

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aprepitant Mylan 125 mg trde kapsule
Aprepitant Mylan 80 mg trde kapsule
Aprepitant Mylan 125 mg in 80 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula zdravila Aprepitant Mylan 125 mg vsebuje 125 mg aprepitanta.
Ena kapsula zdravila Aprepitant Mylan 80 mg vsebuje 80 mg aprepitanta.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 125 mg saharoze (v 125 mg kapsuli).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 80 mg saharoze (v 80 mg kapsuli).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Kapsula zdravila Aprepitant Mylan 125 mg je kapsula velikosti 1 in ima neprozoren roza pokrovček ter neprozorno belo telo, na katerem je s črnilom natisnjeno "125 mg".

Kapsula zdravila Aprepitant Mylan 80 mg je kapsula velikosti 2 in ima neprozoren bel pokrovček in neprozorno belo telo, na katerem je s črnilom natisnjeno "80 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje navzee in bruhanja, ki spremljata visoko emetogeno ter srednje emetogeno kemoterapijo raka pri odraslih in mladostnikih od 12. leta starosti.

Zdravilo Aprepitant Mylan 125 mg in 80 mg se daje v sklopu kombiniranega zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravilo Aprepitant Mylan se daje 3 dni po shemi zdravljenja, ki vključuje kortikosteroid in antagonist serotoninskih 5-HT₃-receptorjev. Priporočeni odmerek je 125 mg peroralno enkrat na dan eno uro pred pričetkom kemoterapije 1. dan ter 80 mg peroralno enkrat na dan 2. in 3. dan zjutraj.

Za preprečevanje navzee in bruhanja pri emetogeni kemoterapiji raka pri odraslih priporočamo zdravljenje po naslednjih shemah:

Visoko emetogena kemoterapija (*Highly Emetogenic Chemotherapy Regimen*)

	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan
aprepitant	125 mg peroralno	80 mg peroralno	80 mg peroralno	brez
deksametazon	12 mg peroralno	8 mg peroralno	8 mg peroralno	8 mg peroralno
antagonisti 5-HT ₃ -receptorjev	Standardni odmerek antagonist 5-HT ₃ -receptorjev. Za pravilno odmerjanje glejte informacije o zdravilu za izbrani antagonist 5-HT ₃ -receptorjev.	brez	brez	brez

Deksametazon morajo bolniki dobiti 1. dan 30 minut pred kemoterapijo, od 2. do 4. dne pa zjutraj. Odmerek deksametazona upošteva medsebojno delovanje učinkovin.

Srednje emetogena kemoterapija (*Moderately Emetogenic Chemotherapy Regimen*)

	1. dan	2. dan	3. dan
aprepitant	125 mg peroralno	80 mg peroralno	80 mg peroralno
deksametazon	12 mg peroralno	brez	brez
antagonisti 5-HT ₃ -receptorjev	Standardni odmerek antagonist 5-HT ₃ -receptorjev. Za pravilno odmerjanje glejte informacije o zdravilu za izbrani antagonist 5-HT ₃ -receptorjev.	brez	brez

Deksametazon morajo bolniki dobiti 1. dan 30 minut pred kemoterapijo. Odmerek deksametazona upošteva medsebojno delovanje učinkovin.

Pediatrična populacija

Mladostniki (stari od 12 do 17 let)

Zdravilo Aprepitant Mylan se daje 3 dni po shemi zdravljenja, ki vključuje antagonist 5-HT₃-receptorjev. Priporočeni odmerek kapsul zdravila Aprepitant Mylan je 125 mg peroralno 1. dan in 80 mg peroralno 2. in 3. dan. Zdravilo Aprepitant Mylan se uporablja peroralno 1 uro pred kemoterapijo 1., 2. in 3. dan. Če 2. in 3. dan ni uporabljena kemoterapija, je treba zdravilo Aprepitant Mylan uporabiti zjutraj. Za informacije o ustreznem odmerjanju izbranega antagonist 5-HT₃-receptorjev glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) izbranega antagonist 5-HT₃-receptorjev. Če je sočasno z zdravilom Aprepitant Mylan uporabljen kortikosteroid, kot je deksametazon, je treba odmerek kortikosteroida zmanjšati na 50 % običajnega odmerka (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Varnost in učinkovitost 80 mg in 125 mg kapsul pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Splošno

Podatkov o učinkovitosti v kombinaciji z drugimi kortikosteroidi in antagonisti 5-HT₃-receptorjev je malo. Za dodatne informacije o sočasni uporabi s kortikosteroidi glejte poglavje 4.5. Glejte tudi SmPC sočasno uporabljenega antagonist 5-HT₃-receptorjev.

Posebne skupine bolnikov

Starejši (≥ 65 let)

Pri starejših odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Spol

Odmerka ni treba prilagoditi glede na spol bolnika (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Podatkov za bolnike z zmerno okvaro jeter je malo, podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter pa ni. Aprepitant je treba pri teh bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Trdo kapsulo je treba pogoltniti celo.

Zdravilo Aprepitant Mylan se lahko jemlje s hrano ali brez.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s pimozidom, terfenadinom, astemizolom ali cisapridom (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z zmerno do hudo okvaro jeter

Podatkov o uporabi pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je malo. Podatkov o uporabi pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni. Pri teh bolnikih je treba zdravilo Aprepitant Mylan uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje s CYP3A4

Zdravilo Aprepitant Mylan je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo učinkovine, ki se dajejo peroralno in se primarno presnavljajo s CYP3A4 ter imajo ozko terapevtsko območje, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati ergot alkaloidov, fentanil in kinidin (glejte poglavje 4.5). Poleg tega je posebna previdnost potrebna pri sočasni uporabi irinotekana, saj lahko kombinacija povzroči povečanje toksičnega učinka.

Sočasna uporaba z varfarinom (substratom CYP2C9)

Pri bolnikih, ki se kronično zdravijo z varfarinom, je treba internacionalno normalizirano razmerje (INR - *International Normalised Ratio*) skrbno spremljati med zdravljenjem z zdravilom Aprepitant Mylan in še 14 dni po vsakem 3-dnevnem ciklusu zdravljenja z zdravilom Aprepitant Mylan (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s hormonskimi kontraceptivi

Med jemanjem zdravila Aprepitant Mylan in še 28 dni po koncu jemanja se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z zdravilom Aprepitant Mylan in 2 meseca po zadnjem odmerku zdravila Aprepitant Mylan je treba uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Kapsule zdravila Aprepitant Mylan vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na kapsulo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aprepitant (v odmerku 125 mg in 80 mg) je substrat, zmerni inhibitor in induktor CYP3A4. Aprepitant je tudi induktor CYP2C9. Med zdravljenjem z aprepitantom je CYP3A4 inhibiran. Po koncu

zdravljenja aprepitant povzroči prehodno blago indukcijo CYP2C9, CYP3A4 in glukuronidacije. Zdi se, da aprepitant ne deluje medsebojno s P-glikoproteinskim prenašalcem, na kar kaže odstotnost medsebojnega delovanja z digoksinom.

