane były jako działania niepożądane dopiero po tym czasie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Profil działań niepożądanych u dorosłych podczas rozszerzonej fazy badań dotyczących HEC i MEC z zastosowaniem wielokrotnego (do 6 dodatkowych kursów chemioterapii) stosowania aprepitantu, były na ogół podobne do tych obserwowanych w 1. cyklu.

W dodatkowym badaniu klinicznym z aktywną grupą kontrolną u 1169 dorosłych pacjentów otrzymujących aprepitant i HEC, profil działań niepożądanych był zasadniczo podobny do obserwowanego w innych badaniach z zastosowaniem HEC i aprepitantu.

Dodatkowymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi u dorosłych pacjentów otrzymujących aprepitant z powodu pooperacyjnych nudności i wymiotów (ang. *postoperative nausea and vomiting*, PONV), występującymi częściej niż po zastosowaniu ondansetronu, były: ból w nadbrzuszu, nieprawidłowe dźwięki w jelitach, zaparcie*, zaburzenia mowy, duszność, niedoczulica, bezsenność, zwężenie źrenic, nudności, zaburzenia zmysłów, odczucie dyskomfortu w żołądku, niedrożność przepuszczająca*, zmniejszenie ostrości widzenia, świszczący oddech.

*Zgłaszano u pacjentów przyjmujących większe dawki aprepitantu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie aprepitantu i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz obserwację pacjenta. Ze względu na przeciwwymiotne działanie aprepitantu, wywoływanie wymiotów poprzez podanie produktów leczniczych może nie być skuteczne.

Aprepitantu nie można usunąć metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom.
Kod ATC: A04AD12

Aprepitant jest wybiórczym antagonistą o wysokim powinowactwie, działającym na ludzkie receptory neurokininowe 1 (NK1) substancji P.

3-dniowy schemat leczenia aprepitantem u dorosłych

W dwóch randomizowanych badaniach z podwójnie ślełą próbą, obejmujących łącznie 1094 dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny w dawce ≥ 70 mg/m², porównano schemat leczenia aprepitantem w skojarzeniu z ondansetronem i deksametazonem (patrz punkt 4.2) z leczeniem standardowym (placebo plus 32 mg ondansetronu dożylnie w 1. dniu plus 20 mg deksametazonu doustnie w 1. dniu i 8 mg doustnie dwa razy na dobę w dniu 2. i 4.).

Wprawdzie w badaniach klinicznych stosowano ondansetron w dożylniej dawce 32 mg, ale dawka ta nie jest już zalecana. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi odpowiedniego dawkowania wybranego antagonisty receptora 5-HT₃, podanymi w materiałach informacyjnych.

Skuteczność leczenia oceniano na podstawie złożonego parametru: odpowiedź całkowita (określona jako brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”) głównie w 1. cyklu leczenia. Wyniki określono dla każdego badania osobno oraz dla 2 badań łącznie.

W tabeli 1 przedstawiono podsumowanie głównych wyników łącznej analizy badań.

Tabela 1 Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących HEC, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, z podziałem na grupy leczenia i fazy – Cykl 1.

	Schemat leczenia z aprepitantem (N=521) [†] %	Leczenie standardowe (N=524) [†] %	Różnice* % (95% CI)	
WSKAŹNIKI ZBIORCZE				
Całkowita odpowiedź (brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”)				
Ogółem (0-120 godzin)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 godziny	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 godzin	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
WSKAŹNIKI INDYWIDUALNE				
Brak wymiotów (niezależnie od stosowania leków „w razie potrzeby”)				
Ogółem (0-120 godzin)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 godziny	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 godzin	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Brak istotnych nudności (maksymalny wynik wg VAS <25 mm w skali 0–100 mm)				
Ogółem (0-120 godzin)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 godzin	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

