

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EMEND® 125 mg tvrdé tobolky

EMEND 80 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 125mg tobolka obsahuje aprepitantum 125 mg. Jedna 80mg tobolka obsahuje aprepitantum 80 mg.

Pomocná látka: 125 mg sacharosy (v 125 mg tvrdé tobolce).

Pomocná látka: 80 mg sacharosy (v 80 mg tvrdé tobolce).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

125mg tobolky jsou opakní s bílým tělem a růžovým víčkem; na těle je cirkulárně černým inkoustem vytištěno „462“ a „125 mg“. 80mg tobolky jsou opakní s bílým tělem a víčkem; na těle je cikulárně černým inkoustem vytištěno „461“ a „80 mg“

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence akutní a pozdní nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti s vysoce emetogenní protinádorovou chemoterapií založenou na bázi cisplatiny.

Prevence nevolnosti a zvracení u dospělých v souvislosti se středně emetogenní protinádorovou chemoterapií.

EMEND 125 mg/80 mg se podává jako součást kombinační terapie (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

EMEND se podává po dobu 3 dní jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT₃. Doporučená dávka přípravku EMEND je 125 mg perorálně (p.o.) jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg p.o. jednou denně 2. a 3. den. Přípravek EMEND (125 mg) může být nahrazen fosaprepitantem v dávce 115 mg, což je lyofilizované proléčivo aprepitantu, 30 minut před chemoterapií, pouze 1. den režimu k léčení chemoterapií navozené nauzey a zvracení (CINV) ve formě intravenózní infuze podané během 15 minut. Viz prosím souhrn údajů o přípravku pro fosaprepitant.

V klinických studiích s přípravkem EMEND byly k prevenci nevolnosti a zvracení v souvislosti s emetogenní protinádorovou chemoterapií použity následující režimy:

Vysoce emetogenní chemoterapeutický režim

	1. den	2. den	3. den	4. den
EMEND	125 mg p.o.	80 mg p.o.	80 mg p.o.	žádný
Dexamethason	12 mg p.o.	8 mg p.o.	8 mg p.o.	8 mg p.o.
Ondansetron	32 mg i.v.	žádný	žádný	žádný

EMEND byl podáván perorálně 1 hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a ráno 2. a 3. den.

Dexamethason se podával 30 minut před zahájením chemoterapie 1. den a ráno 2. až 4. den. Dávka dexamethasonu byla zvolena s ohledem na možné interakce léčivých látek.

Ondansetron byl aplikován intravenózně 30 minut před zahájením chemoterapie 1. den.

Středně emetogenní chemoterapeutický režim

	1. den	2. den	3. den
EMEND	125 mg p.o.	80 mg p.o.	80 mg p.o.
Dexamethason	12 mg p.o.	žádný	žádný
Ondansetron	2 x 8 mg .o.	žádný	žádný

EMEND byl podáván perorálně 1 hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a ráno 2. a 3. den. Dexamethason byl podáván 30 minut před zahájením chemoterapie 1. den. Dávka dexamethasonu byla zvolena s ohledem na interakce léčivých látek.

Jedna 8mg tobolka ondansetronu byla podána 30 až 60 minut před zahájením chemoterapie a jedna 8mg tobolka byla podána 8 hodin po první dávce 1. den.

Množství údajů o účinnosti při kombinaci s jinými kortikosteroidy a antagonisty 5-HT₃ je omezeno. Další informace o podávání přípravku EMEND s kortikosteroidy jsou uvedeny v bodu 4.5. Viz prosím souhrn údajů o přípravku pro současně podávaná antiemetika.

Starší pacienti (≥ 65 let)

U starších osob není nutno dávku nijak upravovat (viz bod 5.2).

Pohlaví

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutno dávku nijak upravovat. Pokud se týče pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, je k dispozici pouze omezené množství dat a nejsou dostupné žádné údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Děti a dospívající

Podávání přípravku EMEND dětem do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Způsob podání

Tvrdou tobolku je nutno polknout vcelku.

Přípravek EMEND lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

Současné podávání s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce jater existuje pouze omezené množství dat a žádné údaje nejsou k dispozici pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater. U těchto nemocných je nutno přípravek EMEND používat s opatrností (viz bod 5.2).