Učinek aprepitanta na farmakokinetiko drugih učinkovin

Inhibicija CYP3A4

Kot zmerni inhibitor CYP3A4 lahko aprepitant (v odmerku 125 mg in 80 mg) zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljenih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP3A4. Celokupna izpostavljenost peroralno vzetim substratom za CYP3A4 se lahko poveča do približno 3-krat med 3-dnevnim zdravljenjem z zdravilom Aprepitant Mylan. Pričakuje pa se manjši vpliv aprepitanta na plazemske koncentracije intravensko uporabljenih substratov za CYP3A4. Zdravila Aprepitant Mylan se ne sme uporabljati skupaj s pimizidom, terfenadinom, astemizolom ali cisapridom (glejte poglavje 4.3). Aprepitant inhibira CYP3A4, zaradi česar bi se lahko zvečale plazemske koncentracije teh učinkovin, kar bi lahko povzročilo resne ali življenjsko nevarne reakcije. Pri sočasnem dajanju zdravila Aprepitant Mylan in učinkovin, ki se dajejo peroralno in se primarno presnavljajo s CYP3A4 ter imajo ozko terapevtsko območje, kot so ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil in kinidin, svetujemo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Kortikosteroidi

Deksametazon: Pri sočasnem jemanju z aprepitantom (po shemi 125 mg in 80 mg) je treba običajni peroralni odmerek deksametazona zmanjšati za približno 50 %. Odmerek deksametazona je bil v kliničnih preskušanjih navzee in bruhanja zaradi kemoterapije določen z upoštevanjem medsebojnega delovanja učinkovin (glejte poglavje 4.2). Pri uporabi po shemi aprepitant 125 mg skupaj z deksametazonom 20 mg *per os* 1. dan ter aprepitant 80 mg/dan skupaj z deksametazonom 8 mg *per os* od drugega do petega dne, je aprepitant 1. in 5. dan zdravljenja za 2,2-krat povečal AUC deksametazona, ki je substrat CYP3A4.

Metilprednizolon: Pri sočasni uporabi z aprepitantom (po shemi 125 mg in 80 mg) je treba običajni intravenski odmerek metilprednizolona zmanjšati za približno 25 %, običajni peroralni odmerek metilprednizolona pa za približno 50 %. Pri uporabi po shemi aprepitant 125 mg 1. dan in 80 mg/dan 2. in 3. dan skupaj z metilprednizolonom i.v. 125 mg 1. dan in 40 mg *per os* 2. in 3. dan je aprepitant povečal AUC metilprednizolona, ki je substrat CYP3A4, in sicer za 1,3-krat 1. dan ter za 2,5-krat 3. dan.

Pri neprekinjenem zdravljenju z metilprednizolonom se lahko pozneje, v času dveh tednov po začetku zdravljenja z aprepitantom, AUC metilprednizolona zmanjša zaradi indukcijskega učinka aprepitanta na CYP3A4. Verjetno je, da bo ta učinek pri peroralnem odmerjanju metilprednizolona izrazitejši.

Kemoterapevtiki

V farmakokinetičnih študijah aprepitant, ki so ga dajali po shemi 125 mg 1. dan in 80 mg/dan 2. in 3. dan, ni vplival na farmakokinetiko docetaksela, danega intravensko 1. dan, ali vinorelbina, danega intravensko 1. ali 8. dan. Ker je učinek aprepitanta na farmakokinetiko substratov za CYP3A4, če so dani peroralno, večji, kot če so dani intravensko, interakcije s peroralno danimi kemoterapevtiki, ki se primarno ali delno presnavljajo s CYP3A4 (npr. etopozid, vinorelbin), ne moremo izključiti. Pri bolnikih, ki dobivajo zdravila, ki se primarno ali delno presnavljajo s CYP3A4 (glejte poglavje 4.4), svetujemo previdnost, lahko je potrebno tudi dodatno spremljanje. V obdobju trženja aprepitanta so pri sočasni uporabi aprepitanta in ifosfamida poročali o pojavu nevrotoksičnosti, možnega neželenega učinka ifosfamida.

Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti (imunosupresivi)

Med 3-dnevnim režimom preprečevanja CINV (*Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting*) pričakujemo prehodno zmerno povečanje, ki mu sledi blago zmanjšanje izpostavljenosti imunosupresivom, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, everolimus in sirolimus). Zaradi kratkega 3-dnevnega režima in časovno odvisnih manjših sprememb izpostavljenosti, zmanjšanja odmerka imunosupresivov med 3-dnevno sočasno uporabo z aprepitantom ne priporočamo.

Midazolam

Pri sočasni uporabi z aprepitantom (125 mg in 80 mg) je treba upoštevati možne učinke zvečanih plazemskih koncentracij midazolama ali drugih benzodiazepinov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (alprazolam, triazolam).

Aprepitant je povečal AUC midazolama, ki je občutljiv substrat za CYP3A4, in sicer za 2,3-krat 1. dan in za 3,3-krat 5. dan po enkratnem peroralnem odmerku midazolama 2 mg 1. in 5. dan zdravljenja z aprepitantom po shemi 125 mg 1. dan in 80 mg/dan od 2. do 5. dne.

V drugi študiji z intravenskim odmerjanjem midazolama so aprepitant dajali po shemi 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan, midazolam pa v odmerku 2 mg i.v. pred začetkom 3-dnevne sheme odmerjanja aprepitanta, nato pa še 4., 8. in 15. dan. Aprepitant je 4. dan povečal AUC midazolama za 25 %, 8. dan ga je zmanjšal za 19 %, 15. dan pa za 4 %. Bilo je ocenjeno, da ti učinki niso klinično pomembni.

V tretji študiji z intravenskim in s peroralnim odmerjanjem midazolama so aprepitant dajali po shemi 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan, skupaj z ondansetronom 32 mg 1. dan in deksametazonom 12 mg 1. dan ter 8 mg 2. do 4. dan. Ta kombinacija (to je aprepitant, ondansetron in deksametazon) je zmanjšala AUC peroralno danega midazolama 6. dan za 16 %, 8. dan za 9 %, 15. dan za 7 % in 22. dan za 17 %. Bilo je ocenjeno, da ti učinki niso klinično pomembni.

