

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aprepitant Mylan, 125 mg/80 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kapsułki 125 mg: każda kapsułka zawiera 125 mg aprepitantu.

Kapsułki 80 mg: każda kapsułka zawiera 80 mg aprepitantu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Kapsułki 125 mg: każda kapsułka zawiera 125 mg sacharozy.

Kapsułki 80 mg: każda kapsułka zawiera 80 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułki 125 mg: kapsułki o rozmiarze 1, z nieprzezroczystym różowym wieczkiem i nieprzezroczystym białym korpusem z czarnym nadrukiem "125 mg".

Kapsułki 80 mg: kapsułki o rozmiarze 2, z nieprzezroczystym białym wieczkiem i nieprzezroczystym białym korpusem z czarnym nadrukiem "80 mg".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Aprepitant Mylan, 125 mg/80 mg, stosuje się w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Aprepitant Mylan należy przyjmować przez 3 dni w skojarzeniu z kortykosteroidem i antagonistą receptora 5-HT₃. Zalecana dawka wynosi 125 mg raz na dobę, podawane doustnie na godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii w 1. dniu oraz 80 mg raz na dobę, podawane doustnie rano w 2. i 3. dniu.

Zalecane są następujące schematy leczenia u osób dorosłych w celu zapobiegania nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową z ryzykiem wymiotów:

Schemat leczenia w chemioterapii przeciwnowotworowej o wysokim ryzyku wymiotów

	Dzień 1.	Dzień 2.	Dzień 3.	Dzień 4.
Aprepitant	125 mg doustnie	80 mg doustnie	80 mg doustnie	brak
Deksametazon	12 mg doustnie	8 mg doustnie	8 mg doustnie	8 mg doustnie
Antagonista receptora 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

Pierwszego dnia, 30 minut przed chemioterapią oraz rano od 2. do 4. dnia należy podać **deksametazon**. Dawka deksametazonu uwzględnia interakcje pomiędzy substancjami czynnymi.

Schemat leczenia w chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym ryzyku wymiotów

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

Pierwszego dnia, 30 minut przed chemioterapią należy podać **deksametazon**. Dawka deksametazonu uwzględnia interakcje pomiędzy substancjami czynnymi.

Dzieci i młodzież

Młodzież (w wieku od 12 do 17 lat)

Aprepitant Mylan należy przyjmować przez 3 dni w skojarzeniu z antagonistą receptora 5-HT₃. Zalecana dawka produktu leczniczego Aprepitant Mylan kapsułki wynosi 125 mg doustnie w 1. dniu oraz 80 mg doustnie w 2. i 3. dniu. Aprepitant Mylan przyjmuje się doustnie na 1 godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii w 1., 2. i 3. dniu. Jeśli w 2. i 3. dniu nie jest podawana chemioterapia, Aprepitant Mylan podaje się rano. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) danego antagonisty receptora 5-HT₃ w celu uzyskania informacji na temat dawkowania. Jeśli w skojarzeniu podawany jest kortykosteroid, taki jak deksametazon, dawka kortykosteroidu powinna stanowić 50% zwykle stosowanej dawki (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego w postaci kapsułek 80 mg oraz 125 mg u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Brak dostępnych danych.

Dane ogólne

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Aprepitant Mylan podczas stosowania w skojarzeniu z innymi kortykosteroidami i antagonistami receptora 5-HT₃. Dodatkowe informacje dotyczące stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami znajdują się w punkcie 4.5. Należy zapoznać się z ChPL stosowanych jednocześnie antagonistów receptora 5-HT₃.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania aprepitantu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Kapsułkę twardą należy połykać w całości.

Aprepitant Mylan można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Aprepitant Mylan u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Interakcje związane z CYP3A4

Aprepitant Mylan należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne substancje czynne metabolizowane głównie przez CYP3A4 oraz o wąskim indeksie terapeutycznym, takie jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanyl, pochodne alkaloidów sporyszu, fentanyl oraz chinidyna (patrz punkt 4.5). Ponadto należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Aprepitant Mylan w skojarzeniu z irynotekanem, ponieważ skojarzenie może prowadzić do nasilenia działania toksycznego.

Jednoczesne stosowanie z warfaryną (substrat CYP2C9)

U pacjentów przyjmujących długotrwale warfarynę należy ściśle monitorować wartość znormalizowanego współczynnika protrombinowego (INR, ang. *International Normalised Ratio*) w okresie leczenia produktem leczniczym Aprepitant Mylan i przez 14 dni po każdorazowej 3-dniowej terapii produktem leczniczym Aprepitant Mylan (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu produktu leczniczego Aprepitant Mylan może dojść do zmniejszenia skuteczności hormonalnych leków antykoncepcyjnych. W trakcie leczenia produktem leczniczym Aprepitant Mylan oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Aprepitant Mylan należy stosować alternatywne niehormonalne dodatkowe metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Aprepitant Mylan w postaci kapsułek zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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 leczenia produktem leczniczym Aprepitant 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 interakcje z białkiem transportującym P-glikoproteiną, ponieważ nie stwierdzono interakcji aprepitantu z digoksyną.

Wpływ aprepitantu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Inhibicja CYP3A4

Jako umiarkowany inhibitor CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) może zwiększać w osoczu stężenia jednocześnie stosowanych substancji czynnych metabolizowanych przez CYP3A4. Całkowite stężenie doustnie podawanych substratów CYP3A4 może zwiększyć się nawet około 3-krotnie podczas 3-dniowego leczenia produktem leczniczym Aprepitant Mylan; spodziewany jest mniejszy wpływ aprepitantu na stężenia podawanych dożylnie substratów CYP3A4. Produktu leczniczego Aprepitant Mylan nie wolno stosować jednocześnie z pimozydem, terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem (patrz punkt 4.3).