EMEND je nutno podávat s opatrností pacientům současně užívajícím perorálně podávané léčivé látky, které se primárně metabolizují cestou CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin (viz bod 4.5). Navíc je nutno k podávání současně s irinotekanem přistupovat s obzvláštní opatrností, protože uvedená kombinace by mohla mít za následek zvýšenou toxicitu.

Současné podávání přípravku EMEND s deriváty námelových alkaloidů, které jsou substráty CYP3A4, může vést ke zvýšeným koncentracím těchto léčivých látek. Proto se vzhledem k možnému riziku toxicity v souvislosti s podáváním ergotaminů doporučuje opatrnost.

Současné podávání přípravku EMEND s warfarinem vede ke zkrácení protrombinového času, uváděného jako mezinárodní normalizovaný poměr (INR). U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno hodnotu INR pozorně sledovat během léčby přípravkem EMEND a po dobu 2 týdnů po každé 3-denní léčbě chemoterapií vyvolané nevolnosti a zvracení přípravkem EMEND (viz bod 4.5).

Účinnost hormonálních kontraceptiv se může během podávání přípravku EMEND a po dobu 28 dní po ukončení jeho podávání snížit. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po ukončení terapie přípravkem EMEND je třeba používat alternativních nebo pomocných metod antikoncepce (viz bod 4.5).

Je nutno vyvarovat se současného podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které silně indukují aktivitu CYP3A4 (např. rifampicinem, fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem), protože tato kombinace vede k snížení plazmatických koncentrací aprepitantu (viz bod 4.5). Současné podávání přípravku EMEND s bylinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nedoporučuje.

K současnému podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které inhibují aktivitu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon a inhibitory proteázy), je třeba přistupovat opatrně, protože se předpokládá, že uvedené kombinace povedou ke zvýšeným plazmatickým koncentracím aprepitantu (viz bod 4.5).

Přípravek EMEND obsahuje sacharózu. Pacientům se vzácnými dědičnými poruchami fruktózovou intolerancí, malabsorpcí glukózy-galaktózy nebo insuficiencí sacharázy-izomaltázy by neměl být tento lék podáván.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aprepitant (125 mg/80 mg) je substrát, středně silný inhibitor a induktor CYP3A4. Aprepitant je také induktorem CYP2C9. Během léčby přípravkem EMEND je inhibován CYP3A4. Po ukončení léčby přípravkem EMEND dochází k přechodné mírné indukci CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidace. Nezdá se, že by aprepitant interagoval s P-glykoproteinovým transportérem, jak naznačuje nepřítomnost interakce aprepitantu s digoxinem.

Účinek aprepitantu na farmakokinetiku dalších léčivých látek

Inhibice CYP3A4

Jako středně silný inhibitor CYP3A4 může aprepitant (125 mg/80 mg) zvýšit plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých látek, které se biotransformují cestou CYP3A4. Celková expozice perorálně aplikovaným substrátům CYP3A4 se může zvýšit přibližně 3krát během 3denní léčby přípravkem EMEND; předpokládá se, že účinek aprepitantu na plazmatické koncentrace intravenózně podávaných substrátů CYP3A4 bude menší. Přípravek EMEND se nesmí podávat současně

s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem (viz bod 4.3). Inhibice CYP3A4 aprepitantem by mohla mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace uvedených přípravků, což může vyvolat závažné nebo život ohrožující reakce. Při současném podávání přípravku EMEND a perorálně podávaných látek, které jsou metabolizovány převážně prostřednictvím CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako je cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin, se doporučuje opatrnost (viz bod 4.4).

Kortikosteroidy:

Dexamethason: Obvyklou dávkou perorálně podaného dexamethasonu je nutno při současném podávání s přípravkem EMEND v režimu 125 mg/80 mg snížit přibližně o 50 %. Dávka dexamethasonu v klinických studiích nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií byla vybrána s ohledem na interakce léčivých látek (viz bod 4.2). Pokud se EMEND podával v léčebném režimu v dávce 125 mg spolu s dexamethasonem 20 mg perorálně první den, a poté v dávce 80 mg/den spolu s dexamethasonem 8 mg perorálně druhý až pátý den, došlo první a pátý den k 2,2-násobnému zvýšení hodnoty AUC dexamethasonu, který je substrátem CYP3A4.