Dokončana je bila tudi dodatna študija, v kateri so bolniki prejeli midazolam intravensko in aprepitant. Bolniki so prejeli midazolam v odmerku 2 mg intravensko 1 uro po prejemu enkratnega 125 mg peroralnega odmerka aprepitanta. Plazemske vrednosti AUC midazolama so se povečale za 1,5-krat. Ti učinki ne veljajo za klinično pomembne.

Indukcija

Kot blag induktor CYP2C9, CYP3A4 in glukuronidacije lahko aprepitant zmanjša plazemske koncentracije substratov, ki se izločajo po teh poteh, v dveh tednih po uvedbi zdravljenja. Ta učinek se lahko pokaže šele po koncu 3-dnevnega zdravljenja z aprepitantom. Za substrate CYP2C9 in CYP3A4 je indukcija prehodna, največji učinek pa je dosežen v 3-5 dneh po koncu 3-dnevnega zdravljenja z aprepitantom. Učinek traja nekaj dni, potem pa počasi upada in je klinično nepomemben v dveh tednih po koncu zdravljenja z aprepitantom. Blaga indukcija glukuronidacije je vidna tudi pri odmerku 80 mg peroralno danega aprepitanta, ki se ga daje 7 dni. Podatki glede učinka na CYP2C8 in na CYP2C19 so pomanjkljivi. V tem obdobju svetujemo previdnost pri dajanju varfarina, acenokumarola, tolbutamida, fenitoina in drugih učinkovin, ki se presnavljajo s CYP2C9.

Varfarin

Pri bolnikih, ki se kronično zdravijo z varfarinom, je treba protrombinski čas (INR) skrbno spremljati med zdravljenjem z aprepitantom in 2 tedna po vsakem 3-dnevnom ciklusu zdravljenja navzee in bruhanja, povzročeni s kemoterapijo, z aprepitantom (glejte poglavje 4.4). Pri zdravih preiskovancih, stabiliziranih na kroničnem zdravljenju z varfarinom, zdravljenje z aprepitantom po shemi enkratni odmerek 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan ni vplivalo na plazemsko vrednost AUC R(+) ali S(-) varfarina, izmerjeno 3. dan. Vendar pa je bila 5 dni po koncu zdravljenja z aprepitantom serumska koncentracija S(-) varfarina (ki je substrat CYP2C9) izmerjena tik pred naslednjim odmerkom, za 34 % manjša, pri čemer je bila vrednost INR za 14 % nižja.

Tolbutamid

Aprepitant je pri jemanju po shemi 125 mg 1. dan ter 80 mg/dan 2. in 3. dan zmanjšal vrednost AUC tolbutamida (ki je substrat CYP2C9), ki so ga bolniki prejeli v enkratnem odmerku 500 mg peroralno pred začetkom 3-dnevne sheme odmerjanja aprepitanta ter 4., 8. in 15. dan, in sicer za 23 % 4. dan, za 28 % 8. dan in za 15 % 15. dan.

Hormonski kontraceptivi

Med jemanjem in 28 dni po koncu jemanja aprepitanta se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z aprepitantom in še 2 meseca po zadnjem odmerku aprepitanta je treba uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo.

V klinični študiji so enkratne odmerke peroralnega kontraceptiva, ki je vseboval etinilestradiol in noretisteron, od 1. do 21. dne dajali skupaj z aprepitantom po shemi 125 mg 8. dan in 80 mg/dan 9. in 10. dan, z ondansetronom 32 mg intravensko 8. dan in z deksametazonom danim peroralno v odmerku 12 mg 8. dan in v odmerku 8 mg/dan 9., 10. in 11. dan. Med 9. in 21. dnem je v tej študiji prišlo do kar 64 % zmanjšanja koncentracije etinilestradiola, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom, in do 60 % zmanjšanja koncentracije noretisterona, izmerjene tik pred naslednjim odmerkom.

Antagonisti 5-HT₃-receptorjev

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja aprepitant ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko ondansetrona, granisetrona ali hidrodolasetrona (aktivnega presnovka dolasetrona).

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko aprepitanta

Pri sočasni uporabi aprepitanta in učinkovin, ki inhibirajo aktivnost CYP3A4 (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon in zaviralci proteaz), je potrebna previdnost, ker se zaradi kombinacije pričakuje večkratno zvečanje plazemskih koncentracij aprepitanta (glejte poglavje 4.4).

Sočasnemu dajanju aprepitanta in učinkovin, ki močno inducirajo aktivnost CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital), se je treba izogibati, saj se pri kombiniranju zmanjšajo plazemske koncentracije aprepitanta, zaradi česar se lahko zmanjša učinkovitost aprepitanta. Sočasno uporabo aprepitanta in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), odsvetujemo.

Ketokonazol

Po enkratnem odmerku 125 mg aprepitanta 5. dan 10-dnevnega zdravljenja s ketokonazolom (ki je močan inhibitor CYP3A4) v odmerku 400 mg/dan se je vrednost AUC aprepitanta povišala za približno 5-krat, srednji končni razpolovni čas aprepitanta pa se je podaljšal za približno 3-krat.

Rifampicin

Po enkratnem odmerku 375 mg aprepitanta 9. dan 14-dnevnega zdravljenja z rifampicinom (ki je močan induktor CYP3A4) v odmerku 600 mg/dan se je vrednost AUC aprepitanta znižala za 91 %, srednji končni razpolovni čas aprepitanta pa se je skrajšal za 68 %.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Med jemanjem aprepitanta in 28 dni po koncu jemanja se lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov. Med zdravljenjem z aprepitantom in 2 meseca po zadnjem odmerku aprepitanta je treba uporabljati alternativno nehormonsko kontracepcijsko metodo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Nosečnost

Za aprepitant ni na voljo kliničnih podatkov za nosečnice, ki so bile izpostavljene zdravilu. Možnost škodljivega vpliva aprepitanta na sposobnost razmnoževanja ni bila v celoti raziskana, saj med študijami na živalih niso mogli doseči ravni izpostavljenosti, ki bi bila višja od terapevtske izpostavljenosti pri uporabi 125 mg in 80 mg odmerka pri ljudeh. Te študije niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Morebitni učinki sprememb regulacije nevrokininov na sposobnost razmnoževanja niso znani. Zdravila Aprepitant Mylan se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno.

Dojenje

Aprepitant se izloča v mleko podgan. Ni znano, ali se aprepitant izloča v materino mleko, zato dojenje med zdravljenjem z zdravilom Aprepitant Mylan ni priporočljivo.