Hamowanie CYP3A4 przez aprepitant może spowodować zwiększenie stężenia wymienionych substancji czynnych w osoczu, co może powodować poważne lub zagrażające życiu reakcje. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu produktu leczniczego Aprepitant Mylan i doustnych substancji czynnych metabolizowanych głównie przez CYP3A4 oraz o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfantanył, diergotamina, ergotamina, fentanyl oraz chinidyna (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy

Deksametazon: Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego aprepitant w schemacie 125 mg/80 mg, zwykle stosowaną, podawaną doustnie dawkę deksametazonu należy zmniejszyć o około 50%. Dawkę deksametazonu, podawaną w badaniach klinicznych dotyczących chemioterapii wywołującej nudności i wymioty, wybrano z uwzględnieniem jego interakcji z substancjami czynnymi (patrz punkt 4.2). Aprepitant podawany zgodnie ze schematem w dawce 125 mg w skojarzeniu z 20 mg deksametazonu doustnie w 1. dniu oraz podawany w dawce 80 mg na dobę, w skojarzeniu z 8 mg deksametazonu doustnie w dniach od 2. do 5., zwiększał AUC deksametazonu, który jest substratem CYP3A4, 2,2-krotnie w 1. i 5. dniu.

Metyloprednizolon: Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego aprepitant w schemacie 125 mg/80 mg, zwykle stosowaną, podawaną dożylnie dawkę metyloprednizolonu należy zmniejszyć o około 25%, a zwykle stosowaną, podawaną doustnie dawkę metyloprednizolonu należy zmniejszyć o około 50%. Aprepitant podawany zgodnie ze schematem w dawce 125 mg, w skojarzeniu ze 125 mg metyloprednizolonu dożylnie w 1. dniu oraz podawany w dawce 80 mg na dobę, w skojarzeniu z 40 mg metyloprednizolonu doustnie w 2. i 3. dniu, zwiększał AUC metyloprednizolonu, który jest substratem CYP3A4, 1,3-krotnie w 1. dniu i 2,5-krotnie w 3. dniu.

Podczas długotrwałego stosowania metyloprednizolonu, jego AUC może zmniejszyć się w późniejszym okresie, w ciągu 2 tygodni po przyjęciu pierwszej dawki aprepitantu, ze względu na indukcję CYP3A4 przez aprepitant. Można się spodziewać, że działanie to będzie silniejsze podczas stosowania metyloprednizolonu doustnie.

Leki chemioterapeutyczne

W badaniach farmakokinetycznych aprepitant podawany w schemacie 125 mg w 1. dniu i 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu, nie wpływał na farmakokinetykę docetakselu podawanego dożylnie w 1. dniu, ani winorelbiny podawanej dożylnie w 1. lub 8. dniu. Ponieważ wpływ aprepitantu na farmakokinetykę substratów CYP3A4 podawanych doustnie 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 produktu leczniczego do obrotu, podczas jednoczesnego stosowania aprepitantu oraz ifosfamidu obserwowano przypadki neurotoksyczności, które mogły być działaniami niepożądanymi ifosfamidu.

Leki immunosupresyjne

Podczas leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (ang. CINV, *chemotherapy induced nausea and vomiting*) w schemacie 3-dniowym może dojść do przejściowego umiarkowanego zwiększenia, po którym następuje łagodny spadek ekspozycji na leki immunosupresyjne metabolizowane przez CYP3A4 (np. cyklosporynę, takrolimus, ewerolimus i syrolimus). Biorąc pod uwagę krótki czas trwania 3-dniowego schematu i zależne od czasu ograniczone zmiany w ekspozycji, nie zaleca się zmniejszenia dawki leków immunosupresyjnych podczas 3 dni ich 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 benzodiazepiny w osoczu.

Aprepitant zwiększał AUC midazolamu, wrażliwego substratu CYP3A4, 2,3-krotnie w 1. dniu oraz 3,3-krotnie w 5. dniu po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki doustnej 2 mg midazolamu w 1. i 5. dniu leczenia aprepitantem w dawce 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w dniach od 2. do 5.

W innym badaniu, w którym midazolam podawano dożylnie, aprepitant stosowano w dawce 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu. Midazolam podawano dożylnie w dawce 2 mg przed rozpoczęciem 3-dniowego schematu leczenia produktem leczniczym aprepitant oraz w 4., 8. i 15. dniu. Aprepitant zwiększył AUC midazolamu o 25% w 4. dniu oraz zmniejszał AUC midazolamu o 19% w 8. dniu oraz o 4% w 15. dniu. Tych efektów nie uznano za klinicznie ważne.

W trzecim badaniu, w którym midazolam podawano dożylnie i doustnie, aprepitant stosowano w dawce 125 mg w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu, razem z ondansetronem w dawce 32 mg w 1. dniu, deksametazonem w dawce 12 mg w 1. dniu oraz 8 mg w dniach od 2. do 4. Połączenie to (tj. aprepitant, ondansetron i deksametazon) zmniejszało wartość AUC midazolamu podanego doustnie o 16% w 6. dniu, o 9% w 8. dniu, o 7% w 15. dniu oraz o 17% w 22. dniu. Tych efektów nie uznano za klinicznie ważne.

Zakończono dodatkowe badanie dotyczące dożylnego podawania midazolamu i aprepitantu. Podawano dożylnie 2 mg midazolamu 1 godzinę po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg aprepitantu. AUC midazolamu w osoczu zwiększyło się 1,5-krotnie. Wpływ ten nie został uznany za klinicznie ważny.