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

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

Chemoterapeutika: V farmakokinetických studiích neměl EMEND při podávání v režimu 125 mg v Den 1 a 80 mg/den v Den 2 a 3, vliv na farmakokinetiku docetaxelu podaného intravenózně v Den 1 nebo vinorelbínu podaného intravenózně v Den 1 nebo Den 8. Protože účinek přípravku EMEND na farmakokinetiku perorálně podávaných substrátů CYP3A4 je větší než účinek přípravku EMEND na farmakokinetiku intravenózně podávaných substrátů CYP3A4, nemůže se vyloučit interakce s perorálně podávanými chemoterapeutiky, která se biotransformují převážně nebo částečně cestou CYP3A4 (např. etoposid, vinorelbin). U pacientů dostávajících perorálně tyto látky se doporučuje opatrnost a je vhodné tyto pacienty důsledně sledovat (viz bod 4.4).

Imunosupresiva:

V průběhu 3denního režimu léčby nevolnosti a zvracení vyvolaných chemoterapií se předpokládá přechodné střední zvýšení následované mírným poklesem expozice imunosupresivům metabolizovaným prostřednictvím CYP3A4 (např. cyklosporin, takrolimus, everolimus a sirolimus). S ohledem na krátké trvání 3denního režimu a na časově závislé omezené změny expozice se během 3 dnů současného podávání s přípravkem EMEND snížení dávky imunosupresiv nedoporučuje.

Midazolam: Při současném podávání spolu s přípravkem EMEND (125 mg/80 mg) je nutno vzít v úvahu možné účinky zvýšených plazmatických koncentrací midazolamu nebo jiných benzodiazepinů metabolizovaných cestou CYP3A4 (alprazolam, triazolam).

EMEND zvýšil hodnotu AUC midazolamu, který je citlivým substrátem CYP3A4, 2,3krát 1. den a 3,3krát 5. den, pokud byl midazolam podán perorálně v jediné 2mg dávce 1. a 5. den léčebného režimu s přípravkem EMEND v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. až 5. den.

V jiné studii s intravenózní aplikací midazolamu se EMEND podával v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den a midazolam v dávce 2 mg se aplikoval intravenózně před zahájením 3denního léčebného režimu s přípravkem EMEND a 4., 8., a 15. den. EMEND zvýšil hodnotu AUC midazolamu

o 25 % 4. den a snížil hodnotu AUC midazolamu o 19 % 8. den a o 4 % 15. den. Tyto účinky nebyly považovány za klinicky významné.

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

Byla provedena dodatečná studie intravenózního podávání midazolamu a přípravku EMEND. Midazolam v dávce 2 mg byl podán intravenózně 1 hodinu po perorálně podané jedné 125mg dávce přípravku EMEND. Plazmatická hodnota AUC midazolamu se zvýšila 1,5krát. Tento účinek nebyl považován za klinicky významný.

Indukce

Jako mírný induktor CYP2C9, CYP3A4 a glukuronidace může aprepitant snížit plazmatické koncentrace substrátů vylučovaných těmito cestami. Tento účinek se může projevit až po skončení léčby přípravkem EMEND. U substrátů CYP2C9 a CYP3A4 je indukce přechodná s dosažením maxima účinku 3 až 5 dní po skončení třídní léčebné kúry přípravkem EMEND. Účinek se zachovává po dobu několika dní, poté se zvolna ztrácí a dva týdny po skončení léčby přípravkem EMEND je již klinicky nevýznamný. Mírnou indukcí glukuronidace lze pozorovat i při perorálním podávání aprepitantu v dávce 80 mg po dobu 7 dní. Údaje ohledně účinku na CYP2C8 a CYP2C19 nejsou k dispozici. Opatrnost se doporučuje v případech, kdy se v daném období podávají warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin nebo jiné léčivé látky, o nichž je známo, že jsou metabolizovány CYP2C9.

