

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EMEND® 80 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje aprepitantum 80 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna tobolka obsahuje 80 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tobolky jsou opakní s bílým tělem a víčkem; na těle je cirkulárně 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 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 jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg perorálně 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 115 mg.

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 perorálně	80 mg perorálně	80 mg perorálně	žádný
Dexamethason	12 mg perorálně	8 mg perorálně	8 mg perorálně	8 mg perorálně
Ondansetron	32 mg intravenózně	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 perorálně	80 mg perorálně	80 mg perorálně
Dexamethason	12 mg perorálně	žádný	žádný
Ondansetron	2 x 8 mg perorálně	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 podávané antiemetické léčivé přípravky.

Zvláštní populace

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. Těmto pacientům se aprepitant musí podávat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost přípravku EMEND u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

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 uvedenou v bodě 6.1.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater

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).

Interakce na CYP3A4

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.

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).

Současné podávání s warfarinem (substrát CYP2C9)

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 14 dnů po každé 3denní léčbě přípravkem EMEND (viz bod 4.5).

Současné podávání s hormonálními kontraceptivy

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 antikoncepcí (viz bod 4.5).

Pomocné látky

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 dávku 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 2,2násobnému zvýšení hodnoty AUC dexamethasonu, který je substrátem CYP3A4.

Methylprednisolon: Při současném podávání s přípravkem EMEND v režimu 125 mg/80 mg je třeba obvyklou dávku intravenózně aplikovaného methylprednisolonu snížit přibližně o 25 %, a obvyklou dávku 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 2týdenního 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.

Chemoterapeutické léčivé přípravky

Ve 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 vinorelbinu 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 chemoterapeutickými léčivými přípravky, které se biotransformují převážně nebo částečně cestou CYP3A4 (např. etoposid, vinorelbin). U pacientů dostávajících perorálně tyto léčivé přípravky 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 midazolamu nebo jiných benzodiazepinů metabolizovaných cestou CYP3A4 (alprazolam, triazolam) spolu s přípravkem EMEND (125 mg/80 mg) je nutno vzít v úvahu možné účinky zvýšených plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků.

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 během dvou týdnů po zahájení a léčbě snížit plazmatické koncentrace substrátů vylučovaných těmito cestami. Tento účinek se může projevit až po skončení třídní 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 indukci 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 léčivých přípravků 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 k několikanásobnému 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 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání přípravku EMEND a 28 dní poté snížena. Během léčby přípravkem EMEND a 2 měsíce po poslední dávce přípravku EMEND je nutno používat alternativní nebo záložní metody antikoncepce (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se těhotenství vystavených aprepitantu. Potenciální reprodukční toxicita aprepitantu nebyla úplně objasněna, protože míry expozice vyšší než hodnoty terapeutické expozice u člověka při dávce 125 mg/80 mg nebylo možno ve studiích se zvířaty dosáhnout. 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. EMEND by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

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

Fertilita

Potenciální účinky aprepitantu na fertilitu nebyly úplně objasněny, protože míra expozice vyšší než hodnoty terapeutické expozice u člověka nebyla ve studiích se zvířaty dosažena. Tyto studie fertility neukazují žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky pokud jde o páření, fertilitu, embryonální/fetální vývoj či počty spermií a jejich motilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek EMEND může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po užití přípravku EMEND se mohou objevit závratě a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti aprepitantu byl hodnocen přibližně u 6 500 jedinců.

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 %), zvýšení ALT (2,8 %, oproti 1,1 %), dyspepsie (2,6 %, oproti 2,0 %), zácpa (2,4 %, oproti 2,0 %), bolesti hlavy (2,0 %, oproti 1,8 %) a snížení chuti k jídlu (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 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v souhrnné analýze studií s vysoce emetogenní chemoterapií a středně emetogenní chemoterapií u pacientů léčených režimem s aprepitantem s vyšší incidencí než při standardní terapii nebo po uvedení přípravku na trh:

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
Infekce a infestace	kandidóza, stafylokokové infekce	vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie, anémie	méně časté
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí	není známo
Poruchy metabolismu a výživy	snížení chuti k jídlu	časté
	polydipsie	vzácné
Psychiatrické poruchy	úzkost	méně časté
	dezorientovanost, euforická nálada	vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	závrať, somnolence	méně časté
	kognitivní poruchy, letargie, poruchy vnímání chutí	vzácné
Poruchy oka	konjunktivitida	vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	vzácné
Srdeční poruchy	palpitace	méně časté
	bradykardie, kardiovaskulární porucha	vzácné
Cévní poruchy	zarudnutí/návaly horka	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	škytavka	časté
	bolesti v orofaryngu, kýčání, kašel, výtok z nosu, podráždění hrdla	vzácné
Gastrointestinální poruchy	zácpa, dyspepsie	časté