Indukcja

Jako łagodny induktor CYP2C9, CYP3A4 i procesu glukuronidacji, aprepitant może zmniejszać stężenia substratów usuwanych tymi drogami w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia. Działanie to może się uwidoczniać dopiero po zakończeniu 3-dniowego leczenia aprepitantem. Dla substratów CYP2C9 i CYP3A4 pobudzenie aktywności jest przemijające, a maksymalny efekt osiągany jest w 3-5 dni po zakończeniu 3-dniowego leczenia aprepitantem. Efekt ten utrzymuje się przez kilka dni, następnie powoli zmniejsza się, a przed upływem dwóch tygodni od zakończenia leczenia aprepitantem nie jest już znaczący klinicznie. Podczas stosowania aprepitantu w dawce 80 mg przez 7 dni doustnie zauważa się również łagodne pobudzenie glukuronidacji. Nie ma danych dotyczących wpływu na CYP2C8 i CYP2C19. Należy zachować ostrożność podczas stosowania w tym czasie warfaryny, acenokumarolu, tolbutamidu, fenytoiny lub innych substancji czynnych, o których wiadomo, że są metabolizowane przez CYP2C9.

Warfaryna

U pacjentów długotrwale przyjmujących warfarynę należy ściśle monitorować czas protrombinowy (INR) podczas leczenia aprepitantem i przez 2 tygodnie po każdej 3-dniowej kuracji aprepitantem podczas chemioterapii wywołującej nudności i wymioty (patrz punkt 4.4). Po podaniu 125 mg aprepitantu w dniu 1. oraz 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu zdrowym ochotnikom przyjmującym długotrwale warfarynę, nie stwierdzono wpływu aprepitantu na AUC R(+) lub S(-) warfaryny w osoczu w 3. dniu; niemniej jednak, stwierdzono zmniejszenie stężenia minimalnego S(-) warfaryny (substratu CYP2C9) o 34%, czemu towarzyszyło zmniejszenie 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 na dobę w 2. i 3. dniu, zmniejszał AUC tolbutamidu (substrat CYP2C9) o 23% w 4. dniu, o 28% w 8. dniu oraz o 15% w 15. dniu, gdy tolbutamid podano doustnie w pojedynczej dawce 500 mg przed zastosowaniem 3-dniowego schematu podawania aprepitantu oraz w dniach 4., 8. i 15.

Hormonalne leki antykoncepcyjne

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu aprepitantu może dojść do zmniejszenia skuteczności hormonalnych leków antykoncepcyjnych. W okresie stosowania aprepitantu oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki aprepitantu należy dodatkowo stosować alternatywne niehormonalne metody antykoncepcji.

W badaniu klinicznym, pojedyncza dawka doustnego leku antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i noretynodron podawana była w okresie od 1. do 21. dnia jednocześnie z aprepitantem, przyjmowanym w 8. dniu w dawce 125 mg, a w dniach 9. i 10. w dawce 80 mg na dobę, z ondansetronem podawanym dożylnie w 8. dniu w dawce 32 mg i deksametazonem podawanym doustnie w 8. dniu w dawce 12 mg oraz w dniach 9., 10. i 11. w dawce 8 mg na dobę. W badaniu tym, w okresie od 9. do 21. dnia stwierdzono obniżenie najniższych wartości stężenia etynyloestradiolu o 64% i obniżenie najniższych wartości stężenia noretynodronu o 60%.

Antagoniści 5-HT₃

W badaniach interakcji klinicznych aprepitant nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ondansetronu, granisetronu ani hydrodolasetronu (czynnego metabolitu dolasetronu).

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę aprepitantu

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aprepitantu z substancjami czynnymi będącymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon oraz inhibitory proteazy), ponieważ oczekuje się, że ich jednoczesne stosowanie spowoduje kilkukrotne zwiększenie stężenia aprepitantu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Należy unikać jednoczesnego podawania aprepitantu z substancjami czynnymi silnie indukującymi CYP3A4 (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem), ponieważ jednoczesne podawanie powoduje zmniejszenie stężenia aprepitantu w osoczu, co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności aprepitantu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania aprepitantu i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Ketokonazol

Po podaniu aprepitantu w pojedynczej dawce 125 mg w 5. dniu 10-dniowego schematu stosowania 400 mg na dobę ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4, AUC aprepitantu zwiększyło się około 5-krotnie, a średni okres półtrwania w fazie końcowej aprepitantu zwiększył się około 3-krotnie.

Ryfampicyna

Po podaniu aprepitantu w pojedynczej dawce 375 mg w 9. dniu 14-dniowego schematu stosowania 600 mg na dobę ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4, AUC aprepitantu zmniejszyło się o 91%, a średni okres półtrwania w fazie końcowej aprepitantu zmniejszył się o 68%.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu aprepitantu może dojść do zmniejszenia skuteczności hormonalnych leków antykoncepcyjnych. W okresie stosowania aprepitantu oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego aprepitant należy dodatkowo stosować alternatywne niehormonalne metody antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania aprepitantu w okresie ciąży. Możliwy toksyczny wpływ na rozrodczość nie został w pełni określony, ponieważ w badaniach na zwierzętach nie można było uzyskać większego narażenia niż narażenie terapeutyczne u ludzi po podaniu dawki 125 mg/80 mg. Badania te nie wskazały na bezpośrednie lub pośrednie działanie szkodliwe na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, poród lub rozwój noworodka (patrz punkt 5.3). Potencjalny wpływ układu regulującego neurokininy na rozrodczość jest nieznany. Aprepitantu nie należy stosować w ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne.

Karmienie piersią

Aprepitant przenika do mleka szczurów w okresie laktacji. Nie wiadomo, czy aprepitant przenika do mleka ludzkiego. Dlatego nie zaleca się karmienia piersią w okresie stosowania produktu leczniczego Aprepitant Mylan.