Warfarin: U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je třeba pozorně sledovat protrombinový čas (INR) během léčby přípravkem EMEND a po dobu 2 týdnů po každé 3denní léčbě chemoterapií vyvolané nevolností a zvracení přípravkem EMEND (viz bod 4.4). Jestliže se podala jediná 125mg dávka přípravku EMEND 1. den a dávka 80 mg/den 2. a 3. den zdravým jedincům ve stabilizovaném stavu při dlouhodobé léčbě warfarinem, neměl EMEND 3. den žádný účinek na hodnotu plazmatické AUC pro R(+) ani S(-) warfarin, nicméně 5 dní po skončení podávání přípravku EMEND, ale došlo ke 34% snížení dolní hodnoty koncentrace S(-) warfarinu (substrátu CYP2C9) spolu se 14% poklesem hodnoty INR.

Tolbutamid: Pokud se EMEND podával v dávce 125 mg 1. den a v dávce 80 mg/den 2. a 3. den, snížil 4. den hodnotu AUC tolbutamidu (substrátu CYP2C9) o 23 %, 8. den o 28 %, a 15. den o 15 % v případě, že se jediná 500mg dávka tolbutamidu podala perorálně před zahájením 3denní kúry s přípravkem EMEND a pak 4., 8., a 15. den.

Hormonální antikoncepce: Účinnost hormonálních kontraceptiv se může během podávání přípravku EMEND a po dobu 28 dní po ukončení jeho podávání snížit. Během léčby přípravkem EMEND a ještě 2 měsíce po ukončení terapie přípravkem EMEND je třeba používat alternativních nebo pomocných metod antikoncepce.

V klinické studii byly v 1. až 21. dni podávány jednorázové dávky perorálního kontraceptiva obsahujícího ethinylestradiol a norethisteron spolu s přípravkem EMEND, aplikovaným v dávce 125 mg 8. den a v dávce 80 mg/den 9. a 10. den s ondansetronem v dávce 32 mg i.v. 8. den a perorálně podaným dexamethasonem v dávce 12 mg 8. den a v dávce 8 mg/den 9., 10. a 11. den. V dané studii se minimální koncentrace ethinylestradiolu snížily 9. až 21. den až o 64% a minimální koncentrace norethisteronu až o 60%.

Antagonisté 5-HT₃: V klinických studiích lékových interakcí nevykazoval aprepitant žádné klinicky významné účinky na farmakokinetiku ondansetronu, granisetronu nebo hydrodolasetronu (aktivní metabolit dolasetronu).

Účinky jiných látek na farmakokinetiku aprepitantu

K současnému podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které inhibují aktivitu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon a inhibitory proteázy), je třeba přistupovat opatrně, protože se předpokládá, že uvedené kombinace povedou ke zvýšení plazmatické koncentrace aprepitantu (viz bod 4.4).

Je nutno vyvarovat se současného podávání přípravku EMEND s léčivými látkami, které silně indukují aktivitu CYP3A4 (např. rifampicinem, fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem), protože tato kombinace vede k snížení plazmatických koncentrací aprepitantu, což může vést ke snížení účinnosti přípravku EMEND. Současné podávání přípravku EMEND s bylinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nedoporučuje.

Ketokonazol: Jestliže se podala jediná 125mg dávka aprepitantu 5. den 10denního léčebného režimu s ketokonazolem (který je silným inhibitorem CYP3A4) v dávce 400 mg/den, zvýšila se hodnota AUC aprepitantu přibližně 5krát a průměrný terminální poločas aprepitantu se prodloužil přibližně 3krát.

Rifampicin: Pokud se podala jediná 375mg dávka aprepitantu 9. den 14denního léčebného režimu s rifampicinem (který je silným induktorem CYP3A4) v dávce 600 mg/den, snížila se hodnota AUC aprepitantu o 91 % a průměrný terminální poločas aprepitantu se zkrátil o 68 %.

4.6 Těhotenství a kojení

EMEND by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. Potenciální reprodukční toxicita aprepitantu nebyla úplně objasněna, protože míra expozice vyšší než hodnoty terapeutické expozice u člověka při dávce 125 mg/80 mg nebyla ve studiích se zvířaty dosažena. Tyto studie nenaznačují žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Možné účinky na reprodukci změn v regulaci neurokininů nejsou známy.