Plodnost

Možnost vpliva aprepitanta na plodnost ni bila v celoti raziskana, saj med študijami na živalih niso mogli doseči ravni izpostavljenosti, ki bi bila višja od terapevtske izpostavljenosti pri človeku. Te študije plodnosti niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost parjenja, plodnost, razvoj zarodka/plodu ali število in gibljivost semenčic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Aprepitant Mylan ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje, kolesarjenja in upravljanja strojev. Po zaužitju zdravila Aprepitant Mylan se lahko pojavita omotica in utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostne značilnosti aprepitanta so ocenili pri približno 6.500 odraslih v več kot 50 študijah ter 184 otrocih in mladostnikih v 2 ključnih pediatričnih kliničnih preskušanjih.

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so pri zdravljenju z aprepitantom pri odraslih, ki so prejeli visoko emetogeno kemoterapijo (HEC - *Highly Emetogenic Chemotherapy*), poročali pogosteje kot pri standardni terapiji, so bili: kolcanje (4,6 % v primerjavi z 2,9 %), zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) (2,8 % v primerjavi z 1,1 %), dispepsija (2,6 % v primerjavi z 2,0 %), zaprtje (2,4 % v primerjavi z 2,0 %), glavobol (2,0 % v primerjavi z 1,8 %) ter zmanjšan apetit (2,0 % v primerjavi z 0,5 %). Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so pri bolnikih zdravljenih z aprepitantom, ki so prejeli srednje emetogeno kemoterapijo (MEC - *Moderately Emetogenic Chemotherapy*), poročali pogosteje kot pri standardni terapiji, je bila utrujenost (1,4 % v primerjavi z 0,9 %).

Najpogostejša neželena učinka, o katerih so med prejetjem emetogene kemoterapije raka pogosteje poročali pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s shemo z aprepitantom, kot pri zdravljenih s kontrolno shemo, sta bila kolcanje (3,3 % v primerjavi z 0,0 %) in zardevanje (1,1 % v primerjavi z 0,0 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodaj so navedeni neželeni učinki, ki so jih v združeni analizi študij HEC in MEC pri aprepitantu opazili pogosteje kot pri standardnem zdravljenju pri odraslih ali pediatričnih bolnikih, in neželeni učinki iz obdobja trženja aprepitanta. Kategorije pogostnosti neželenih učinkov, navedene v preglednici, temeljijo na študijah pri odraslih; v pediatričnih študijah so bile pogostnosti podobne ali manjše, razen če je v preglednici navedeno drugače. O nekaterih manj pogostih neželenih učinkih pri odrasli populaciji v pediatričnih študijah niso poročali.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza, okužba s stafilokoki	redki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	febrilna nevtropenija, anemija	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami	neznana
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	pogosti
	polidipsija	redki
Psihiatrične motnje	anksioznost	občasni
	dezorientacija, evforično razpoloženje	redki
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
	omotica, somnolenca	občasni
	kognitivne motnje, letargija, disgevizija	redki
Očesne bolezni	konjunktivitis	redki
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	redki
Srčne bolezni	palpitacije	občasni
	bradikardija, kardiovaskularne motnje	redki
Žilne bolezni	vročinski oblivi/zardevanje	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kolcanje	pogosti
	bolečine v ustih in žrelu, kihanje, kašelj, kapljanje iz nosu, draženje žrela	redki
Bolezni prebavil	zaprtje, dispepsija	pogosti
	spahovanje, navzea [†] , bruhanje [†] , gastroezofagealna refluksna bolezen, bolečine v trebuhu, suha usta, flatulenca	občasni
	perforacija duodenalnega ulkusa, stomatitis, napihnjen trebuh, trdo blato, nevtropenični kolitis	redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, akne	občasni
	fotosenzitivnostna reakcija, hiperhidroza, seboreja, lezije kože, srbeč izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	redki
	pruritus, urtikarija	neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišična oslabeledost, mišični spazmi	redki
Bolezni sečil	disurija	občasni
	polakisurija	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	astenija, splošno slabo počutje	občasni
	edem, nelagodje v prsnem košu, motnja hoje	redki
Preiskave	zvišanje vrednosti ALT	pogosti
	zvišanje vrednosti AST, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	občasni
	prisotnost rdečih krvnih celic v urinu, znižane vrednosti natrija v krvi, zmanjšanje telesne mase, zmanjšano število nevtrofilcev, prisotnost glukoze v urinu, povečano izločanje urina	redki

[†]Navzea in bruhanje sta bila parametra učinkovitosti prvih 5 dni po kemoterapiji; o njih so kot o neželenih učinkih poročali šele po tem času.

Opis izbranih neželenih učinkov

Profili neželenih učinkov pri odraslih so bili v podaljškju HEC in MEC študij z več ciklusi zdravljenja (do 6 dodatnih ciklov kemoterapije) na splošno podobni tistim po prvem ciklusu.

V dodatni z učinkovino nadzorovani klinični študiji, kjer je 1.169 odraslih bolnikov prejelo aprepitant in HEC, je bil profil neželenih učinkov na splošno podoben kot pri drugih študijah HEC z aprepitantom.

Dodatni neželeni učinki, ki so jih opazili pri odraslih bolnikih, ki so prejeli aprepitant za preprečevanje pooperacijske navzee in bruhanja (PONV - *postoperative nausea and vomiting*) in so bili pogostejši kot pri bolnikih, ki so prejeli ondansetron, so: bolečina v zgornjem predelu trebuha, nenormalni črevesni zvoki, zaprtje*, disartrija, dispneja, hipestezija, nespečnost, mioza, navzea, senzorične motnje, neugodje v želodcu, subileus*, zmanjšanje ostrine vida in piskanje pri dihanju.
*Poročano pri bolnikih, ki so jemali večji odmerek aprepitanta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Aprepitant Mylan ter bolniku nuditi splošno podporno zdravljenje in spremljanje. Sprožitev bruhanja z zdravili zaradi antiemetičnega delovanja aprepitanta morda ne bo učinkovito.

Aprepitanta ni mogoče odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antiemetiki in zdravila proti slabosti, oznaka ATC: A04AD12

Aprepitant je selektivni antagonist z visoko afiniteto na humanih receptorjih za substanco P nevrokinin 1 (NK₁).

3-dnevni režim zdravljenja z aprepitantom pri odraslih

V 2 randomiziranih, dvojno slepih študijah, ki sta skupaj zajeli 1.094 odraslih bolnikov na kemoterapiji, ki je vključevala cisplatin ≥ 70 mg/m², so primerjali aprepitant v kombinaciji z ondansetronom/deksametazonom (glejte poglavje 4.2) in standardno zdravljenje (placebo in ondansetron v odmerku 32 mg intravensko 1. dan skupaj z deksametazonom v odmerku 20 mg peroralno 1. dan in 8 mg peroralno dvakrat na dan od 2. do 4. dne). Čeprav se je v kliničnih preskušanjih uporabljal 32 mg intravenski odmerek ondansetrona, to ni več priporočeni odmerek. Za ustrezne informacije o odmerjanju glejte informacije o zdravilu za izbrani antagonist 5-HT₃-receptorjev.