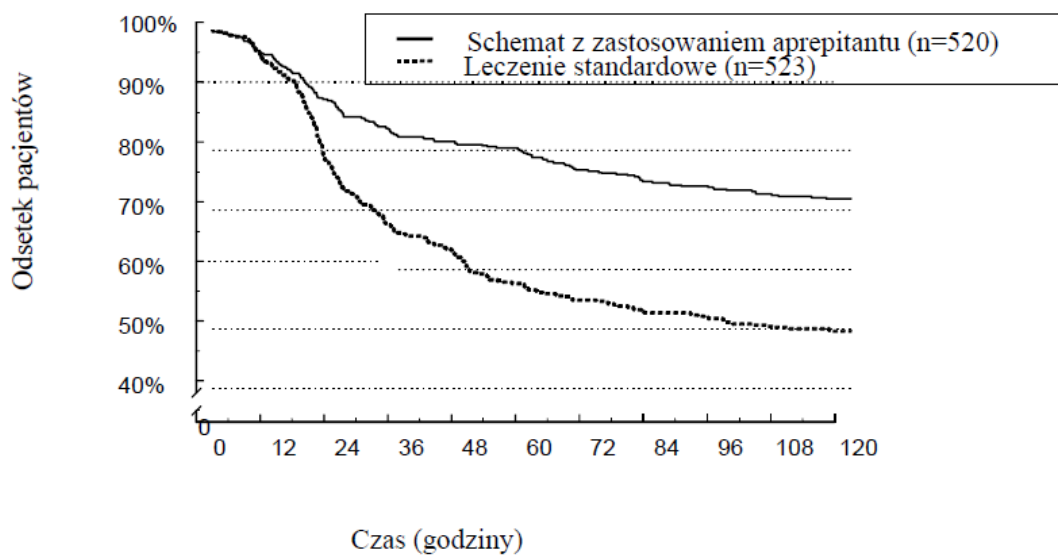
* Przedziały ufności obliczono bez dostosowania pod względem płci i jednoczesnej chemioterapii, które uwzględniono w podstawowej analizie ilorazów szans i modelach logistycznych.

† Dane od jednego pacjenta z grupy otrzymującej aprepitant dotyczyły fazy ostrej i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy opóźnionej. Dane od jednego pacjenta z grupy

otrzymującej leczenie standardowe dotyczyły opóźnionej fazy i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy ostrej.
VAS = wizualna skala analogowa

Szacowany czas do wystąpienia pierwszych wymiotów w analizie złożonej przedstawiono w formie krzywej Kaplana-Meiera na rycinie 1.

Rycina 1
Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących HEC, u których nie występowały wymioty w danym czasie – cykl 1.



Statystycznie znamienne różnice skuteczności obserwowano również w każdym z dwóch pojedynczych badań.

W tych samych 2 badaniach klinicznych 851 dorosłych pacjentów rozpoczęło do 5 dodatkowych cykli chemioterapii w ramach fazy rozszerzonej. We wszystkich cyklach skuteczność działania aprepitantu wyraźnie utrzymywała się.

W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą porównano chemioterapię u 866 dorosłych pacjentów (864 kobiety, 2 mężczyźni) obejmującą cyklofosfamid w dawce 750-1500 mg/m² pc. lub cyklofosfamid w dawce 500-1500 mg/m² pc. i doksorubicynę (≤ 60 mg/m² pc.) lub epirubicynę (≤ 100 mg/m² pc.), aprepitant w połączeniu ze schematem leczenia obejmującym ondansetron i deksametazon (patrz punkt 4.2) ze standardowym leczeniem (placebo plus doustnie ondansetron 8 mg (dwa razy w 1. dniu i co 12 godzin w 2. i 3. dniu) plus deksametazon (doustnie 20 mg w 1. dniu).

Skuteczność leczenia określono na podstawie złożonego parametru: odpowiedź całkowita (określona jako brak epizodów wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”), głównie w cyklu 1.

Podsumowanie najważniejszych wyników badania przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2 Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, z podziałem na grupy leczenia i fazy – Cykl 1.