Aprepitant se vylučuje do mléka kojících potkanů. Není známo, zda se aprepitant vylučuje do mateřského mléka; proto se kojení během léčby přípravkem EMEND nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku EMEND na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu, že byly hlášeny případy závratí a únavy po užití přípravku EMEND (viz bod 4.8),

4.8 Nežádoucí účinky

Profil bezpečnosti aprepitantu byl hodnocen přibližně u 5 300 jedinců.

Nežádoucí účinky, které hodnotící lékař považoval za související s podáváním léku, byly popsány přibližně u 17 % pacientů léčených režimem s aprepitantem ve srovnání s přibližně 13 % pacientů, léčených standardní terapií u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií. Aprepitant byl vysazen v důsledku nežádoucích účinků u 0,6 % pacientů léčených režimem s aprepitantem ve srovnání s 0,4 % pacientů léčených standardní terapií. V kombinované analýze 2 klinických studií pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byly klinické nežádoucí účinky popsány přibližně u 14 % pacientů léčených režimem s aprepitantem oproti přibližně 15 % pacientů léčených standardní terapií. Aprepitant byl vysazen kvůli nežádoucím reakcím u 0,7 % pacientů léčených režimem s aprepitantem oproti 0,2 % pacientů léčených standardní terapií.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, uváděnými ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií, u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly: škytavka (4,6 % oproti 2,9 %), asténie/únava (2,9 %, oproti 1,6 %), zvýšení ALT (2,8 %, oproti 1,5 %), zácpa (2,2 %, oproti 2,0 %), bolesti hlavy (2,2 %, oproti 1,8 %) a anorexie (2,0 %, oproti 0,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem uváděným ve vyšším výskytu u pacientů léčených režimem

s aprepitantem než standardní terapií u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byla únava (1,4 %, oproti 0,9 %).

U pacientů léčených režimem s aprepitantem ve studiích s vysoce nebo středně emetogenní chemoterapií byly popsány ve vyšším výskytu než při standardní terapii následující nežádoucí reakce:

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

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Vyšetření	zvýšení ALT, zvýšení AST	časté
	zvýšení alkalické fosfatázy, hyperglykémie, mikroskopická hematurie, hyponatrémie, úbytek na váze, pokles počtu neutrofilů	méně časté
Srdeční poruchy	bradykardie, palpitace, kardiovaskulární porucha	méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie, anémie	méně časté
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať	časté
	abnormální sny, kognitivní poruchy, letargie, ospalost	méně časté
Poruchy oka	konjunktivitida	méně časté
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	škytavka	časté
	faryngitida, kýchání, kašel, výtok z nosu, podráždění hrdla	méně časté
Gastrointestinální poruchy	zácpa, průjem, dyspepsie, říhání	časté
	perforující duodenální vřed, nauzea*, zvracení*, reflux kyselin, porucha chuti, epigastrický dyskomfort, zácpa, gastroesofageální refluxní choroba, bolesti břicha, sucho v ústech, enterokolitida, flatulence, stomatitida, abdominální distenze, tvrdá stolice, neutropenická kolitida	méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	polyurie, dysurie, pollakisurie	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka, akné, fotosenzitivita, hyperhydróza, mastná kůže, svědění, kožní léze, svědivá vyrážka	méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	svalové křeče, myalgie, svalová slabost	méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	anorexie	časté
	přibírání na váze, polydipsie	méně časté
Infekce a zamoření	kandidóza, stafylokokové infekce	méně časté
Cévní poruchy	zarudnutí/návaly horka	méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	asténie/únava	časté
	edém, hrudní dyskomfort, malátnost, žízeň, zimnice, poruchy chůze	méně časté

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Psychiatrické poruchy	dezorientovanost, euforie, úzkost	méně časté

* Nausea a zvracení byly parametry účinnosti v prvních 5-ti dnech následujících po chemoterapeutické léčbě a byly hlášeny jako nežádoucí příhody pouze poté.

