

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EMEND 125 mg kapsułki twarde

EMEND 80 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka 125 mg zawiera 125 mg aprepitantu. Każda kapsułka 80 mg zawiera 80 mg aprepitantu.

Substancja pomocnicza: sacharoza 125 mg (w kapsułce 125 mg).

Substancja pomocnicza: sacharoza 80 mg (w kapsułce 80 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Kapsułka 125 mg jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z bieżącymi od środka czarnymi nadrukami „462” i „125 mg” oraz z różowego wieczka. Kapsułka 80 mg jest nieprzezroczysta, składa się z białej części dolnej z bieżącymi od środka czarnymi nadrukami „461” i „80 mg” oraz z białego wieczka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie wczesnym i opóźnionym nudnościom i wymiotom, związanym z przeciwnowotworową chemioterapią u osób dorosłych, z zastosowaniem cisplatyny, leku o wysokim ryzyku wymiotów.

Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z przeciwnowotworową chemioterapią o umiarkowanym ryzyku wymiotów u osób dorosłych.

EMEND 125 mg/80 mg stosuje się w leczeniu skojarzonym (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

o

Schemat leczenia w chemioterapii przeciwnowotworowej o wysokim ryzyku wymiotów

	Doba 1.	Doba 2.	Doba 3.	Doba 4.
EMEND	125 mg PO	80 mg PO	80 mg PO	brak
Deksametazon	12 mg PO	8 mg PO	8 mg PO	8 mg PO
Ondansetron	32 mg dożylnie	brak	brak	brak

EMEND podawano doustnie na 1 godzinę przed chemioterapią w 1. dobie oraz rano w 2. i 3. dobie.

Deksametazon podawano 30 minut przed chemioterapią w 1. dobie oraz rano od 2. do 4. doby. Dawkę deksametazonu wybrano z uwzględnieniem interakcji pomiędzy substancjami czynnymi.

Ondansetron podawano dożylnie na 30 minut przed chemioterapią w 1. dobie.

Schemat leczenia w chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym ryzyku wymiotów

	Doba 1.	Doba 2.	Doba 3.
EMEND	125 mg PO	80 mg PO	80 mg PO
Deksametazon	12 mg PO	brak	brak
Ondansetron	2 x 8 mg PO	brak	brak

EMEND podawano doustnie na 1 godzinę przed chemioterapią w 1. dobie oraz rano w 2. i 3. dobie. Deksametazon podawano 30 minut przed chemioterapią w 1. dobie. Dawkę deksametazonu wybrano z uwzględnieniem interakcji pomiędzy substancjami czynnymi. Jedną kapsułkę 8 mg ondansetronu podawano 30 do 60 minut przed chemioterapią, a jedną kapsułkę 8 mg podawano po 8 godzinach od podania pierwszej dawki w 1. dobie.

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności produktu EMEND 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 Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych jednocześnie leków przeciwwymiotnych.

Osoby w wieku podeszłym (≥ 65 lat)

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

Płeć

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowywanie 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 (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

EMEND nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Sposób podawania

Kapsułkę twardą należy połykać w całości.

EMEND można przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 EMEND u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

EMEND należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie doustne substancje czynne metabolizowane głównie przez CYP3A4 oraz substancje czynne o wąskim zakresie terapeutycznym, takie jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil oraz chinidyna (patrz punkt 4.5). Ponadto należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu EMEND w skojarzeniu z irynotekaniem, ponieważ skojarzenie może prowadzić do nasilenia działania toksycznego.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu EMEND i pochodnych alkaloidów sporyszu, które są substratami CYP3A4, może wystąpić zwiększenie stężenia tych substancji czynnych w osoczu. Należy więc zachować ostrożność ze względu na ryzyko działania toksycznego pochodnych alkaloidów sporyszu.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu EMEND i warfaryny obserwuje się skrócenie czasu protrombinowego, wyrażonego wartością znormalizowanego współczynnika protrombinowego (INR - International Normalised Ratio). U pacjentów przyjmujących długotrwale warfarynę należy ściśle monitorować INR w okresie leczenia produktem EMEND i przez 2 tygodnie po zakończeniu 3-dniowej terapii produktem EMEND podczas chemioterapii wywołującej nudności i wymioty (patrz punkt 4.5).