Płodność

Możliwy wpływ aprepitantu na płodność nie został w pełni określony, ponieważ w badaniach na zwierzętach nie można było uzyskać większej ekspozycji niż ekspozycja terapeutyczna u ludzi. W tych badaniach dotyczących płodności nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na zdolność krycia, płodność, rozwój zarodka/płodu oraz liczbę i ruchliwość plemników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Aprepitant Mylan może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu produktu leczniczego Aprepitant Mylan mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych aprepitantu określono u około 6500 dorosłych w ponad 50 badaniach klinicznych oraz u 184 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, w 2 głównych badaniach klinicznych.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych, zgłaszanych z większą częstością u osób dorosłych leczonych wg schematu z aprepitantem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących leczenie standardowe, u pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim ryzyku wymiotów (HEC, ang. *highly emetogenic chemotherapy*) należały: czkawka (4,6% w porównaniu z 2,9%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (2,8% w porównaniu z 1,1%), niestrawność (2,6% w porównaniu z 2,0%), zaparcie (2,4% w porównaniu z 2,0%), ból głowy (2,0% w porównaniu z 1,8%) i zmniejszenie łaknienia (2,0% w porównaniu z 0,5%). Najczęstszym działaniem niepożądanym, zgłaszanym z większą częstością u pacjentów leczonych wg schematu z aprepitantem niż u pacjentów otrzymujących leczenie standardowe, u pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów (MEC, ang. *moderately emetogenic chemotherapy*), było zmęczenie (1,4% w porównaniu z 0,9%).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi z większą częstością u dzieci i młodzieży leczonych wg schematu z aprepitantem, w porównaniu z grupą kontrolną, podczas przeciwnowotworowej chemioterapii z ryzykiem wymiotów należały czkawka (3,3% w porównaniu do 0,0%) i zaczerwienienie twarzy (1,1% w porównaniu do 0,0%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W łącznej analizie danych pochodzących z badań klinicznych dotyczących stosowania HEC oraz MEC, a także danych uzyskanych w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wykazano następujące działania niepożądane występujące z większą częstością u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży leczonych aprepitantem niż w grupie pacjentów otrzymujących leczenie standardowe. Kategorie częstości występowania podane w tabeli zostały ustalone na podstawie badań z udziałem osób dorosłych; częstości obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży były podobne lub mniejsze, chyba że wykazano inaczej w tabeli. Niektóre działania niepożądane występujące u osób dorosłych z mniejszą częstością nie były obserwowane w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży.

Częstości określone są jako: 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie drożdżakowe, infekcje gronkowcowe	rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna, niedokrwistość	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne	nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	często
	nadmierne pragnienie	rzadko
Zaburzenia psychiczne	niepokój	niezbyt często
	dezorientacja, euforia	rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	często
	zawroty głowy, senność	niezbyt często
	zaburzenia funkcji poznawczych, 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 twarzy	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	czkawka	często

	ból jamy ustnej i gardła, kichanie, kaszel, spływanie wydzieliny po tylnej stronie gardła, podrażnienie gardła	rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, niestrawność	często
	kwaśne odbijanie, nudności*, wymioty*, refluks żołądkowo-przełykowy, ból brzucha, suchość w jamie ustnej, wzdęcie	niezbyt często
	perforujący wrzód dwunastnicy, zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, twarde stolce, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii	rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, trądzik	niezbyt często
	nadwrażliwość na światło, nadmierna potliwość, łojotok, zmiany skórne, swędząca wysypka, zespół Stevensa-Johnsona/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	rzadko
	świąd, pokrzywka	nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	słabość mięśni, skurcze mięśni	rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	trudności w oddawaniu moczu	niezbyt często
	częstomocz	rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	uczucie zmęczenia	często
	osłabienie, złe samopoczucie	niezbyt często
	obrzęki, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, zaburzenia chodu	rzadko
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AlAT	często
	zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej	niezbyt często
	obecność krwinek czerwonych w moczu, obniżenie stężenia sodu we krwi, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofili, obecność glukozy w moczu, wzmożone wydalanie moczu	rzadko

*Nudności i wymioty stanowiły parametry skuteczności w ciągu pierwszych 5 dni po leczeniu chemioterapią i zgłaszane były jako działania niepożądane dopiero po tym okresie.

Opis wybranych działań niepożądanych

Rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u osób dorosłych podczas wielokrotnego stosowania produktu w badaniach z zastosowaniem HEC oraz MEC, przedłużonego nawet do 6 dodatkowych cykli chemioterapii były na ogół podobne do tych obserwowanych w 1. cyklu.

W dodatkowym badaniu klinicznym z leczoną aktywnie 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.

U dorosłych pacjentów leczonych aprepitantem podczas nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych (PONV, ang. *postoperative nausea and vomiting*) obserwowano dodatkowe działania niepożądane występujące z większą częstością niż w przypadku ondansetronu: ból w nadbrzuszu, nieprawidłowe dźwięki w jelitach, zaparcie*, upośledzenie wymowy, duszność, niedoczulica, bezsenność, zwężenie źrenicy, nudności, zaburzenia zmysłów, dyskomfort w żołądku, niedrożność przepuszczającą*, 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, Faks: + 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 produktu leczniczego Aprepitant Mylan i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz obserwację. Z uwagi na przeciwwymiotne działanie aprepitantu, wywoływanie wymiotów poprzez podanie produktów leczniczych może nie być skuteczne.

Aprepitant nie może być usunięty przez hemodializę.

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 osób dorosłych

W dwóch badaniach z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, obejmujących ogółem 1094 dorosłych pacjentów, którzy przyjmowali chemioterapię (w tym cisplatynę w dawce ≥ 70 mg/m² pc.) porównano działanie aprepitantu w skojarzeniu z ondansetronem i deksametazonem (patrz punkt 4.2) ze standardowym leczeniem (placebo plus ondansetron 32 mg dożylnie w 1. dniu plus deksametazon 20 mg doustnie w 1. dniu i 8 mg doustnie, dwa razy na dobę, w 2. i 4. dniu). Mimo że w badaniach klinicznych stosowano 32 mg ondansetronu dożylnie, dawka ta nie jest już zalecana. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi odpowiedniego dawkowania podanymi w materiałach informacyjnych wybranego antagonisty receptora 5-HT₃.