	Schemat leczenia z aprepitantem (N=433) [†] %	Leczenie standardowe (N=424) [†] %	Różnice* % (95% CI)	
WSKAŹNIKI ZBIORCZE				
Całkowita odpowiedź (brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”)				
Ogółem (0-120 godzin)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 godziny	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 godzin	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
WSKAŹNIKI INDYWIDUALNE				
Brak wymiotów (niezależnie od stosowania leków „w razie potrzeby”)				
Ogółem (0-120 godzin)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 godziny	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 godzin	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Brak istotnych nudności (maksymalny wynik wg VAS <25 mm w skali 0–100 mm)				
Ogółem (0-120 godzin)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 godziny	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 godzin	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Przedziały ufności obliczono bez dostosowania do kategorii wiekowej (<55 lat, ≥55 lat) i grupy badanej, które uwzględniono w podstawowej analizie ilorazów szans i modelach logistycznych.

† Dane od jednego pacjenta z grupy otrzymującej aprepitant dotyczyły fazy ostrej i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy opóźnionej..

W tym samym badaniu klinicznym 744 dorosłych pacjentów rozpoczęło do 3 dodatkowych cykli chemioterapii w ramach fazy rozszerzonej. We wszystkich cyklach skuteczność działania aprepitantu wyraźnie utrzymywała się.

W drugim wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, prowadzonym w grupach równoległych, porównano schemat leczenia aprepitantem ze standardowym leczeniem u 848 dorosłych pacjentów (652 kobiety, 196 mężczyzn) otrzymujących chemioterapię z zastosowaniem jakiegokolwiek dożylniej dawki oksaliplatyny, karboplatyny, epirubicyny, idarubicyny, ifosfamid, irynotekanu, daunorubicyny, doksorubicyny; cyklofosfamid podawany dożylnie (<1500 mg/m² pc.) lub cytarabinę podawaną dożylnie (>1 g/m² pc.). Aprepitant stosowano u pacjentów poddanych chemioterapii z powodu różnych nowotworów, z czego 52% stanowił rak piersi, 21% nowotwory przewodu pokarmowego (w tym rak okrężnicy i odbytnicy), 13% rak płuc i 6% nowotwory ginekologiczne. Schemat leczenia aprepitantem w skojarzeniu z ondansetronem i deksametazonem (patrz punkt 4.2) porównano z leczeniem standardowym (placebo w połączeniu z podawanym doustnie ondansetronem 8 mg [dwa razy w 1. dniu i co 12 godzin w dniach 2. i 3.] plus deksametazon 20 mg doustnie w 1. dniu).

Do oceny skuteczności zastosowano następujące pierwszorzędowe i główne drugorzędowe punkty końcowe: brak wymiotów w całym okresie (od 0 do 120 godzin po chemioterapii), ocena bezpieczeństwa stosowania i tolerancji aprepitantu w schemacie leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (CINV) i całkowita odpowiedź (zdefiniowana jako brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”) w całym okresie (od 0 do 120 godzin po chemioterapii). Ponadto jako badawczy punkt końcowy oceniano odsetek przypadków braku znaczących nudności w całym okresie badania (od 0 do 120 godzin po chemioterapii) oraz w analizie *post-hoc* dla fazy ostrej i późnej.

Podsumowanie najważniejszych wyników badania przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, z podziałem na grupy leczenia i fazy w badaniu 2. – Cykl 1.

	Schemat leczenia z aprepitantem (N=425) %	Leczenie standardowe (N=406) %	Różnice*	
			%	(95% CI)
Całkowita odpowiedź (brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”)				
Ogółem (0-120 godzin)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 godziny	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 godzin	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Brak wymiotów (niezależnie od stosowania leków „w razie potrzeby”)				
Ogółem (0-120 godzin)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 godziny	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 godzin	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Brak istotnych nudności (maksymalny wynik wg VAS <25 mm w skali 0–100 mm)				
Ogółem (0-120 godzin)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 godziny	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 godzin	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

* Przedziały ufności obliczono bez dostosowania do płci i regionu, które uwzględniono w podstawowej analizie przy użyciu modeli logistycznych.