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
	řhání, nauzea*, zvracení*, gastroesofageální refluxní choroba, bolesti břicha, sucho v ústech, flatulence	méně časté
	perforace duodenálního vředu, stomatitida, abdominální distenze, tvrdá stolice, neutropenická kolitida	vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka, akné	méně časté
	fotosenzitivní reakce, hyperhidróza, seborea, kožní léze, svědivá vyrážka, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza	vzácné
	svědění, kopřivka	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	svalová slabost, svalové spasmy	vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	dysurie	méně časté
	polakisurie	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	časté
	astenie, celkový pocit nemoci	méně časté
	edém, pocit nepohody na hrudi, poruchy chůze	vzácné
Vyšetření	zvýšení ALT	časté
	zvýšení AST, zvýšení alkalické fosfatázy	méně časté
	pozitivní test na červené krvinky v moči, zvýšení sodíku v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pokles počtu neutrofilů, přítomnost glukózy v moči, zvýšená tvorba moči	vzácné

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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.

V další aktivním komparátorem kontrolované klinické studii u 1 169 pacientů léčených aprepitantem a vysoce emetogenní terapií byl profil nežádoucích účinků obecně podobný profilu, který byl pozorovaný v ostatních studiích s vysoce emetogenní terapií s aprepitantem.

U pacientů léčených aprepitantem pro pooperační nevolnost a zvracení (PONV) byly pozorovány další nežádoucí reakce s větším výskytem než u ondansetronu: bolest horní poloviny břicha, abnormální střevní zvuky, zácpa*, dysartrie, dušnost, hypoestézie, insomnie, mióza, nevolnost, smyslové poruchy, žaludeční dyskomfort, subileus*, snížená ostrost vidění, sípot.

*Hlášeno u pacientů užívajících vyšší dávky aprepitantu.

4.9 Předávkování

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 léčivých přípravků 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.

Třídenní režim aprepitantu

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.

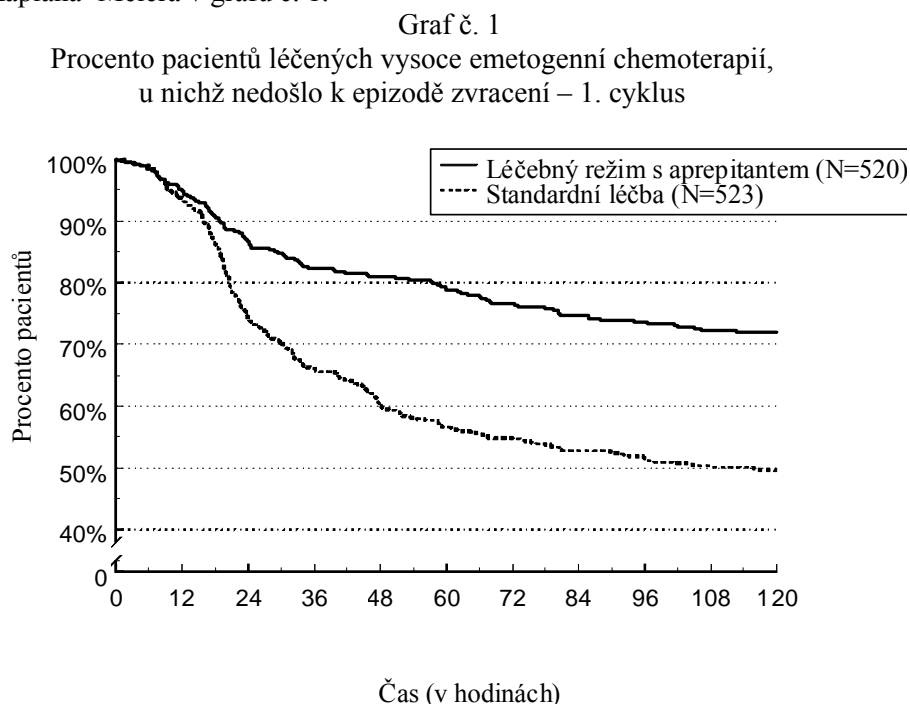
Tabulka 1
Procenta pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií s odpovědí na léčbu podle léčebných skupin a fáze – 1. cyklus

KOMBINOVANÁ KRITÉRIA	Režim s aprepitantem (N = 21) † %	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 vynesáním hodnot metodou Kaplan–Meiera v grafu č. 1.