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

Należy unikać jednoczesnego przyjmowania produktu EMEND z substancjami czynnymi, które silnie indukują CYP3A4 (np. ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital), ponieważ jednoczesne stosowanie powoduje zmniejszenie stężenia aprepitantu w osoczu (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu EMEND z produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu produktu EMEND z substancjami czynnymi, które hamują aktywność CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol, pozakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon oraz inhibitory proteazy), ponieważ oczekuje się, że jednoczesne stosowanie spowoduje zwiększenie stężenia aprepitantu w osoczu (patrz punkt 4.5).

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Aprepitant (125 mg/80 mg) jest substratem, umiarkowanym inhibitorem oraz induktorem CYP3A4. Aprepitant jest także induktorem CYP2C9. Podczas leczenia produktem EMEND następuje zahamowanie aktywności CYP3A4. Po zakończeniu leczenia EMEND powoduje przemijające, łagodne pobudzenie aktywności CYP2C9, CYP3A4 oraz glukuronidację. 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 doustnie substancji czynnych metabolizowanych przez CYP3A4. Całkowite stężenie doustnie podawanych substratów CYP3A4 może zwiększyć się nawet około 3-krotnie podczas 3-dniowego leczenia produktem EMEND; spodziewany jest mniejszy wpływ aprepitantu na stężenia podawanych dożylnie substratów CYP3A4. Produktu leczniczego EMEND 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 EMEND i doustnych substancji czynnych metabolizowanych głównie przez CYP3A4 oraz substancji czynnych o wąskim zakresie terapeutycznym, takich jak cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus, alfantanyl, diergotamina, ergotamina, fentanyl oraz chinidyna (patrz punkt 4.4).

Kortykosteroidy:

Deksametazon: Podczas jednoczesnego stosowania produktu EMEND 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). EMEND podawany zgodnie ze schematem w dawce 125 mg w skojarzeniu z 20 mg deksametazonu doustnie w 1. dobie oraz podawany w dawce 80 mg, w skojarzeniu z 8 mg deksametazonu doustnie w dobach od 2. do 5., zwiększał AUC deksametazonu, który jest substratem CYP3A4, 2,2-krotnie w 1. i 5. dobie.

Metyloprednizolon: Podczas jednoczesnego stosowania produktu EMEND 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%. EMEND podawany zgodnie ze schematem w dawce 125 mg, w skojarzeniu ze 125 mg metyloprednizolonu dożylnie w 1. dobie oraz podawany w dawce 80 mg, w skojarzeniu z 40 mg metyloprednizolonu doustnie w dobach 2. i 3., zwiększał AUC metyloprednizolonu, który jest substratem CYP3A4, 1,3-krotnie w 1. dobie i 2,5-krotnie w 3. dobie.

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

Chemioterapeutyki:

W badaniach farmakokinetycznych EMEND podawany w schemacie, w 1. dniu w dawce 125 mg, a w 2. i 3. dniu w dawce 80 mg/dobę, nie wpływał na farmakokinetykę docetakselu podawanego dożylnie w 1. dniu lub winorelbiny podawanej dożylnie w 1. lub 8. dniu. Ponieważ wpływ produktu EMEND na farmakokinetykę substratów CYP3A4 podawanych doustnie jest większy niż wpływ produktu EMEND 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 takie leki doustnie (patrz punkt 4.4).

Immunosupresanty:

Podczas leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (ang. CINV) w schemacie 3-dniowym może dojść do przejściowego umiarkowanego zwiększenia, po którym następuje łagodny spadek ekspozycji na immunosupresanty 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 immunosupresantów podczas 3 dni ich jednoczesnego stosowania z preparatem EMEND.

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

EMEND zwiększał AUC midazolamu, wrażliwego substratu CYP3A, 2-3-krotnie w 1. dobie oraz 3,3-krotnie w 5. dobie po dodatkowym podaniu pojedynczej dawki doustnej 2 mg midazolamu w dobach 1. i 5. leczenia produktem EMEND w dawce 125 mg w 1. dobie oraz 80 mg w dobach od 2. do 5.