Wnioski o korzyści ze stosowania skojarzonego leczenia aprepitantem w pełnej populacji badania bazowały głównie na wynikach obserwowanych u pacjentów ze słabą kontrolą objawów podczas leczenia standardowego (tak jak u kobiet), mimo że liczbowo wyniki te były lepsze niezależnie od wieku, rodzaju nowotworu lub płci pacjenta. Pełną odpowiedź na leczenie obejmujące aprepitant i leczenie standardowe, uzyskano odpowiednio u 209/324 (65%) i 161/320 (50%) kobiet oraz u 83/101 (82%) i 68/87 (78%) mężczyzn.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą lek porównawczy, w którym u 302 dzieci i nastolatków (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) stosowano chemioterapię o umiarkowanym lub wysokim ryzyku wymiotów, porównywano działanie leczenia aprepitantem ze schematem kontrolnym w zapobieganiu CINV. Skuteczność aprepitantu oceniano w pojedynczym cyklu (cykl 1.). Pacjenci mieli możliwość otrzymywania aprepitantu w kolejnych cyklach bez ślepej próby (opcjonalne cykle 2-6); ale w tych dodatkowych cyklach nie oceniano skuteczności. Schemat leczenia aprepitantem u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=47) obejmował doustne podanie kapsułki 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w dniach 2. i 3., w skojarzeniu z ondansetronem w 1. dniu. Schemat leczenia aprepitantem u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat (n=105) obejmował podawanie proszku do sporządzania zawiesiny doustnej 3,0 mg/kg mc. (do 125 mg) doustnie w 1. dniu oraz 2,0 mg/kg mc. (do 80 mg) doustnie w dniach 2. i 3., w skojarzeniu z ondansetronem w 1. dniu. Schemat leczenia w grupie kontrolnej u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=48) i dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat (n=102) składał się z placebo zamiast aprepitantu w 1., 2. i 3. dniu, w skojarzeniu z ondansetronem w 1. dniu. Aprepitant lub placebo i ondansetron podawano, odpowiednio, na 1 godzinę i na 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. Dopuszczano dożylnie podanie deksametazonu, jako części leczenia przeciwwymiotnego u dzieci i młodzieży w obu grupach wiekowych, w zależności od decyzji lekarza. U dzieci i młodzieży przyjmujących aprepitant konieczne było zmniejszenie o 50% dawki deksametazonu. Zmniejszenie dawki nie było wymagane u dzieci i młodzieży w grupie kontrolnej. Deksametazon, jako część

schematu leczenia w Cyklu 1., zastosowano u 29% pacjentów leczonych aprepitantem oraz 28% pacjentów w grupie kontrolnej.

Działanie przeciwwymiotne aprepitantu oceniano przez 5 dni (120 godzin) po rozpoczęciu chemioterapii w 1. dniu. Pierwszorzędownym punktem końcowym była całkowita odpowiedź w fazie opóźnionej (25 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii) w Cyklu 1. W tabeli 4 przedstawiono podsumowanie głównych wyników badania.

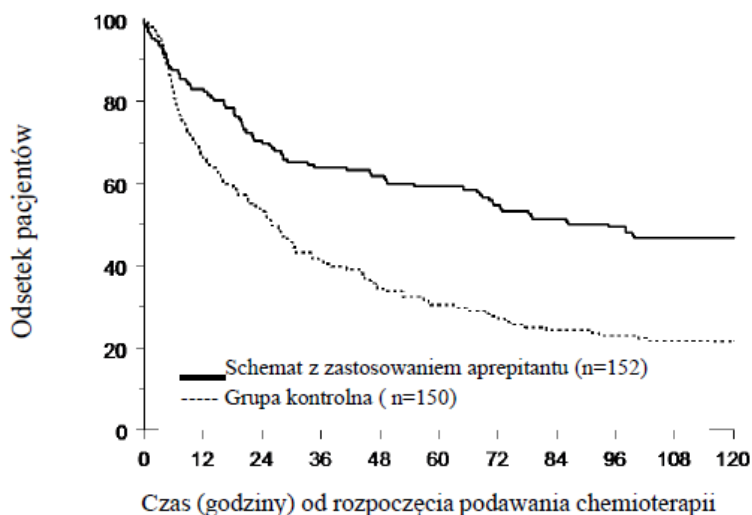
Tabela 4 Liczba (%) dzieci i młodzieży z całkowitą odpowiedzią i brakiem wymiotów, z podziałem na grupy leczenia i fazy – cykl 1. (grupa zakwalifikowana do leczenia - ITT)