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 m (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)
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, dvojitě 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 intravenózní dávky oxaliplatinu, karboplatiny, epirubicinu, idarubicinu, ifosfamidu, irinotekanu, daunorubicinu, doxorubicinu; cyklofosfamid intravenózně (< 1 500 mg/m²) nebo cytarabin intravenózně (> 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 aprepitantem (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 emeze (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 %).

Pediatrická populace

Studie hodnotící podávání aprepitantu pediatrickým pacientům probíhají (ohledně pediatrického podávání viz bod 4.2).

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 proporcionalní 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) $19,6 \pm 2,5 \mu g \cdot hod/ml$ 1. den a $21,2 \pm 6,3 \mu g \cdot hod/ml$ 3. den. Hodnota C_{max} činila 1. den $1,6 \pm 0,36 \mu g/ml$ a 3. den $1,4 \pm 0,22 \mu g/ml$.

Distribuce

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

Biotransformace

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 prolečivo 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 prolečivo 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 dávku 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. Dávku 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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) 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 nenasázaného 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 NK_1 u zdravých mladých mužů ukázaly, že aprepitant prostupuje do mozku a obsazuje receptory NK_1 v závislosti na dávce a koncentraci v plazmě. Předpokládá se, že plazmatické koncentrace aprepitantu dosažené při 3denním léčebném režimu s přípravkem EMEND zajišťují více než 95 % obsazení receptorů NK_1 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)
Hydroxypropylcelulóza (E 463)
Natrium-lauryl-sulfát

Obal tobolky

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)

Inkoust na potisk

Šelak
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 obsah balení

Na trhu jsou dostupné různé velikosti balení obsahující rozdílné síly.

Hliníkový blistr obsahující jednu 80mg tobolku.
Hliníkový blistr obsahující dvě 80mg tobolky.
5 hliníkových blisterů, každý obsahující jednu 80mg tobolku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/03/262/001
EU/1/03/262/002
EU/1/03/262/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. listopadu 2003
Datum prodloužení registrace: 11. listopadu 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU: 19/12/2011

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

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 se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 125 mg sacharosy (v 125 mg tvrdé tobolce).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 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 jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg perorálně 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 115 mg.

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 perorálně	80 mg perorálně	80 mg perorálně	žádný
Dexamethason	12 mg perorálně	8 mg perorálně	8 mg perorálně	8 mg perorálně
Ondansetron	32 mg intravenózně	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 perorálně	80 mg perorálně	80 mg perorálně
Dexamethason	12 mg perorálně	žádný	žádný
Ondansetron	2 x 8 mg perorálně	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 podávané antiemetické přípravky.

Zvláštní populace

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. Těmto pacientům se aprepitant musí podávat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku EMEND u dětí a dospívajících mladších 18 let nebyla dosud stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

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 uvedenou v bodě 6.1.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater

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).

Interakce na CYP3A4

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.

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, itrakonazol, 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).

Současné podávání s warfarinem (což je substrát CYP2C9)

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 14 dnů po každé 3denní léčbě přípravkem EMEND (viz bod 4.5).

Současné podávání s hormonálními kontraceptivy

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).

Pomocné látky

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 dávku 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 2,2násobnému zvýšení hodnoty AUC dexamethasonu, který je substrátem CYP3A4.

Methylprednisolon: Při současném podávání s přípravkem EMEND v režimu 125 mg/80 mg je třeba obvyklou dávku intravenózně aplikovaného methylprednisolonu snížit přibližně o 25 %, a obvyklou dávku 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 2týdenního 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.

Chemoterapeutické léčivé přípravky

Ve 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 chemoterapeutickými léčivými přípravky, které 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 midazolamu nebo jiných benzodiazepinů metabolizovaných cestou CYP3A4 (alprazolam, triazolam) spolu s přípravkem EMEND (125 mg/80 mg) je nutno vzít v úvahu možné účinky zvýšených plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků.