W innym badaniu, w którym midazolam podawano dożylnie, EMEND stosowano w dawce 125 mg w 1. dobie oraz 80 mg/dobę w 2. i 3. dobie. Midazolam podawano dożylnie w dawce 2 mg, przed rozpoczęciem 3-dniowego schematu leczenia perparatem EMEND oraz w dobach 4., 8. i 15. EMEND zwiększył AUC midazolamu o 25% w 4. dobie oraz zmniejszył AUC midazolamu o 19% w 8. dobie oraz o 4% w 15. dobie. Tych efektów nie uznano za klinicznie ważne.

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

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

Pobudzenie aktywności

Jako łagodny induktor CYP2C9, CYP3A4 i procesu glukuronidacji, aprepitant może zmniejszać stężenia substratów usuwanych tymi drogami. Działanie to może się uwidoczniać dopiero po zakończeniu przyjmowania produktu leczniczego EMEND. Dla substratów CYP2C9 i CYP3A4 pobudzenie aktywności jest przemijające a maksymalny efekt osiągany jest w 3-5 dni po zakończeniu 3-dniowego leczenia produktem leczniczym EMEND. Efekt ten utrzymuje się przez kilka dni, następnie powoli zmniejsza się, a przed upływem dwóch tygodni od zakończenia leczenia produktem leczniczym EMEND 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 produktem EMEND i przez 2 tygodnie po każdej 3-dniowej kuracji produktem EMEND podczas chemioterapii wywołującej nudności i wymioty (patrz punkt 4.4). Po podaniu produktu EMEND w dawce 125 mg w dobie 1. oraz w dawce 80 mg w dobie 2. i 3. zdrowym ochotnikom, przyjmującym długotrwale warfarynę, nie stwierdzono wpływu produktu EMEND na AUC R(+) lub S(-) warfaryny w osoczu w 3. dobie; niemniej jednak, stwierdzono zmniejszenie stężenia minimalnego S(-) warfaryny (substratu CYP2C9) o 34%, czemu towarzyszyło zmniejszenie INR o 14% po 5 dniach od zakończenia przyjmowania produktu EMEND.

Tolbutamid: EMEND podawany w dawce 125 mg w 1. dobie oraz w dawce 80 mg w 2. i 3. dobie, zmniejszał AUC tolbutamidu (substrat CYP2C9) o 23% w 4. dobie, o 28% w 8. dobie oraz o 15% w 15. dobie, gdy tolbutamid podano doustnie w pojedynczej dawce 500 mg przed zastosowaniem 3-dniowego schematu podawania produktu EMEND oraz w dobie 4., 8. i 15.

Hormonalne środki antykoncepcyjne:

Podczas stosowania i w ciągu 28. dni po podaniu produktu EMEND może dojść do zmniejszenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W okresie stosowania produktu EMEND oraz przez 2. miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu EMEND należy stosować alternatywne lub dodatkowe metody antykoncepcji.

W badaniu klinicznym, pojedyncza dawka doustnego środka antykoncepcyjnego zawierającego etynyloestradiol i noretynodron podawana była w okresie od 1. do 21. dnia jednocześnie z produktem EMEND, przyjmowanym w dniu 8. w dawce 125 mg/dobę, a w dniu 9. i 10. w dawce 80 mg/dobę, z ondansetronem podawanym dożylnie w dniu 8. w dawce 32 mg i deksametazonem podawanym doustnie w dniu 8. w dawce 12 mg oraz w dniu 9., 10., 11. w dawce 8 mg/dobę. W badaniach tych AUC etynyloestradiolu zmniejszyło się o 19% w dniu 10., aż do najniższego 64% spadku

etynyloestradiolu w okresie od 9. do 21. dnia. O ile w dniu 10. nie było wpływu produktu EMEND na AUC noretyndronu, to najniższy 60% spadek stężenia noretyndronu wystąpił w okresie od 9. do 21. dnia.