	Schemat leczenia z aprepitantem n/m (%)	Schemat leczenia kontrolnego n/m (%)
PIERWSZORZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY		
Całkowita odpowiedź* - faza opóźniona	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
INNE, WCZEŚNIEJ OKREŚLONE PUNKTY KOŃCOWE		
Całkowita odpowiedź* - faza ostra	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Całkowita odpowiedź* - faza całkowita	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Brak wymiotów [§] - faza całkowita	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
* całkowita odpowiedź = brak wymiotów lub odruchów wymiotnych lub wymiotów bez treści pokarmowej i niestosowanie leków „w razie potrzeby”		
[†] p<0,01 w porównaniu z leczeniem kontrolnym		
[‡] p<0,05 w porównaniu z leczeniem kontrolnym		
[§] brak wymiotów = brak wymiotów lub odruchów wymiotnych lub wymiotów bez treści pokarmowej		
n/m = liczba pacjentów z pożądaną odpowiedzią/liczba pacjentów uwzględnionych w danym punkcie czasowym		
Faza ostra: od 0 do 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii		
Faza opóźniona: od 25 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii		
Faza całkowita: od 0 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii		

Szacowany czas do wystąpienia pierwszych wymiotów po rozpoczęciu chemioterapii był dłuższy po zastosowaniu leczenia obejmującego aprepitant (szacowana mediana: 94,5 godziny) w porównaniu z grupą kontrolną (szacowana mediana: 26,0 godzin), co przedstawiają krzywe Kaplana-Meiera na rycinie 2.

Rycina 2

Czas do wystąpienia pierwszych wymiotów po rozpoczęciu chemioterapii – dzieci i młodzież w całkowitej fazie cyklu 1. (grupa zakwalifikowana do leczenia - ITT)



Analiza skuteczności w podgrupach w cyklu 1. wykazała, że niezależnie od kategorii wiekowej, płci, stosowania deksametazonu w celu zapobiegania wymiotom oraz potencjału emetogennego chemioterapii, schemat leczenia z aprepitantem zapewniał lepszą kontrolę w odniesieniu do punktów końcowych całkowitej odpowiedzi niż grupa kontrolna.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka aprepitantu jest nieliniowa. Zarówno klirens, jak i bezwzględna biodostępność zmniejszają się wraz ze zwiększeniem dawki.

Wchłanianie

Średnia bezwzględna biodostępność aprepitantu po podaniu doustnym kapsułek 80 mg wynosi 67%, a kapsułek 125 mg wynosi 59%. Średnie maksymalne stężenie aprepitantu w osoczu (C_{max}) występowało po około 4 godzinach (t_{max}). Doustne przyjęcie kapsułki ze standardowym śniadaniem o wartości energetycznej około 800 kcal zwiększa wartość AUC aprepitantu maksymalnie o 40%. Takiej zmiany nie uznaje się za istotną klinicznie.

Farmakokinetyka aprepitantu jest nieliniowa w całym zakresie dawek stosowanych klinicznie. U młodych zdrowych dorosłych zwiększenie wartości $AUC_{0-\infty}$ było o 26% większe niż proporcjonalne do dawki w zakresie dawek pojedynczych od 80 mg do 125 mg, przyjmowanych po jedzeniu.

Po doustnym podaniu aprepitantu w pojedynczej dawce 125 mg w 1. dniu oraz podaniu 80 mg raz na dobę w 2. i 3. dniu, wartość $AUC_{0-24godz}$. (średnia \pm odchylenie standardowe) wyniosła, odpowiednio, w 1. i 3. dniu $19,6 \pm 2,5$ $\mu g \cdot h/ml$ i $21,2 \pm 6,3$ $\mu g \cdot h/ml$. Wartość C_{max} w tych dniach miała wartość, odpowiednio, $1,6 \pm 0,36$ $\mu g/ml$ i $1,4 \pm 0,22$ $\mu g/ml$.