Profily nežádoucích reakcí v prodloužených studiích s vysoce nebo středně emetogenní chemoterapií s opakovanými až 6 dalšími cykly chemoterapie byly celkově podobné jako profily pozorované v 1. cyklu.

U pacientů léčených aprepitantem (40 mg) pro pooperační nevolnost a zvracení byly pozorovány další nežádoucí reakce s větším výskytem než u ondansetronu: bolest horní poloviny břicha, abnormální střevní zvuky, dysartrie, dyspnoe, hypestezie, insomnie, mióza, nevolnost, smyslové poruchy, žaludeční dyskomfort, snížená zraková ostrost, sípot.

Kromě toho byly hlášeny dva závažné nežádoucí účinky v klinických studiích pooperační nevolnosti a zvracení (postoperative nausea and vomiting, PONV) u pacientů užívajících vyšší dávku aprepitantu: jeden případ zácpy a jeden případ subileus.

Jeden případ Stevensova-Johnsonova syndromu byl popsán jako závažná nežádoucí příhoda u pacienta, který dostával aprepitant spolu s protinádorovou chemoterapií.

Jako závažný nežádoucí účinek byl hlášen jeden případ angioedému a urtikárie u pacienta, který dostával aprepitant ve studii non-CINV/non-PONV.

Zkušenosti po uvedení na trh

Po uvedení na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky (četnost není známa):

Poruchy kůže a podkožní tkáně: pruritus, vyrážka, kopřivka

Poruchy imunitního systému: hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí

4.9 Předávkování

K dispozici nejsou žádné informace o léčbě předávkování přípravkem EMEND.

U jednoho pacienta, který požil aprepitant v dávce 1 440 mg, byly popsány ospalost a bolesti hlavy.

V případě předávkování je nutno EMEND vysadit a zajistit obecnou podpůrnou léčbu a sledování pacienta. Vzhledem k antiemetickému účinku aprepitantu může snaha o vyvolání zvracení pomocí léků selhat.

Aprepitant nelze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika a antinauzeancia, ATC kód: A04A D12

Aprepitant je selektivní antagonist s vysokou afinitou pro receptory neurokininu 1 (NK₁) lidské substance P.

Ve 2 randomizovaných, dvojitě slepých studiích zahrnujících celkem 1 094 pacientů léčených chemoterapií obsahující cisplatinu ≥ 70 mg/m², byl aprepitant v kombinaci s léčebným režimem ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) srovnáván se standardním režimem (placebo plus ondansetron 32 mg aplikovaný intravenózně 1. den plus dexamethason 20 mg perorálně podaný 1. den a 8 mg perorálně dvakrát denně 2. až 4. den).

Účinnost se hodnotila pomocí následujícího složeného kritéria: úplná odpověď (definovaná jako žádné emetické epizody, bez použití „záchranné“ terapie) primárně v 1. cyklu. Výsledky se hodnotily v každé studii jednotlivě a pak pro tyto 2 studie dohromady.

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

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

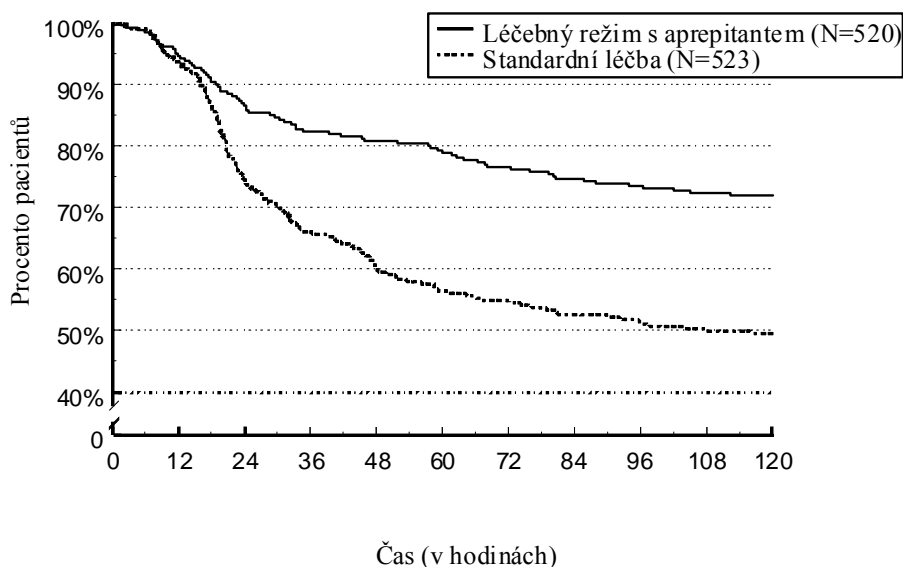
KOMBINOVANÁ KRITÉRIA	Režim s aprepitantem (N = 521) † %	Standardní terapie (N = 524) † %	Rozdíly*	
			%	(95% CI)
Úplná odpověď (bez zvracení a „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 hodin	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 hodin	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
JEDNOTLIVÁ KRITÉRIA				
Bez zvracení (žádné emetické epizody bez ohledu na použití „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 hodin	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 hodin	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
Bez významné nevolnosti (maximálně VAS <25 mm na stupnici 0-100 mm)				
Celkem (0-120 hodin)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 hodin	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