Antagoniści 5-HT₃: W badaniach interakcji klinicznych aprepitant nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ondansetronu, granisetronu lub hydrodolasetronu (czynnego metabolitu dolasetronu).

Wpływ innych leków na parametry farmakokinetyczne aprepitantu

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

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

Ketokonazol: Po podaniu aprepitantu w pojedynczej dawce 125 mg w 5. dobie 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. dobie 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%.

4.6 Ciąża i laktacja

Możliwy toksyczny wpływ na rozrodczość nie został w pełni określony, ponieważ w badaniach na zwierzętach nie uzyskano 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. Produktu EMEND nie należy stosować w ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu EMEND na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednakże podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy wziąć pod uwagę, że zgłaszano występowanie zawrotów głowy i zmęczenia po przyjęciu produktu EMEND (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Rodzaje i częstość występowania działań niepożądanych aprepitantu określono u około 5 300 pacjentów.

Działania niepożądane, określone przez badacza jako związane z lekiem, występowały u około 17 % pacjentów leczonych wg obowiązującego schematu aprepitantem w porównaniu z około 13 % pacjentów otrzymujących standardowe leczenie poddanych chemioterapii o wysokim ryzyku wymiotów (ang. HEC). W grupie pacjentów przyjmujących aprepitant 0,6 % pacjentów przerwało leczenie aprepitantem z powodu działań niepożądanych, w porównaniu z 0,4 % pacjentów w grupie otrzymującej leczenie standardowe. W połączonej analizie z 2 badań klinicznych u pacjentów otrzymujących chemioterapię o umiarkowanym ryzyku wymiotów (ang. MEC), kliniczne działania niepożądane występowały u około 14 % pacjentów leczonych wg obowiązującego schematu aprepitantem, w porównaniu z około 15% pacjentów otrzymujących leczenie standardowe. Ze względu na działania niepożądane, leczenie aprepitantem przerwano u 0,7 % pacjentów leczonych wg obowiązującego schematu aprepitantem, w porównaniu z 0,2 % pacjentów leczonych terapią standardową.

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, obserwowanych z większą częstością w grupie pacjentów leczonych aprepitantem w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących leczenie standardowe u pacjentów otrzymujących chemioterapię o wysokim ryzyku wymiotów należały: czkawka (4,6 % w porównaniu z 2,9 %), osłabienie lub zmęczenie (2,9 % w porównaniu z 1,6 %), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (2,8 % w porównaniu z 1,5 %), zaparcie (2,2 % w porównaniu z 2,0 %), ból głowy (2,2 % w porównaniu z 1,8 %) i jadłowstręt (2,0 % w porównaniu z 0,5 %). Najczęstszym działaniem niepożądanym występującym z większą częstością u pacjentów leczonych wg schematu aprepitantem niż u pacjentów otrzymujących leczenie standardowe chemioterapią o umiarkowanym ryzyku wymiotów było zmęczenie (1,4 % w porównaniu z 0,9 %).

Poniżej wymienione działania niepożądane obserwowano w badaniach z zastosowaniem albo HEC, albo MEC, u pacjentów leczonych aprepitantem z większą częstością niż w grupie pacjentów otrzymujących leczenie standardowe:

Częstości określone są jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Badania diagnostyczne	zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT	często
	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, hiperglikemia, mikrohematuria, hiponatremia, spadek masy ciała, zmniejszenie liczby neutrofili	niezbyt często
Zaburzenia serca	bradykardia, kołatanie serca, zaburzenia sercowo-naczyniowe	niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	neutropenia gorączkowa, niedokrwistość	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, zawroty głowy	często
	koszmary senne, zaburzenia funkcji poznawczych, letarg, senność	niezbyt często
Zaburzenia oka	zapalenie spojówek	niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	szum w uszach	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	czkawka	często
	zapalenie gardła, kichanie, kaszel, wydzielina z nosa, podrażnienie gardła	niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcie, biegunka, niestrawność, odbicia perforujący wrzód dwunastnicy, nudności*, wymioty*, kwaśne odbijanie, zaburzenia smaku, dyskomfort w nadbrzuszu, zaparcie, refluks żołądkowo-przełykowy, ból brzucha, suchość jamy ustnej, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, wzdęcie, zapalenie jamy ustnej, wzdęcie brzucha, twarde stolce, zapalenie okrężnicy w przebiegu neutropenii	często niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	wielomocz, trudności w oddawaniu moczu, częstomocz	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, trądzik, nadwrażliwość na światło, nadmierna potliwość, przetłuszczona skóra, świąd, zmiany skórne, swędząca wysypka	niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	kurcz mięśni, ból mięśni, słabość mięśni	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt zwiększenie masy ciała, nadmierne pragnienie	często niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie drożdżakowe, infekcje gronkowcowe	niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	zaczerwienienie twarzy lub uderzenia gorąca	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie lub uczucie zmęczenia obrzęk, dyskomfort w klatce piersiowej, złe samopoczucie, pragnienie, dreszcze, zaburzenia chodu	często niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	dezorientacja, euforia, lęk	niezbyt często

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

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

U pacjentów leczonych aprepitantem (40 mg) podczas nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych obserwowano dodatkowe działania niepożądane występujące z większą częstością niż w przypadku ondansetronu: ból w nadbrzuszu, nieprawidłowe dźwięki w jelitach, upośledzenie wymowy, duszność, niedoczulica, bezsenność, zwężenie źrenicy, nudności, zaburzenia zmysłów, dyskomfort w żołądku, zmniejszenie ostrości widzenia, świszczący oddech.

Ponadto, w badaniach klinicznych dotyczących nudności i wymiotów po zabiegach chirurgicznych (PONV), u pacjentów przyjmujących większą dawkę aprepitantu zaobserwowano dwa ciężkie działania niepożądane: jeden przypadek zaparcia oraz jeden przypadek podniedrożności jelit.

Zgłoszono jeden przypadek wystąpienia zespołu Stevensa i Johnsona jako ciężkiego działania niepożądanego u pacjenta przyjmującego aprepitant w skojarzeniu z chemioterapią.

Zgłoszono jeden przypadek obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki jako ciężkiego działania niepożądanego u pacjenta przyjmującego aprepitant w trakcie badań „nieCINV/niePONV”.

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane (częstość nie znana):

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka, pokrzywka

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne

4.9 Przedawkowanie

Nie są dostępne dane dotyczące leczenia w przypadku przedawkowania produktu EMEND.

Zgłoszono wystąpienie senności i bólu głowy u jednego pacjenta, który zażył 1440 mg aprepitantu.

W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu EMEND i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz obserwację. Z uwagi na przeciwwymiotne działanie aprepitantu, wywoływanie wymiotów poprzez podanie leków 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: A04A D 12

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

W dwóch badaniach z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą, obejmujących ogółem 1094 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. dobie plus deksametazon 20 mg doustnie w 1. dobie i 8 mg doustnie, dwa razy na dobę, w 2. i w 4. dobie).

Skuteczność leczenia określono na podstawie złożonego parametru - odpowiedź całkowita (brak nudności 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 pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie, z podziałem na grupy leczenia i fazy – cykl 1