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na naslednjem sestavljenem merilu: popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) primarno v 1. ciklusu. Rezultate so ovrednotili za vsako posamezno študijo ter za kombinacijo obeh študij.

Povzetek rezultatov ključne študije iz kombinirane analize je prikazan v preglednici 1.

Preglednica 1

Odstotek odraslih bolnikov, ki so prejeli visoko emetogeno kemoterapijo (HEC), z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi – 1. ciklus

SESTAVLJENI MERILI	Aprepitant	Standardno zdravljenje	Razlike*	
	(N = 521) [†] %	(N = 524) [†] %	%	(95 % IZ)
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0-120 ur)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 ur	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 ur	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
POSAMEZNI MERILI				
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na to ali je bilo potrebno rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0-120 ur)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 ur	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 ur	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Brez pomembne navzee (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici (VAS – <i>visual analogue scale</i>) 0–100 mm)				
Skupaj (0-120 ur)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 ur	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

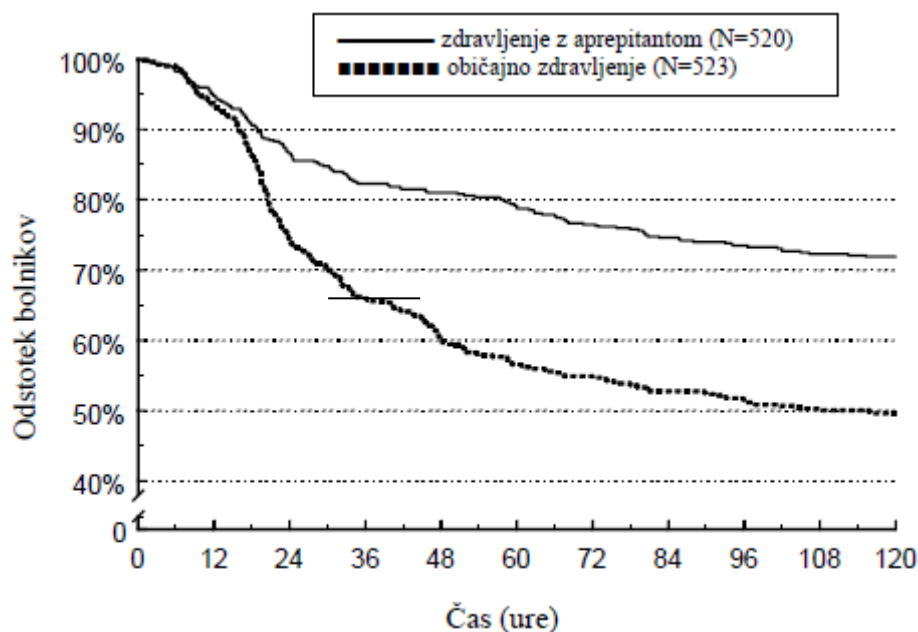
* Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve glede na spol in na sočasno kemoterapijo. Ta parametra pa sta bila vključena v primarno analizo razmerij obetov in logističnih modelov.

[†] Za enega bolnika, ki je prejel aprepitant, so na voljo le podatki iz akutne faze zdravljenja in je bil izključen iz celotne analize in analize zapoznele faze; za enega bolnika, ki je prejel standardno zdravljenje, so na voljo le podatki iz zapoznele faze in je bil izključen iz celotne analize in analize akutne faze.

Oceno časa do prvega bruhanja v kombinirani analizi prikazuje Kaplan-Meierjeva krivulja na sliki 1.

Slika 1

Odstotek odraslih bolnikov, ki so prejeli visoko emetogeno kemoterapijo (HEC), pri katerih se bruhanje ni pojavilo, glede na čas – 1. cikel



Statistično značilne razlike v učinkovitosti so opazili tudi v vsaki od obeh posameznih študij.

851 odraslih bolnikov iz teh dveh kliničnih študij je zdravljenje nadaljevalo v podaljšku z več ciklusi, in sicer do 5 dodatnih ciklov kemoterapije. Učinkovitost aprepitanta se je očitno ohranjala v vseh ciklih.

V randomizirani, dvojno slepi študiji, ki je skupaj zajela 866 odraslih bolnikov (864 žensk, 2 moška), ki so dobivali kemoterapijo s ciklofosfamidom 750 – 1500 mg/m² ali ciklofosfamidom 500 - 1500 mg/m² in doksorubicinom (≤ 60 mg/m²) ali epirubicinom (≤ 100 mg/m²), so primerjali aprepitant v kombinaciji z ondansetronom/deksametazonom (glejte poglavje 4.2) ter standardno zdravljenje (placebo in ondansetron v odmerku 8 mg peroralno (dvakrat 1. dan ter na 12 ur 2. in 3. dan) skupaj z deksametazonom v odmerku 20 mg peroralno 1. dan).

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na oceni naslednjega sestavljenega merila: popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) primarno v 1. ciklu.

Povzetek ključnih rezultatov študije je prikazan v preglednici 2.

Preglednica 2

Odstotek odraslih bolnikov z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi – 1. cikel srednje emetogene kemoterapije (MEC)

SESTAVLJENI MERILI	Aprepitant	Standardno zdravljenje	Razlike*	
	(N = 433) [†] %	(N = 424) [†] %	%	(95 % IZ)
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0-120 ur)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 ur	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 ur	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
POSAMEZNI MERILI				
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na to ali je bilo potrebno rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0-120 ur)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 ur	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 ur	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Brez pomembne navzee (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici 0–100 mm)				
Skupaj (0-120 ur)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 ur	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 ur	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

*Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve glede na starost (< 55 let, ≥ 55 let) in preiskovano skupino. Ta parametra pa sta bila vključena v primarno analizo razmerij obojev in logističnih modelov.

† Za enega bolnika, ki je prejemal aprepitant, so na voljo le podatki iz akutne faze zdravljenja in je bil izključen iz celotne analize in analize zapoznele faze.

V isti klinični študiji je 744 odraslih bolnikov nadaljevalo v podaljšku z več cikli, in sicer do 3 dodatne cikle kemoterapije. Učinkovitost aprepitanta se je očitno ohranjala v vseh ciklih.