Dystrybucja

Aprepitant w znacznym stopniu (średnio w 97%) wiąże się z białkami osocza. Średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji w stanie równowagi (V_{dss}) wynosi u ludzi około 66 litrów.

Metabolizm

Aprepitant jest w znacznym stopniu metabolizowany. Po dożylnym podaniu zdrowym młodym dorosłym pojedynczej dawki 100 mg znakowanego ^{14}C fosaprepitantu (proleku aprepitantu), w okresie 72 godzin po podaniu około 19% radioaktywności odpowiadało aprepitantowi, co wskazuje na znaczącą obecność w osoczu metabolitów. W ludzkim osoczu zidentyfikowano dwanaście metabolitów aprepitantu. Metabolizm aprepitantu w znacznym stopniu następuje poprzez oksydację pierścienia morfolinowego i jego łańcuchów bocznych, a powstałe metabolity mają tylko słabe działanie. Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wskazują, że w metabolizmie aprepitantu uczestniczy głównie CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP1A2 oraz CYP2C19.

Wydalenie

Aprepitant nie jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej. Metabolity wydalone są w moczu i poprzez żółć w kale. Po dożylnym podaniu zdrowym osobom pojedynczej dawki 100 mg znakowanego ^{14}C fosaprepitantu (proleku aprepitantu), 57% radioaktywności stwierdzano w moczu, a 45% w kale.

Klirens aprepitantu z osocza zależy od dawki, zmniejszając się wraz ze zwiększeniem dawki (w zakresie dawek terapeutycznych wynosi około 60 do 72 ml/min). Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi około 9 do 13 godzin.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) wartość $AUC_{0-24godz}$ aprepitantu po doustnym podaniu dawki pojedynczej 125 mg w 1. dniu oraz podawaniu 80 mg raz na dobę w dniach od 2. do 5. była większa o 21% w 1. dniu i o 36% w 5. dniu niż u młodszych dorosłych. Wartość C_{max} była

odpowiednio większa o 10% w 1. dniu i o 24% w 5. dniu. Uznano, że różnice te nie mają znaczenia klinicznego. Modyfikacja dawki aprepitantu u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna.

Płeć

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg maksymalne stężenie (C_{max}) aprepitantu jest o 16% większe u kobiet niż u mężczyzn. Okres półtrwania aprepitantu u kobiet jest o 25% mniejszy niż u mężczyzn, a t_{max} jest zbliżony u kobiet i u mężczyzn. Różnic tych nie uznaje się za istotne klinicznie. Modyfikacja dawki aprepitantu w zależności od płci pacjenta nie jest konieczna.

Zaburzenia czynności wątroby

Łagodne zaburzenia czynności wątroby (klasa A wg Childa-Pugha) nie wpływa znacząco klinicznie na parametry farmakokinetyczne aprepitantu. Zmiana dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna. Na podstawie dostępnych danych nie można wyciągać wniosków na temat wpływu umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (klasa B wg Childa-Pugha) na parametry farmakokinetyczne aprepitantu.

Brak danych klinicznych lub farmakokinetycznych dotyczących aprepitantu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Childa-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.) i wymagającym hemodializy pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. *end stage renal disease*, ESRD) podawano aprepitant w pojedynczej dawce 240 mg.