Skuteczność leczenia określono 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.

Tabela 1 przedstawia podsumowanie głównych wyników badań z łącznej analizy.

Tabela 1

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

WSKAŹNIKI ZBIORCZE	Schemat z aprepitantem (N=521) [†]	Standardowe leczenie (N=524) [†]	Różnice *	
	%	%	%	(95% CI)
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 VAS (wizualna skala analogowa) < 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)

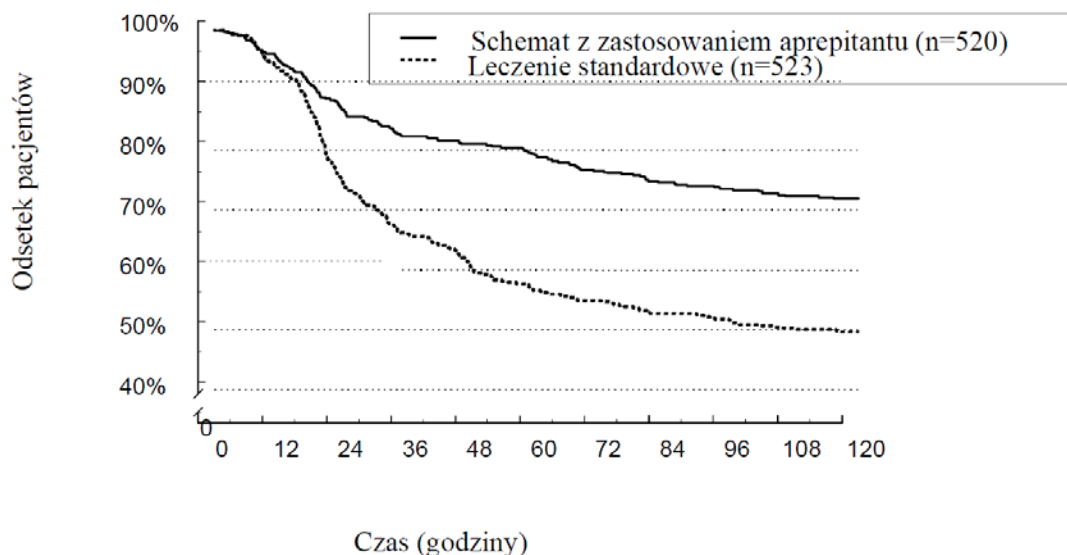
* Przedziały ufności obliczono bez dostosowania pod względem płci i jednoczesnego stosowania chemioterapii, które uwzględniono w podstawowej analizie ilorazów szans i modelach logistycznych.

[†] W przypadku jednego pacjenta, tylko w schemacie dla aprepitantu dane dotyczyły fazy ostrej i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy opóźnionej; w przypadku jednego pacjenta, tylko w standardowym schemacie, dane dotyczyły opóźnionej fazy i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy ostrej.

Rycina 1 przedstawia przypuszczalny czas do wystąpienia pierwszych wymiotów w analizie złożonej, w postaci krzywej Kaplan-Meiera.

Rycina 1

Odsetek dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim ryzyku wymiotów, u których nie występowały wymioty w zależności od czasu – Cykl 1.



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

W tych samych dwóch badaniach klinicznych 851 dorosłych pacjentów przyjmowało dodatkowe cykle chemioterapii, w ilości do pięciu. We wszystkich cyklach skuteczność działania aprepitantu wyraźnie się utrzymywała.

W badaniu z randomizacją, z podwójnie ślepą próbą, które obejmowało ogółem 866 dorosłych pacjentów (864 kobiety, 2 mężczyźni) przyjmujących chemioterapię zawierającą 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 ondansetron/deksametazon (patrz punkt 4.2) porównano ze standardowym leczeniem (placebo plus ondansetron 8 mg doustnie (dwa razy w 1. dniu i co 12 godzin w 2. i 3. dniu) plus deksametazon 20 mg doustnie 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 1. Cyklu leczenia.

Tabela 2 przedstawia podsumowanie głównych wyników badań.

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.

WSKAŹNIKI ZBIORCZE	Schemat z aprepitantem (N=433) [†] %	Leczenie standardowe (N=424) [†] %	Różnice* % (95% CI)	
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 godzin	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 godzin	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 VAS (wizualna skala analogowa) < 25 mm w skali 0–100 mm]				
Ogółem (0-120 godzin)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 godzin	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.

[†] W przypadku jednego pacjenta, tylko w schemacie dla aprepitantu dane dotyczyły fazy ostrej i został on wykluczony z analizy całościowej oraz analizy fazy opóźnionej.

W tym samym badaniu klinicznym 744 dorosłych pacjentów przyjmowało dodatkowe cykle chemioterapii, w ilości do trzech. We wszystkich cyklach skuteczność działania aprepitantu wyraźnie się utrzymywała.