V drugi multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, klinični študiji z vzporednima skupinama so primerjali aprepitant s standardno obliko zdravljenja pri 848 odraslih bolnikih (652 žensk, 196 moških) na kemoterapiji, ki je vključevala katerikoli intravenski odmerek oksaliplatina, karboplatina, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotekana, daunorubicina, doksorubicina; ciklofosamid intravensko (< 1500 mg/m²) ali citarabin intravensko (> 1 g/m²). Bolniki, ki so prejemali aprepitant, so dobivali kemoterapijo zaradi različnih tipov tumorja, med njimi 52 % bolnikov zaradi raka na dojkah, 21 % zaradi gastrointestinalnega raka, vključno s kolorektalnim rakom, 13 % zaradi pljučnega raka in 6 % zaradi raka rodil. Aprepitant v kombinaciji z ondansetronom/deksametazonom (glejte poglavje 4.2) so primerjali s standardno obliko zdravljenja (placebo v kombinaciji z ondansetronom v odmerku 8 mg peroralno (dvakrat 1. dan in vsakih 12 ur 2. in 3. dan) skupaj z deksametazonom v odmerku 20 mg peroralno 1. dan).

Učinkovitost zdravljenja je temeljila na naslednjih primarnih in ključnih sekundarnih končnih ciljih: odsotnost bruhanja v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji), ocena varnosti in prenašanja aprepitanta pri zdravljenju navzee in bruhanja zaradi kemoterapije (CINV) ter popoln odziv (opredeljen kot odsotnost bruhanja in brez rešilnega zdravljenja) v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji). Poleg tega je bil eksploratorni končni cilj opredeljen kot brez pomembne navzee v celotnem obdobju (0 do 120 ur po kemoterapiji) ter v *post-hoc* analizi akutne in zapoznele faze.

Povzetek ključnih rezultatov študije je prikazan v preglednici 3.

Preglednica 3

Odstotek odraslih bolnikov z odzivom po zdravljenih skupinah in fazi v študiji 2 – 1. ciklus srednje emetogene kemoterapije (MEC)

SESTAVLJENI MERILI	Aprepitant	Standardno zdravljenje	Razlike*	
	(N=425) %	(N=406) %	%	(95 % IZ)
Popoln odziv (brez bruhanja in brez rešilnega zdravljenja)				
Skupaj (0-120 ur)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 ur	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 ur	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Brez bruhanja (brez bruhanja ne glede na to ali je bilo potrebno rešilno zdravljenje)				
Skupaj (0-120 ur)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 ur	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 ur	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Brez pomembne navzee (največja ocena < 25 mm na vizualni analogni lestvici 0–100 mm)				
Skupaj (0-120 ur)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 ur	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 ur	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Intervali zaupanja so bili izračunani brez prilagoditve glede na spol ali področje. Ta parametra pa sta bila vključena v primarno analizo z uporabo logističnih modelov.

Korist kombiniranega zdravljenja z aprepitantom v celotni populaciji študije je bila večinoma ocenjena na osnovi rezultatov, ki so jih opazili pri slabo nadzorovanih bolnikih s standardno shemo zdravljenja, kot npr. pri ženskah; kljub temu so bili rezultati številčno boljši ne glede na starost, tip tumorja ali spol. Popoln odziv na aprepitant je bil dosežen pri 209/324 (65 %) ženskah in 83/101 (82 %) moških, na standardno obliko zdravljenja pa pri 161/320 (50 %) ženskah in 68/87 (78 %) moških.

Pediatrična populacija

V randomizirani, dvojno slepi, s primerjalno učinkovino nadzorovani klinični študiji, ki je vključevala 302 otrok in mladostnikov (starih od 6 mesecev do 17 let), ki so prejeli srednje ali visoko emetogeno kemoterapijo, so primerjali shemo z aprepitantom in kontrolno shemo za preprečevanje navzee in bruhanja zaradi kemoterapije (CINV). Učinkovitost sheme z aprepitantom so ocenili v enem samem ciklusu (1. ciklus). Bolniki so imeli možnost v naslednjih ciklikih (na izbiro od 2. do 6. ciklusa) odprto prejeti aprepitant, vendar učinkovitosti v teh neobveznih ciklikih niso ocenili. Shema z aprepitantom je za mladostnike, stare od 12 do 17 let (n = 47), obsegala kapsulo s 125 mg aprepitanta peroralno 1. dan in 80 mg/dan 2. in 3. dan v kombinaciji z ondansetronom 1. dan. Shema z aprepitantom za otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 12 let (n = 105), je obsegala 3,0 mg/kg (do 125 mg) aprepitanta v obliki praška za peroralno suspenzijo peroralno 1. dan in 2,0 mg/kg (do 80 mg) peroralno na 2. in 3. dan v kombinaciji z ondansetronom 1. dan. Kontrolna shema za mladostnike, stare od 12 do 17 let (n = 48), in otroke, stare od 6 mesecev do manj kot 12 let (n = 102), je obsegala placebo 1., 2. in 3. dan v kombinaciji z ondansetronom 1. dan. Aprepitant ali placebo so uporabili 1 uro pred začetkom kemoterapije, ondansetron pa 30 minut pred začetkom kemoterapije. Uporaba intravenskega deksametazona je bila dovoljena kot del antiemetične sheme pri pediatričnih bolnikih v obeh starostnih skupinah, po zdravnikovi presoji. Pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli aprepitant, je bilo potrebno zmanjšanje (za 50 %) odmerka deksametazona.

Pediatričnim bolnikom, ki so prejeli kontrolno shemo, odmerka ni bilo treba zmanjšati. Kot del sheme je v 1. ciklusu uporabljalo deksametazon 29 % pediatričnih bolnikov, ki so prejeli shemo z aprepitantom, in 28 % tistih, ki so prejeli kontrolno shemo.

Antiemetično delovanje aprepitanta so ocenili v 5-dnevem (120-urnem) obdobju po uvedbi kemoterapije 1. dan. Primarni končni cilj je bil popoln odziv v zapozneli fazi (od 25 do 120 ur po uvedbi kemoterapije) v 1. ciklusu. Povzetek ključnih rezultatov študije je prikazan v preglednici 4.