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 během dvou týdnů po zahájení a léčbě snížit plazmatické koncentrace substrátů vylučovaných těmito cestami. Tento účinek se může projevit až po skončení třídní 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 indukci 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 léčivých přípravků 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 k několikanásobnému 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 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání přípravku EMEND a 28 dní poté snížena. Během léčby přípravkem EMEND a 2 měsíce po poslední dávce přípravku EMEND je nutno používat alternativní nebo záložní metody antikoncepce (viz body 4.4 a 4.5).

Těhotenství

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se těhotenství vystavených aprepitantu. Potenciální reprodukční toxicita aprepitantu nebyla úplně objasněna, protože míry expozice vyšší než hodnoty terapeutické expozice u člověka při dávce 125 mg/80 mg nebylo možno ve studiích se zvířaty dosáhnout. 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.

Kojení

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

Fertilita

Potenciální účinky aprepitantu na fertilitu nebyly úplně objasněny, protože míra expozice vyšší než hodnoty terapeutické expozice u člověka nebyla ve studiích se zvířaty dosažena. Tyto studie fertility neukazují žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky pokud jde o páření, fertilitu, embryonální/fetální vývoj či počty spermií a jejich motilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek EMEND může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po užití přípravku EMEND se mohou objevit závratě a únava (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti aprepitantu byl hodnocen přibližně u 6 500 jedinců.

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 %), zvýšení ALT (2,8 %, oproti 1,1 %), dyspepsie (2,6 %, oproti 2,0 %), zácpa (2,4 %, oproti 2,0 %), bolesti hlavy (2,0 %, oproti 1,8 %) a snížení chuti k jídlu (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 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v souhrnné analýze studií s vysoce emetogenní chemoterapií a středně emetogenní chemoterapií u pacientů léčených režimem s aprepitantem s vyšší incidencí než při standardní terapii nebo po uvedení přípravku na trh:

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
Infekce a infestace	kandidóza, stafylokokové infekce	vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie, anémie	méně časté
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí	není známo
Poruchy metabolismu a výživy	snížení chuti k jídlu	časté
	polydipsie	vzácné
Psychiatrické poruchy	úzkost	méně časté
	dezorientovanost, euforická nálada	vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	závrať, somnolence	méně časté
	kognitivní poruchy, letargie, poruchy vnímání chutí	vzácné
Poruchy oka	konjunktivitida	vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	vzácné
Srdeční poruchy	palpitace	méně časté
	bradykardie, kardiovaskulární porucha	vzácné
Cévní poruchy	zarudnutí/návaly horka	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	škytavka	časté
	bolesti v orofaryngu, kýčání, kašel, výtok z nosu, podráždění hrdla	vzácné
Gastrointestinální poruchy	zácpa, dyspepsie	časté

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
	řhání, nauzea*, zvracení*, gastroesofageální refluxní choroba, bolesti břicha, sucho v ústech, flatulence	méně časté
	perforace duodenálního vředu, stomatitida, abdominální distenze, tvrdá stolice, neutropenická kolitida	vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka, akné	méně časté
	fotosenzitivní reakce, hyperhidróza, seborea, kožní léze, svědivá vyrážka, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza	vzácné
	svědění, kopřivka	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	svalová slabost, svalové spasmy	vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	dysurie	méně časté
	polakisurie	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	časté
	astenie, celkový pocit nemoci	méně časté
	edém, pocit nepohody na hrudi, poruchy chůze	vzácné
Vyšetření	zvýšení ALT	časté
	zvýšení AST, zvýšení alkalické fosfatázy	méně časté
	pozitivní test na červené krvinky v moči, zvýšení sodíku v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pokles počtu neutrofilů, přítomnost glukózy v moči, zvýšená tvorba moči	vzácné

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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.

V další aktivním komparátorem kontrolované klinické studii u 1 169 pacientů léčených aprepitantem a vysoce emetogenní terapií byl profil nežádoucích účinků obecně podobný profilu, který byl pozorovaný v ostatních studiích s vysoce emetogenní terapií s aprepitantem.

U pacientů léčených aprepitantem pro pooperační nevolnost a zvracení (PONV) byly pozorovány další nežádoucí reakce s větším výskytem než u ondansetronu: bolest horní poloviny břicha, abnormální střevní zvuky, zácpa*, dysartrie, dušnost, hypoestézie, insomnie, mióza, nevolnost, smyslové poruchy, žaludeční dyskomfort, subileus*, snížená ostrost vidění, sípot.

*Hlášeno u pacientů užívajících vyšší dávky aprepitantu.