W drugim wieloośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją, podwójnie ślepą próbą, prowadzonym na grupach równoległych porównano schemat leczenia aprepitantem z leczeniem standardowym u 848 dorosłych pacjentów (652 kobiet, 196 mężczyzn) poddanych chemioterapii w schemacie zawierającym jakąkolwiek dożylną dawkę jednego z następujących leków: oksaliplatyna, karboplatyna, epirubicyna, idarubicyna, ifosfamid, irynotekan, daunorubicyna, dokсорubicyna; cyklofosfamid podawany dożylnie (< 1500 mg/m² pc.); lub cytarabina podawana dożylnie (> 1 g/m² pc.). Aprepitant stosowano u pacjentów poddanych chemioterapii z powodu różnych typów nowotworów, z czego 52% stanowiły nowotwory piersi, 21% nowotwory przewodu pokarmowego, w tym rak okrężnicy i odbytnicy, 13% nowotwory płuc i 6% nowotwory ginekologiczne. Schemat leczenia aprepitantem w skojarzeniu z ondansetronem/deksametazonem (patrz punkt 4.2) porównano z leczeniem standardowym (placebo plus ondansetron 8 mg doustnie (dwa razy w 1. dniu, i co 12 godzin w 2. i 3. dniu) 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 i tolerancji aprepitantu w schemacie leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (CINV, ang. *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) i całkowita odpowiedź (określona 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 istotnych nudności w całym okresie badania (od 0 do 120 godzin po chemioterapii) oraz w analizie post-hoc dla fazy ostrej i późnej.

Tabela 3 przedstawia podsumowanie głównych wyników badania.

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.

WSKAŹNIKI ZBIORCZE	Schemat 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 VAS (wizualna skala analogowa) < 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.

Korzyść z leczenia skojarzonego zawierającego aprepitant obserwowana w całej badanej populacji związana była przede wszystkim z wynikami obserwowanymi u pacjentów ze słabą kontrolą objawów podczas standardowego schematu leczenia, na przykład u kobiet, pomimo, że liczbowo wyniki te były lepsze niezależnie od wieku, rodzaju nowotworu czy płci pacjenta. Pełną odpowiedź na leczenie zawierające 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 badaniu klinicznym z randomizacją, podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie z udziałem 302 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 6 miesięcy do 17 lat) otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym lub wysokim ryzyku wymiotów, schemat leczenia aprepitantem porównywano do grupy kontrolnej w zapobieganiu CINV. Skuteczność aprepitantu oceniano w pojedynczym cyklu (Cykl 1.). Pacjenci mieli możliwość otrzymywania aprepitantu w kolejnych niezaślepienych cyklach (opcjonalne cykle 2-6); jednakże w tych dodatkowych cyklach nie oceniano skuteczności. Schemat leczenia aprepitantem u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (n=47) zawierał kapsułki aprepitantu 125 mg doustnie w 1. dniu oraz 80 mg na dobę w 2. i 3. dniu, w skojarzeniu z ondansetronem w 1. dniu. Schemat leczenia aprepitantem u dzieci w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat (n=105) zawierał aprepitant w postaci 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 2. i 3. dniu, 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) zawierał placebo zamiast aprepitantu w 1., 2. i 3. dniu, w skojarzeniu z ondansetronem w 1. dniu. Odpowiednio aprepitant lub placebo i ondansetron były podawane na 1 godzinę i 30 minut przed rozpoczęciem chemioterapii.

Dożylne podanie deksametazonu było dozwolone jako część leczenia przeciwwymiotnego u dzieci i młodzieży w obu grupach wiekowych, w zależności od decyzji lekarza. Zmniejszenie dawki (50%) deksametazonu było wymagane u dzieci i młodzieży przyjmujących aprepitant. Zmniejszenie dawki nie było wymagane u dzieci i młodzieży w grupie kontrolnej. Wśród dzieci i młodzieży, 29% pacjentów leczonych aprepitantem oraz 28% pacjentów w grupie kontrolnej podawano deksametazon jako część schematu leczenia w Cyklu 1.

Działanie przeciwwymiotne produktu leczniczego aprepitant oceniano w okresie 5 dni (120 godzin) po rozpoczęciu chemioterapii w 1. dniu. Pierwszorzędowym punktem końcowym była całkowita odpowiedź w fazie opóźnionej (25 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii) w Cyklu 1.

Tabela 4 przedstawia podsumowanie głównych wyników badania.

Tabela 4

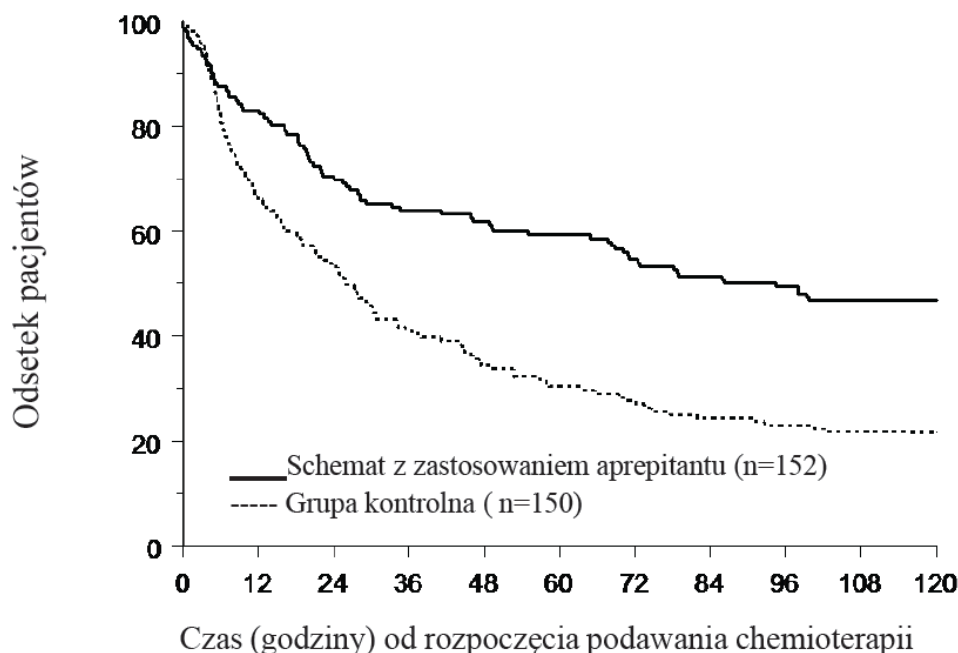
Liczba (%) pacjentów z grupy dzieci i młodzieży z całkowitą odpowiedzią i brakiem wymiotów z podziałem na grupy leczenia i fazy – Cykl 1. (Grupa zakwalifikowana do badania)