Preglednica 4

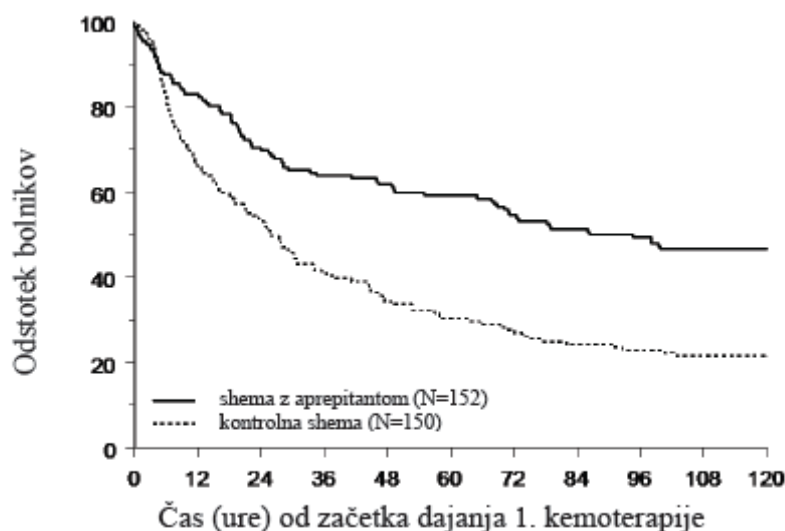
Število (%) pediatričnih bolnikov s popolnim odzivom in brez bruhanja po zdravljenih skupinah in fazi – 1. cikel (populacija z-namenom-zdravljenja (ITT – *Intent to treat*))

	Shema z aprepitantom n/m (%)	Kontrolna shema n/m (%)
PRIMARNI KONČNI CILJ		
Popoln odziv* – zapoznela faza	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
DRUGI VNAPREJ OPREDELJENI KONČNI CILJI		
Popoln odziv* – akutna faza	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Popoln odziv* – celotna faza	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Brez bruhanja [§] – celotna faza	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Popoln odziv = brez bruhanja ali bljuvanja ali siljenja na bruhanje in brez uporabe rešilnega zdravila. [†] p < 0,01 v primerjavi s kontrolno shemo [‡] p < 0,05 v primerjavi s kontrolno shemo [§] Brez bruhanja = brez bruhanja ali bljuvanja ali siljenja na bruhanje n/m = število bolnikov z zelenim odzivom/število vseh vključenih bolnikov na določeni časovni točki. Akutna faza: od 0 do 24 ur po začetku kemoterapije. Zapoznela faza: od 25 do 120 ur po začetku kemoterapije. Celotna faza: od 0 do 120 ur po začetku kemoterapije.		

Ocenjeni čas do prvega bruhanja po uvedbi kemoterapije je bil pri shemi z aprepitantom daljši (ocenjeni mediani čas do prvega bruhanja je bil 94,5 ure) kot pri kontrolni shemi (ocenjeni mediani čas do prvega bruhanja je bil 26,0 ur), kot prikazujeta Kaplan-Meierjevi krivulji na sliki 2.

Slika 2

Čas do prvega bruhanja od začetka dajanja kemoterapije - pediatrični bolniki v celotni fazi - 1. cikel (populacija z-namenom-zdravljenja)



Analiza učinkovitosti v podpopulacijah v 1. ciklusu je pokazala, da je shema z aprepitantom povzročila boljši nadzor končnih ciljev - popolnega odziva - kot kontrolna shema, ne glede na starostno kategorijo, spol, uporabo deksametazona za antiemetično profilakso ter emetogenost kemoterapije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika aprepitanta ni linearna. Tako očistek kot absolutna biološka uporabnost se zmanjšujeta z večanjem odmerka.

Absorpcija

Povprečna absolutna biološka uporabnost po peroralnem zaužitju kapsule z 80 mg aprepitanta je 67 %, pri kapsuli s 125 mg aprepitanta pa 59 %. Povprečna največja plazemska koncentracija (C_{max}) aprepitanta je dosežena po približno 4 urah (t_{max}). Po peroralnem zaužitju kapsule skupaj z običajnim zajtrkom z 800 kcal se je AUC aprepitanta povečala za največ 40 %. Menimo, da to povečanje ni klinično pomembno.

Farmakokinetika aprepitanta je v območju kliničnih odmerkov nelinearna. Pri zdravih mladih odraslih je bilo povečanje $AUC_{0-\infty}$ za 26 % višje kot pri sorazmernem odmerku posameznih 80 mg in 125 mg odmerkov, ki so ju preiskovanci prejeli siti.

Po peroralnem zaužitju enega 125 mg odmerka aprepitanta 1. dan ter 80 mg enkrat na dan 2. in 3. dan je AUC_{0-24} ur (povprečje \pm SD) znašala $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 1. dan ter $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ 3. dan. C_{max} je znašala $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}/\text{ml}$ 1. dan ter $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{ml}$ 3. dan.

Porazdelitev

Aprepitant se močno veže na beljakovine, povprečno 97 %. Geometrični srednji navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{dSS}) je pri ljudeh približno 66 l.

Biotransformacija

Aprepitant se v veliki meri presnavlja. Pri zdravih mladih odraslih je 72 ur po enkratnem 100 mg intravenskem odmerku [^{14}C]-fosaprepitanta, predzdravila aprepitanta, približno 19 % radioaktivnosti v plazmi prispeval aprepitant, kar kaže na znatno prisotnost presnovkov v plazmi. V humani plazmi so identificirali 12 presnovkov aprepitanta. Presnova aprepitanta poteka večinoma z oksidacijo na morfolinskem obroču in na njegovih stranskih verigah; aktivnost tako nastalih presnovkov je šibka. Študije *in vitro* s humanimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da se aprepitant presnavlja predvsem s CYP3A4 in morda z manjšim prispevkom CYP1A2 in CYP2C19.

Izločanje

Aprepitant se ne izloča nespremenjen z urinom. Presnovki se izločajo z urinom ter prek izločanja z žolčem v blatu. Pri zdravih preiskovancih se je po enkratnem 100 mg intravenskem odmerku [^{14}C]-fosaprepitanta, predzdravila aprepitanta, 57 % radioaktivnosti izločilo v urinu, 45 % pa v blatu.

Plazemski očistek aprepitanta je odvisen od odmerka in se manjša z večanjem odmerka. V območju terapevtskih odmerkov znaša od približno 60 do 72 ml/min. Končni razpolovni čas je znašal v razponu od približno 9 do 13 ur.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Starejši: Po enkratnem peroralnem odmerku 125 mg aprepitanta 1. dan ter 80 mg enkrat na dan od drugega do petega dne je bila vrednost $AUC_{0-24\text{h}}$ aprepitanta pri starejših preiskovancih (≥ 65 let) večja kot pri mlajših odraslih preiskovancih, in sicer 1. dan za 21 %, 5. dan pa za 36 %. C_{max} je bila pri starejših preiskovancih 1. dan za 10 % večja, 5. dan pa za 24 % večja kot pri mlajših odraslih preiskovancih. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Odmerka aprepitanta pri starejših ni treba prilagoditi.