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

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

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

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



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

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

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

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

Přehled hlavních výsledků studie je uveden v Tabulce 2.

Tabulka 2
Procenta pacientů odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze – 1. cyklus
Středně emetogenní chemoterapie

KOMBINOVANÁ KRITÉRIA	Režim s aprepitantem (N = 433) †	Standardní terapie (N = 424)	Rozdíly*	
	%	%	%	(95 % CI)
Úplná odpověď (bez zvracení a „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 hodin	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 hodin	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)

KOMBINOVANÁ KRITÉRIA	Režim s aprepitantem (N = 433) [†] %	Standardní terapie (N = 424) %	Rozdíly* (95 % CI)	
JEDNOTLIVÁ KRITÉRIA				
Bez zvracení (žádné emetické epizody bez ohledu na použití „záchranné“ terapie)				
Celkem (0-120 hodin)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 hodin	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 hodin	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
Bez významné nevolnosti (maximálně VAS <25 mm na stupnici 0-100 mm)				
Celkem (0-120 hodin)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 hodin	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 hodin	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

* Intervaly spolehlivosti byly vypočítány bez korekce na věkovou kategorii (<55 let, ≥55 let) a skupiny hodnotících lékařů, které byly zahrnuty do primární analýzy míry pravděpodobnosti a logistických modelů.

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

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

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

Účinnost byla založena na vyhodnocení následujících primárních a klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti: žádné zvracení za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii), vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti režimu s aprepitantem při CINV a úplná odpověď (definovaná jako žádné zvracení a žádné použití záchranné léčby) za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii). Navíc byla sledována, jako exploratorní cílový parametr účinnosti, „Žádná významná nauzea“ (No Significant Nausea) za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii), jak v akutní tak i prodloužené fázi formou post-hoc analýzy.

Souhrn klíčových výsledků studie je uveden v Tabulce 3.

Tabulka 3

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

	Režim s aprepit- antem (N = 425) † %	Standardní léčba (N = 406) %	Rozdíly* % (95% interval spolehlivosti)	
Úplná odpověď (žádné zvracení a žádná záchranná léčba)				
Celkem (0-120 hodin)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 hodin	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 hodin	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
Žádná emeže (žádné emetické epizody bez ohledu na použití záchranné léčby)				
Celkem (0-120 hodin)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 hodin	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 hodin	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
Žádná významná nauzea (maximální VAS <25 mm na stupnici 0-100 mm)				
Celkem (0-120 hodin)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 hodin	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 hodin	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

Střední hodnota biologické dostupnosti perorálně podaného aprepitantu činí 67 % u 80mg tobolky a 59 % u 125mg tobolky. Průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) aprepitantu byly dosaženy přibližně po 4 hodinách (t_{max}). Perorální podání tobolky spolu se standardní snídaní s kalorickou hodnotou přibližně 800 kcal vedlo až k 40% zvýšení hodnoty AUC aprepitantu. Toto zvýšení se nepovažuje za klinicky významné.