	Schemat z aprepitantem n/m (%)	Grupa kontrolna n/m (%)
PIERWSZORZĘDOWY PUNKT KOŃCOWY		
Całkowita odpowiedź* –Faza opóźniona	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
INNE OKREŚLONE WCZEŚNIEJ 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 albo nudności i niestosowanie leków „w razie potrzeby”. [†]p < 0,01 w porównaniu z grupą kontrolną [‡]p < 0,05 w porównaniu z grupą kontrolną §Brak wymiotów = brak wymiotów lub odruchów wymiotnych albo nudności n/m = liczba pacjentów z pożądaną odpowiedzią/liczba pacjentów uwzględnionych w danym przedziale czasowym. Faza ostra: 0 do 24 godzin po rozpoczęciu chemioterapii. Faza opóźniona: 25 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii. Faza całkowita: 0 do 120 godzin po rozpoczęciu chemioterapii.		

Przypuszczalny czas do wystąpienia pierwszych wymiotów od rozpoczęcia chemioterapii był dłuższy w przypadku schematu z aprepitantem (przypuszczalny średni czas do wystąpienia pierwszych wymiotów wynosił 94,5 godziny) w porównaniu z grupą kontrolną (przypuszczalny średni czas do wystąpienia pierwszych wymiotów wynosił 26,0 godzin) co zostało przedstawione w postaci krzywej Kaplana-Meiera na Rycinie 2.

Rycina 2

Czas do wystąpienia pierwszych wymiotów od rozpoczęcia podawania chemioterapii - u dzieci i młodzieży w całkowitej fazie Cyklu 1. (Grupa zakwalifikowana do badania)



Analiza skuteczności w podgrupach w Cyklu 1. wykazała, że niezależnie od kategorii wiekowej, płci, stosowania deksametazonu w celu zapobiegania wymiotom oraz ryzyka działania wymiotnego chemioterapii, stosowanie schematu z aprepitantem pozwoliło na lepszą kontrolę w porównaniu z grupą kontrolną w odniesieniu do punktów końcowych całkowitej odpowiedzi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aprepitant charakteryzuje się farmakokinetyką nieliniową. Zarówno klirens, jak i bezwzględna dostępność biologiczna zmniejszają się wraz ze zwiększeniem dawki.

Wchłanianie

Średnia bezwzględna biodostępność aprepitantu po podaniu doustnym wynosi 67% dla kapsułek 80 mg oraz 59% dla kapsułek 125 mg. Średnie stężenie maksymalne aprepitantu w osoczu (C_{max}) występowało po około 4 godzinach (t_{max}). Po podaniu kapsułki doustnie ze standardowym śniadaniem o wartości energetycznej około 800 kcal stwierdzono zwiększenie AUC aprepitantu o maksymalnie 40%. To zwiększenie AUC nie jest uznawane jako klinicznie istotne.

Farmakokinetyka aprepitantu jest nieliniowa w całym zakresie dawek stosowanych klinicznie. U młodych zdrowych osób dorosłych wzrost $AUC_{0-\infty}$ był o 26% większy niż proporcjonalny do dawki, w zakresie dawek pojedynczych od 80 mg do 125 mg przyjmowanych po jedzeniu.

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Aprepitant jest w znacznym stopniu metabolizowany. U zdrowych młodych osób aprepitant stanowi około 19% aktywności promieniotwórczej w osoczu w okresie 72 godzin po wstrzyknięciu pojedynczej dawki 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu, proleku aprepitantu, co oznacza, że w osoczu występuje dużo metabolitów. W osoczu krwi ludzkiej zidentyfikowano dwanaście metabolitów aprepitantu. Metabolizm aprepitantu w znacznym stopniu następuje poprzez utlenianie pierścienia morfolinowego i jego łańcuchów bocznych, a metabolity, które powstają, mają słabe działanie farmakologiczne. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej stwierdzono, że aprepitant jest metabolizowany głównie z udziałem CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP1A2 oraz CYP2C19.

Eliminacja

Aprepitant nie jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej. Metabolity są wydalone w moczu oraz poprzez wydzielanie z żółcią, do stolca. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu, prekursora leku aprepitantu osobom zdrowym, 57% aktywności promieniotwórczej stwierdzano w moczu, a 45% w stolcu.

Klirens osoczowy aprepitantu zależy od dawki; przy zwiększeniu dawki zmniejsza się i w zakresie dawek terapeutycznych wynosi od 60 do 72 ml/minutę. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi od 9 do 13 godzin.

Farmakokinetyka w różnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Po podaniu doustnym dawki pojedynczej 125 mg aprepitantu w 1. dniu oraz 80 mg raz na dobę w dniach od 2. do 5., $\text{AUC}_{0-24\text{godz.}}$ było o 21% większe w 1. dniu oraz o 36% większe w 5. dniu u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w porównaniu z młodszymi dorosłymi. C_{max} było o 10% większe w 1. dniu oraz o 24% większe w 5. dniu u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi dorosłymi. Uznano, że różnice te nie są znamienne klinicznie. Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego aprepitantu u pacjentów w podeszłym wieku.