4.9 Předávkování

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 léčivých přípravků 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.

Třídenní režim aprepitantu

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.

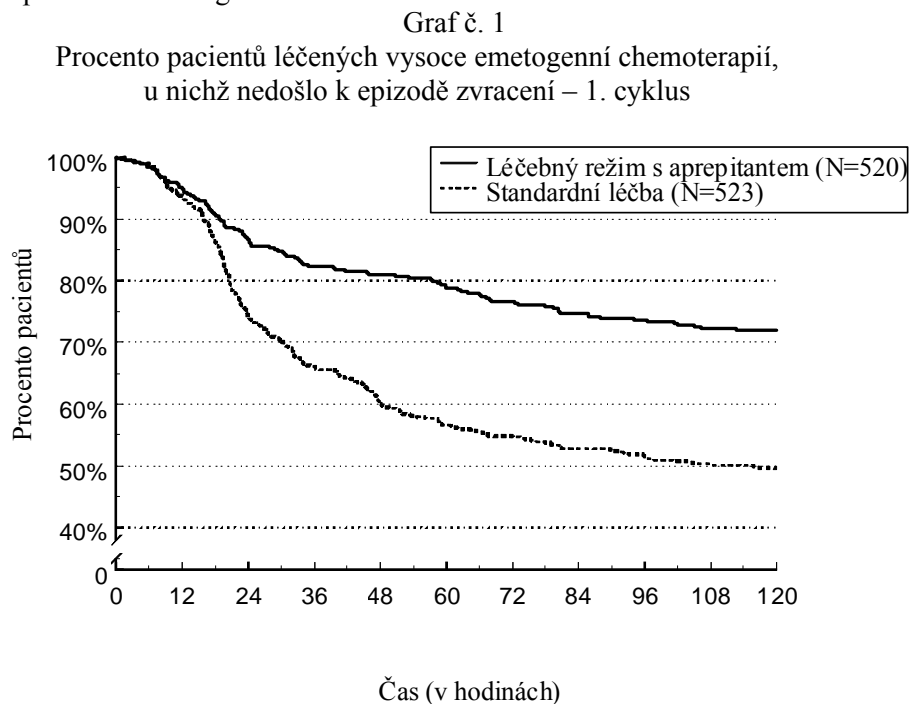
Tabulka 1
Procenta pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií s odpovědí na léčbu podle léčebných skupin a fáze – 1. cyklus

KOMBINOVANÁ KRITÉRIA	Režim s aprepitantem (N = 21) † %	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.



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 m (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)
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, dvojitě 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 intravenózní dávky oxaliplatin, karboplatiny, epirubicinu, idarubicinu, ifosfamid, irinotekanu, daunorubicinu, doxorubicinu; cyklofosfamid intravenózně (< 1 500 mg/m²) nebo cytarabin intravenózně (> 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 aprepitantem (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 emeze (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 %).

Pediatrická populace

Studie hodnotící podávání aprepitantu pediatrickým pacientům probíhají (ohledně pediatrického podávání viz bod 4.2).

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 proporcionalní 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) $19,6 \pm 2,5 \mu g \cdot hod/ml$ 1. den a $21,2 \pm 6,3 \mu g \cdot hod/ml$ 3. den. Hodnota C_{max} činila 1. den $1,6 \pm 0,36 \mu g/ml$ a 3. den $1,4 \pm 0,22 \mu g/ml$.

Distribuce

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

Biotransformace

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 prolečivo 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 prolečivo 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 dávku 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. Dávku 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 ($CrCl < 30$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 nenavázaného 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 NK_1 u zdravých mladých mužů ukázaly, že aprepitant prostupuje do mozku a obsazuje receptory NK_1 v závislosti na dávce a koncentraci v plazmě. Předpokládá se, že plazmatické koncentrace aprepitantu dosažené při 3denním léčebném režimu s přípravkem EMEND zajišťují více než 95 % obsazení receptorů NK_1 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)
Hydroxypropylcelulóza (E 463)
Natrium-lauryl-sulfát

Obal tobolky (125 mg)

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)

Obal tobolky (80 mg)

Želatina
Oxid titaničitý (E 171)

Inkoust na potisk

šelak
hydroxid draselný
černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Na trhu jsou dostupné různé velikosti balení obsahující rozdílné síly.

Hliníkový blistr obsahující jednu 125mg toboleku a dvě 80mg toboleky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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: 19/12/2011

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.