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

Po perorálním podání jedné 125mg dávky přípravku EMEND 1. den a dávky 80 mg jednou denně 2. a 3. den dosáhla hodnota $AUC_{0-24hod.}$ (střední hodnota \pm standardní odchylka) $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g} \times \text{hod/ml}$ 1. den a $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g} \times \text{hod/ml}$ 3. den. Hodnota C_{max} činila 1. den $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g}$ a 3. den $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g}$.

Distribuce

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

Metabolismus

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

Vylučování

Aprepitant se nevylučuje močí v nezměněné podobě. Metabolity se vylučují močí a žlučí ve stolici. Po jednorázově intravenózně aplikované dávce 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu, což je proléčivo aprepitantu, zdravým jedincům bylo 57 % radioaktivity zjištěno v moči a 45 % ve stolici.

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

Farmakokinetika u speciálních populací

Starší osoby: Po perorálním podání jedné 125mg dávky aprepitantu 1. den a dávky 80 mg jednou denně 2. až 5. den byla hodnota AUC aprepitantu 1. den o 21 % vyšší a 5. den o 36 % vyšší u starších jedinců (≥ 65 let) ve srovnání s mladšími dospělými. Hodnota C_{max} byla u starších ve srovnání s mladšími dospělými 1. den o 10 % vyšší a 5. den o 24 % vyšší. Tyto rozdíly se nepovažovaly za klinicky významné. U starších pacientů není třeba dávkování nijak upravovat.

Pohlaví: Po perorálním podání jediné 125mg dávky aprepitantu byla hodnota C_{max} aprepitantu u žen ve srovnání s muži o 16 % vyšší. Poločas aprepitantu je u žen ve srovnání s muži o 25 % nižší a k dosažení t_{max} dochází zhruba ve stejnou dobu. Tyto rozdíly nejsou považovány za klinicky významné. Dávkování přípravku EMEND není nutno podle pohlaví pacienta nijak upravovat.

Porucha funkce jater: Mírná porucha funkce jater (Childovo-Pughovo hodnocení, třída A) farmakokinetiku aprepitantu v klinicky významné míře neovlivňuje. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není třeba dávkování nijak upravovat. Z dostupných dat nelze činit žádné závěry ohledně vlivu středně těžké poruchy funkce jater (Childovo-Pughovo hodnocení, třída B) na farmakokinetiku aprepitantu. K dispozici nejsou žádné klinické ani farmakokinetické údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Childovo-Pughovo hodnocení, třída C).

Porucha funkce ledvin: Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{CrCl} < 30$ ml/min) a pacientům s terminálním renálním onemocněním (end stage renal disease, ESRD) s potřebou hemodialýzy byla podána jednorázová 240mg dávka aprepitantu.

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

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů s ESRD podstupujících hemodialýzu není zapotřebí dávkování přípravku EMEND nijak upravovat.

Vztah mezi koncentrací a účinkem(PK/PD)

Studie využívající pozitronovou emisní tomografii (PET) s použitím vysoce specifického značení receptorů NK₁ u zdravých mladých mužů ukázaly, že aprepitant prostupuje do mozku a obsazuje receptory NK₁ v závislosti na dávce a koncentraci v plazmě. Předpokládá se, že plazmatické koncentrace aprepitantu dosažené při 3-denním léčebném režimu s přípravkem EMEND zajišťují více než 95 % obsazení receptorů NK₁ v mozku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Sacharosa

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Hyprolosa (E 463)

Natrium-lauryl-sulfát

Obal tobolky (125 mg)

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát a koloidní bezvodý oxid křemičitý může být použit

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Obal tobolky (80 mg)

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát a koloidní bezvodý oxid křemičitý může být použit

Oxid titaničitý (E 171)

Inkoust na potisk

šlak

hydroxid draselný

černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Na trhu jsou dostupné různé velikosti balení obsahující rozdílné síly.

Hliníkový blistr obsahující jednu 125mg tobolku a dvě 80mg tobolky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme Ltd.
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN 11 9BU
Velká Británie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/03/262/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. listopadu 2003

Datum prodloužení registrace: 11. listopadu 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU: 24/10/2011

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na internetových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.