Płeć: Po podaniu doustnym aprepitantu w dawce pojedynczej 125 mg, C_{max} jest o 16% większe u kobiet niż u mężczyzn. Okres półtrwania aprepitantu u kobiet jest o 25% mniejszy w porównaniu z mężczyznami, a t_{max} jest zbliżony u kobiet i u mężczyzn. Uznano, że różnice te nie są znamienne klinicznie. Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego aprepitantu w zależności od płci pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby: Łagodne zaburzenie czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh) nie wpływa na parametry farmakokinetyczne aprepitantu w stopniu istotnym klinicznie. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie dostępnych danych nie można wyciągać wniosków na temat wpływu umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) na parametry farmakokinetyczne aprepitantu. Brak danych klinicznych lub dotyczących farmakokinetyki aprepitantu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

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

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, $\text{AUC}_{0-\infty}$ całkowitej puli aprepitantu (w formie niezwiązanej oraz związanej z białkami) zmniejszyło się o 21%, a C_{max} zmniejszyło się o 32%, w porównaniu z osobami zdrowymi. U poddawanych hemodializie pacjentów z ESRD, $\text{AUC}_{0-\infty}$ całej puli aprepitantu było zmniejszone o 42%, a C_{max} było zmniejszone o 32%. Ze względu na umiarkowane zmniejszenie stopnia wiązania się aprepitantu z białkami u pacjentów z chorobami nerek, AUC aprepitantu niezwiązanego, czynnego farmakodynamicznie nie było statystycznie różne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami zdrowymi. Hemodializa przeprowadzona po 4 lub 48 godzinach po przyjęciu dawki leku nie miała statystycznie wpływu na parametry farmakokinetyczne aprepitantu. W dializacie stwierdzano poniżej 0,2% dawki leku.

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego aprepitant u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie.

Dzieci i młodzież: W czasie 3-dniowego schematu podawania aprepitantu w postaci kapsułek (125/80/80 mg) młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) wartość $AUC_{0-24\text{godz.}}$ wynosiła powyżej $17 \mu\text{g}\cdot\text{godz.}/\text{ml}$ w 1. dniu ze stężeniem ($C_{\min}$) pod koniec 2. i 3. dnia powyżej $0,4 \mu\text{g}/\text{ml}$ u większości pacjentów. Średnie stężenie maksymalne w osoczu ($C_{\max}$) wynosiło około $1,3 \mu\text{g}/\text{ml}$ w 1. dniu i występowało po około 4 godzinach. W czasie 3-dniowego schematu podawania aprepitantu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej (3/2/2 mg/kg mc.) u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat wartość $AUC_{0-24\text{godz.}}$ wynosiła powyżej $17 \mu\text{g}\cdot\text{godz.}/\text{ml}$ w 1. dniu ze stężeniem ($C_{\min}$) pod koniec 2. i 3. dnia powyżej $0,1 \mu\text{g}/\text{ml}$ u większości pacjentów. Średnie stężenie maksymalne w osoczu ($C_{\max}$) wynosiło około $1,2 \mu\text{g}/\text{ml}$ w 1. dniu i występowało po 5 do 7 godzinach.

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.

Związek pomiędzy stężeniem leku a jego działaniem

Przeprowadzono badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. *positron emission tomography*) z zastosowaniem znacznika swoiście wiążącego się z receptorem NK_1 . W badaniach tych uczestniczyli młodzi zdrowi mężczyźni. Wykazano, że aprepitant przenika do mózgu i łączy się z receptorami NK_1 w sposób zależny od dawki oraz od stężenia w osoczu. Stwierdzono, że stężenia aprepitantu w osoczu, które występują po 3 dniach stosowania aprepitantu u osób dorosłych według obowiązującego schematu, powodują, że ponad 95% receptorów NK_1 w mózgu jest zajętych.

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. Niemniej jednak należy zauważyć, że ekspozycja układowa u gryzoni była podobna, a nawet mniejsza niż ekspozycja u pacjentów stosujących produkt leczniczy w dawkach terapeutycznych 125 mg/80 mg. W szczególności, chociaż przy ekspozycji, jaka występuje u ludzi, nie stwierdzono niekorzystnego wpływu produktu leczniczego w badaniach nad reprodukcją, jednak na podstawie obserwacji zwierząt z taką ekspozycją na produkt leczniczy nie można właściwie określić ryzyka stosowania produktu leczniczego u ludzi.

W badaniu toksyczności u młodych, prowadzonym na szczurach od 10. do 63. dnia po urodzeniu, aprepitant w dawce od 250 mg/kg mc. dwa razy na dobę u samic powodował przedwczesne otwarcie pochwy, oraz w dawce od 10 mg/kg mc. dwa razy na dobę u samców opóźnienie w separacji napletka. Nie stwierdzono granic narażenia o znaczeniu klinicznym. Nie stwierdzono zależnego od leczenia wpływu na krycie, płodność, przeżywalność zarodków/płodów ani zmian patologicznych w narządach rozrodczych. W badaniu toksyczności u młodych, prowadzonym na psach od 14. do 42. dnia po urodzeniu, obserwowano zmniejszenie masy jąder oraz wielkości komórek Leydiga u samców po podawaniu 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 o znaczeniu klinicznym dla aprepitantu. W leczeniu krótkotrwałym zgodnym z zalecanym schematem dawkowania jest mało prawdopodobne, aby dane te miały znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Hydroksypropyloceluloza

Sodu laurylosiarczan
Sacharoza
Celuloza mikrokrystaliczna

Oślonka kapsułki wieczko (125 mg)

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

Oślonka kapsułki korpus (125 mg)

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Oślonka kapsułki korpus i wieczko (80 mg)

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz do nadruku

Szelak
Amonowy wodorotlenek stężony
Glikol propylenowy
Potasu wodorotlenek
Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

48 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium, perforowany, podzielny na dawki pojedyncze zawierający 1x1 kapsułkę (125 mg) i 2x1 (80 mg) kapsułki, w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
DUBLIN
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24420

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 listopada 2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**