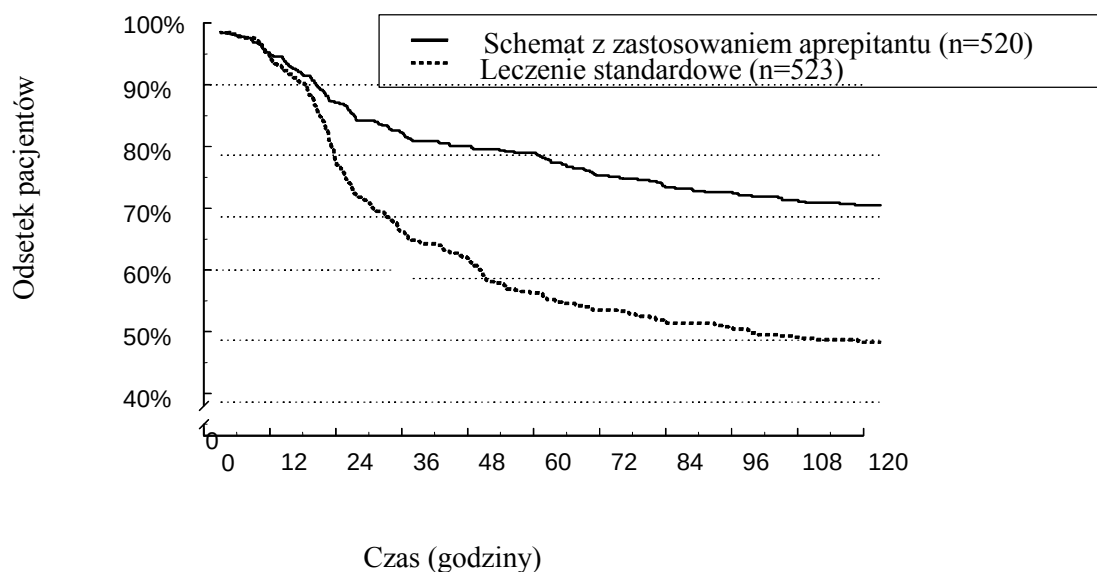
WSKAŹNIKI ZBIORCZE	Schemat z aprepitantem (n= 521) †	Standardowe leczenie (n= 524)	Różnice*	
	%	%	%	(95% CI)
Całkowita odpowiedź (brak wymiotów i niestosowanie leków „w razie potrzeby”)				
Ogółem (0-120 godzin)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 godziny	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 godzin	71,5	51,2	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 nasilonych nudności w skali VAS 0-100 mm (maksymalna wartość < 25 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 Kaplana i Meiera.

Rycina 1
Odsetek pacjentów, u których nie występowały wymioty w zależności od czasu – cykl pierwszy



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

W tych samych dwóch badaniach klinicznych 851 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 pacjentów (864 kobiety, 2 mężczyźni) przyjmujących chemioterapię zawierającą cyklofosfamid w dawce 750 – 1500 mg/m² p.c.; lub cyklofosfamid w dawce 500 – 1500 mg/m² p.c. i doksorubicin (≤ 60 mg/m²) lub epirubicin (≤ 100 mg/m²), 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. dobie i co 12 godzin w 2. i w 3. dobie) plus deksametazon 20 mg doustnie w 1. dobie).

Skuteczność leczenia określono na podstawie złożonego parametru - odpowiedź całkowita (brak nudności i niestosowanie leków „w razie potrzeby”) głównie w 1. cyklu leczenia.

Tabela 2 przedstawia podsumowanie głównych wyników badań.

Tabela 2				
Odsetek 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 leczenia „w razie potrzeby”				
Ogółem (0-120 godzin)	58.7	56.2	2.5	(-4.1, 9.1)
0-24 godzin	82.8	80.0	2.8	(-2.4, 8.0)
25-120 godzin	62.7	59.8	2.9	(-3.6, 9.4)

* 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 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 pacjentów (652 kobiet, 196 mężczyzn) poddanych chemioterapii w schemacie zawierającym jakąkolwiek dożylną dawkę jednego z następujących leków: oksaliplatyna, karboplatyna, epirubicyna, idarubicyna, ifosfamid, irynotekan, daunorubicyna, doksorubicyna;

cyklofosfamid podawany dożylnie ($<1500 \text{ mg/m}^2$); lub cytarabina podawana dożylnie ($>1 \text{ g/m}^2$). Aprepitant stosowano u pacjentów poddanych chemioterapii z powodu różnych typów nowotworów złośliwych, 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 z ondansetronem podawanym doustnie w dawce 8 mg (dwukrotnie w dniu 1, a następnie co 12 godzin w dniu 2 i 3) i deksametazonem podawanym doustnie w dawce 20 mg w dniu 1).

Do oceny skuteczności zastosowano następujące pierwszoplanowe i główne drugoplanowe 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 (ang. chemotherapy-induced nausea and vomiting – CINV) i całkowita odpowiedź (określona jako brak wymiotów i niestosowanie leczenia ratunkowego) 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.