Spol: Po enkratnem peroralnem odmerku 125 mg aprepitanta je C_{max} aprepitanta pri ženskah za 16 % večja kot pri moških. Razpolovni čas aprepitanta je pri ženskah za 25 % krajši kot pri moških, t_{max} pa je približno enak. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne. Odmerka aprepitanta ni treba prilagoditi glede na spol.

Okvara jeter: Blaga okvara jeter (razred A po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) na farmakokinetiko aprepitanta ne vpliva v tolikšni meri, da bi bilo to klinično pomembno. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Iz razpoložljivih podatkov ni mogoče sklepati, kakšen je vpliv zmerne okvare jeter (razred B po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) na farmakokinetiko aprepitanta. Kliničnih ali farmakokinetičnih podatkov o aprepitantu pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pugh-ovi klasifikaciji) ni.

Okvara ledvic: Bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ter bolnikom s končno odpovedjo ledvic (ESRD – *End Stage Renal Disease*), ki so potrebovali hemodializo, so dali enkratno 240 mg odmerka aprepitanta.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je bila vrednost $AUC_{0-\infty}$ celokupnega aprepitanta (nevezanega in vezanega na beljakovine) za 21 % nižja, vrednost C_{max} pa je bila za 32 % nižja kot pri zdravih preiskovancih. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi je bila vrednost $AUC_{0-\infty}$ celokupnega aprepitanta za 42 % nižja, vrednost C_{max} pa je bila za 32 % nižja. Zaradi nekoliko manjše vezave aprepitanta na beljakovine pri bolnikih z okvaro ledvic se vrednost AUC farmakološko aktivnega nevezanega aprepitanta v primerjavi z zdravimi preiskovanci ni bistveno spremenila. Hemodializa, opravljena 4 ali 48 ur po odmerjanju, ni pomembno vplivala na farmakokinetiko aprepitanta; v dializatu se je izločilo manj kot 0,2 % odmerka.

Pri bolnikih z okvaro ledvic ali pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi odmerka aprepitanta ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija: V okviru 3-dnevne sheme je bila pri uporabi kapsul z aprepitantom (po shemi 125 mg, 80 mg in 80 mg) pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let) pri večini bolnikov dosežena AUC_{0-24h} nad $17 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 1. dan, koncentracije (C_{min}) ob koncu 2. in 3. dne pa so bile nad $0,4 \mu\text{g/ml}$. Mediana največja koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila 1. dan približno $1,3 \mu\text{g/ml}$ in je bila dosežena po približno 4 urah. V okviru 3-dnevne sheme je bila pri uporabi aprepitanta v obliki praška za peroralno suspenzijo (po shemi 3 mg/kg, 2 mg/kg in 2 mg/kg) pri bolnikih, starih od 6 mesecev do manj kot 12 let, pri večini bolnikov dosežena AUC_{0-24h} nad $17 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 1. dan, koncentracije (C_{min}) ob koncu 2. in 3. dne pa so bile nad $0,1 \mu\text{g/ml}$. Mediana največja koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila 1. dan približno $1,2 \mu\text{g/ml}$ in je bila dosežena po 5 do 7 urah.

Populacijska farmakokinetična analiza aprepitanta pri pediatričnih bolnikih (starih od 6 mesecev do 17 let) kaže, da spol in rasa nimata klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko aprepitanta.

Razmerje med koncentracijo in učinkom

S študijami pozitronske emisijske tomografije (PET) pri zdravih mladih moških so z uporabo visoko specifičnega označevalca receptorjev NK_1 ugotovili, da aprepitant prodre v možgane in zasede receptorje NK_1 , pri čemer je stopnja zasedenosti odvisna od odmerka in plazemske koncentracije. Predvidevajo, da plazemske koncentracije aprepitanta, ki jih dosežemo s 3 dni trajajočim zdravljenjem z aprepitantom pri odraslih, zagotavljajo več kot 95 % zasedenost možganskih receptorjev NK_1 .

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar je treba opozoriti, da je bila sistemska izpostavljenost pri glodalcih podobna ali celo manjša od terapevtske izpostavljenosti pri človeku pri odmerku 125 mg, ki sta mu sledila odmerka 80 mg. Še zlasti je pomembno, da tveganja za vpliv na sposobnost razmnoževanja pri človeku glede na študije pri živalih ni mogoče zadovoljivo oceniti, čeprav neželenih učinkov med študijami na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, niso opazili.

V študiji toksičnosti pri mladih podganah, ki so od 10. do 63. dne po skotitvi dobivale aprepitant, je ta pri samicah povzročil zgodnejše odprtje nožnice pri odmerkih od 250 mg/kg dvakrat na dan in pri samcih zapozneno ločitev prepucija pri odmerkih od 10 mg/kg dvakrat na dan. Meje za klinično pomembno izpostavljenost ni bilo. Ugotovili niso nobenih z zdravljenjem povezanih učinkov na parjenje, plodnost ali preživetje zarodka/ploda in nobenih patoloških sprememb reproduktivnih organov. V študiji toksičnosti pri mladih psih, ki so od 14. do 42. dne postnatalno dobivali aprepitant, so pri samcih opazili manjšo maso testisov in manjšo velikost Leydigovih celic pri odmerku 6 mg/kg/dan, pri samicah pa večjo maso maternice, hipertrofijo maternice in materničnega vratu ter edem nožničnih tkiv pri odmerkih od 4 mg/kg/dan. Meje za klinično pomembno izpostavljenost

aprepitantu ni bilo. Za kratkotrajno uporabo v skladu s priporočeno shemo odmerjanja ti izsledki najverjetneje niso klinično pomembni.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

hidroksipropilceluloza

natrijev lavrilsulfat

saharoza

mikrokristalna celuloza

Ovojnica kapsule (125 mg)

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

želatina

Ovojnica kapsule (80 mg)

titanov dioksid (E171)

želatina

Črnilo za tisk

šelak

raztopina amoniaka, koncentrirana

propilenglikol

kalijev hidroksid

črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

48 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Na voljo so različna pakiranja, ki vsebujejo različne jakosti zdravila.

80 mg:

PA / aluminijevi / PVC / aluminijevi perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 1x1, 2x1 in 5x1 kapsulo.

125 mg:

PA / aluminijevi / PVC / aluminijevi perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 1x1 in 5x1 kapsulo.

80 mg / 125 mg:

PA / aluminijevi / PVC / aluminijevi perforirani deljivi pretisni omoti s posameznimi odmerki, ki vsebujejo 1x1 (125 mg) in 2x1 (80 mg) kapsulo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02518/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 12. 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 17. 3. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 11. 2021