W porównaniu z osobami zdrowymi, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartość $AUC_{0-\infty}$ aprepitantu całkowitego (niezwiązanego i związanego z białkami) zmniejszyła się o 21%, a wartość C_{max} o 32%. U poddawanych hemodializie pacjentów z ESRD wartość $AUC_{0-\infty}$ aprepitantu całkowitego zmniejszyła się o 42%, a C_{max} o 32%. Ze względu na niewielkie zmniejszenie stopnia wiązania się aprepitantu z białkami u pacjentów z chorobami nerek, wartości AUC dla czynnego farmakodynamicznie aprepitantu niezwiązanego nie różniły się znacząco u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u osób zdrowych. Hemodializa przeprowadzona po 4 lub 48 godzinach po podaniu dawki leku nie wpływała istotnie na parametry farmakokinetyczne aprepitantu: w dializacie stwierdzano mniej niż 0,2% podanej dawki.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie modyfikacja dawki aprepitantu nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Po zastosowaniu aprepitantu w kapsułkach według 3-dniowego schematu (125 mg + 80 mg + 80 mg) u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat), wartości $AUC_{0-24godz}$ u większości pacjentów wyniosły ponad $17 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w 1. dniu z minimalnym stężeniem (C_{min}) pod koniec 2. i 3. dnia powyżej $0,4 \mu\text{g}/\text{ml}$. Mediana maksymalnego stężenia w osoczu (C_{max}), uzyskanego po około 4 godzinach, wynosiła w 1. dniu około $1,3 \mu\text{g}/\text{ml}$. Po zastosowaniu aprepitantu w proszku do sporządzania zawiesiny doustnej według 3-dniowego schematu (3 mg/kg mc. + 2 mg/kg mc. + 2 mg/kg mc.) u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat u większości pacjentów wartość $AUC_{0-24godz}$ wynosiła powyżej $17 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ w 1. dniu ze stężeniem (C_{min}) pod koniec 2. i 3. dnia powyżej $0,1 \mu\text{g}/\text{ml}$. Mediana stężenia maksymalnego w osoczu (C_{max}), uzyskanego po 5 - 7 godzinach, wynosiła w 1. dniu około $1,2 \mu\text{g}/\text{ml}$.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej aprepitantu u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) wskazuje, że płeć i rasa nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę aprepitantu.

Zależność między stężeniem leku a jego działaniem

Badania przeprowadzone u młodych zdrowych mężczyzn metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography*, PET) ze znacznikiem swoicie wiążącym się z receptorem NK1 wykazano, że aprepitant przenika do mózgu i łączy się z receptorami NK1 w sposób zależny od dawki i od stężenia w osoczu. Przewiduje się, że stężenia aprepitantu w osoczu uzyskane po 3 dniach

stosowania u dorosłych według obowiązującego schematu, zajmą ponad 95% receptorów NK1 w mózgu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Należy jednak zauważyć, że ekspozycja układowa u gryzoni była podobna, a nawet mniejsza niż ekspozycja u pacjentów stosujących lek w dawkach terapeutycznych 125 mg + 80 mg. W szczególności, chociaż przy ekspozycji, jaka występuje u ludzi, nie stwierdzono niekorzystnego wpływu leku w badaniach nad reprodukcją, ale na podstawie obserwacji zwierząt z taką ekspozycją na lek nie można właściwie określić ryzyka stosowania leku u ludzi.

W badaniu toksyczności u młodych szczurów, którym podawano aprepitant od 10. do 63. dnia po urodzeniu, dawki od 250 mg/kg mc. dwa razy na dobę powodowały u samic przedwczesne otwarcie pochwy, a dawki od 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę powodowały u samców opóźnienie w separacji napletka. Nie stwierdzono granic narażenia o znaczeniu klinicznym. Nie stwierdzono zależnego od leczenia wpływu na kojarzenie się zwierząt w pary, płodność, przeżywalność zarodków/płodów ani zmian patologicznych w narządach rozrodczych. W badaniu toksyczności u młodych psów, które otrzymywały aprepitant od 14. do 42. dnia po urodzeniu, obserwowano zmniejszenie masy jąder oraz wielkości komórek Leydiga u samców po podawaniu dawek 6 mg/kg mc. na dobę, a także zwiększenie masy macicy, przerost macicy i szyjki macicy oraz obrzęk tkanek pochwy u samic po podawaniu dawek od 4 mg/kg mc. na dobę. Nie stwierdzono granic narażenia na aprepitant o znaczeniu klinicznym. W odniesieniu do leczenia krótkotrwałego, prowadzonego zgodnie z zalecanym schematem dawkowania, jest mało prawdopodobne, aby dane te miały znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Celuloza mikrokrystaliczna sfery 500
Hydroksypropyloceluloza
Sodu laurylosiarczan

Ostonka kapsulki (125 mg)

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Ostonka kapsulki (80 mg)

Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC zawierający jedną kapsułkę 125 mg oraz bliстер z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC zawierający dwie kapsułki 80 mg, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24538

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.02.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

19.08.2020 r.