W tabeli 3 przedstawiono podsumowanie głównych wyników badania.

Tabela 3

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

	Schemat z aprepitantem (N= 425) [†] %	Leczenie standardowe (N= 406) %	Różnice* % (95% CI)	
Całkowita odpowiedź (brak wymiotów i niestosowanie leczenia ratunkowego)				
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 leczenia ratunkowego)				
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 ze stosowania leczenia skojarzonego z zastosowaniem aprepitantu, obserwowana w pełnej populacji badania, związana była przede wszystkim z wynikami obserwowanymi u pacjentów ze słabą kontrolą objawów podczas stosowania standardowego schematu leczenia, na przykład u pacjentów płci żeńskiej, 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.

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% w odniesieniu do kapsulek 80 mg oraz 59% w odniesieniu do kapsulek 125 mg. Średnie szczytowe stężenie 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 znamienne.

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

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg produktu EMEND w dobie pierwszej oraz 80 mg raz na dobę w 2. i 3. dobie, $AUC_{0-24\text{godz.}}$ (średnia±odchylenie standardowe) wynosiło odpowiednio $19,6\pm 2,5$ mikrograma x godz./ml oraz $21,2\pm 6,3$ mikrograma x godz./ml w 1. i 3. dobie. $C_{\max}$ wynosiło odpowiednio $1,6\pm 0,36$ mikrograma /ml oraz $1,4\pm 0,22$ mikrograma /ml w dobach 1. i 3.

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, prekursora leku aprepitantu, co oznacza, że w osoczu występuje dużo metabolitów. W osoczu krwi ludzkiej zidentyfikowano dwanaście metabolitów aprepitantu. Metabolizm aprepitantu w znacznym stopniu następuje poprzez oksydację 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.

Wydalanie

Aprepitant nie jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej. Metabolity są wydalane w moczu oraz poprzez wydzielanie z żółcią, do stolca. Po podaniu w pojedynczej dawce 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/min. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi od 9 do 13 godzin.

Farmakokinetyka w różnych grupach pacjentów

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

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 nie są znamienne klinicznie. Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu EMEND 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/min.) oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD – end stage renal disease), wymagającym hemodializy, podawano aprepitant w dawce pojedynczej 240 mg.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 znamienne różnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami zdrowymi. Hemodializa przeprowadzona po 4 lub 48 godzinach po przyjęciu dawki leku nie miała znamienego wpływu na parametry farmakokinetyczne aprepitantu. W dializacie stwierdzano poniżej 0,2% dawki leku.

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

Związek pomiędzy stężeniem leku a jego działaniem

Przeprowadzono badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) 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 leku w osoczu. Stwierdzono, że stężenia aprepitantu w osoczu, które występują po 3 dniach stosowania produktu EMEND według obowiązującego schematu, powodują, że ponad 95% receptorów NK_1 w mózgu jest zajętych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Niemniej jednak należy zauważyć, że ekspozycja układowa u gryzoni była podobna, a nawet mniejsza niż ekspozycja u pacjentów stosujących lek w dawkach terapeutycznych 125 mg/80 mg. W szczególności, chociaż przy ekspozycji, jaka występuje u ludzi, nie stwierdzono niekorzystnego wpływu leku w badaniach nad reprodukcją, ale na podstawie obserwacji zwierząt z taką ekspozycją na lek nie można właściwie określić ryzyka stosowania leku u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Sacharoza
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Sodu laurylosiarczan

Kapsułka (125 mg)

Żelatyna

mogą być użyte: sodu laurylosiarczan i krzemionka koloidalna bezwodna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Kapsułka (80 mg)

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan i krzemionka koloidalna bezwodna mogą być użyte

Tytanu dwutlenek (E 171)

Tusz do nadruków

Szelak

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dostępne są różne wielkości opakowań zawierające różne dawki leku.

Blister z aluminium, zawierający jedną kapsułkę 125 mg i dwie kapsułki 80 mg.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Ltd.

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN 11 9BU

Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/262/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11 listopada 2003

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11 listopada 2008

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

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.