

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aprepitant Sandoz 125 mg + 80 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aprepitant Sandoz 80 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 80 mg aprepitanta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka tvrda kapsula sadrži 80 mg saharoze (u kapsuli od 80 mg).

Aprepitant Sandoz 125 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 125 mg aprepitanta.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka tvrda kapsula sadrži 125 mg saharoze (u kapsuli od 125 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Aprepitant Sandoz 80 mg tvrde kapsule

Neprozirne, veličine 2, tvrde želatinske kapsule s bijelim tijelom i kapičom i sadrže bijele do gotovo bijele pelete.

Aprepitant Sandoz 125 mg tvrde kapsule

Neprozirne, veličine 1, tvrde želatinske kapsule s bijelim tijelom i ružičastom kapičom i sadrže bijele do gotovo bijele pelete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevenција mučnine i povraćanja povezanih s jako i umjereno emetogenom kemoterapijom raka u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

Aprepitant Sandoz 125 mg/80 mg primjenjuje se kao dio kombiniranog liječenja (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Aprepitant Sandoz se primjenjuje 3 dana u sklopu režima liječenja koji uključuje kortikosteroid i antagonist 5-HT₃. Preporučena doza lijeka Aprepitant Sandoz je 125 mg peroralno jedanput na dan jedan sat prije početka kemoterapije 1. dan liječenja te Aprepitant Sandoz 80 mg peroralno jedanput dnevno 2. dan i 3. dan ujutro.

Preporučuju se sljedeći režimi liječenja u odraslih radi prevencije mučnine i povraćanja povezanih s emetogenom kemoterapijom raka:

Režim pri jako emetogenoj kemoterapiji

	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan
aprepitant	125 mg peroralno	80 mg peroralno	80 mg peroralno	ništa
deksametazon	12 mg peroralno	8 mg peroralno	8 mg peroralno	8 mg peroralno
antagonisti 5-HT ₃	standardna doza antagonista 5-HT ₃ . Vidjeti podatke o lijeku za odabrani antagonist 5-HT ₃ za odgovarajuće informacije o doziranju	ništa	ništa	ništa

Deksametazon treba primijeniti 1. dan liječenja 30 minuta prije kemoterapije i 2. do 4. dana ujutro. Doza deksametazona određena je s obzirom na njegove interakcije s drugim lijekovima.

Režim pri umjereno emetogenoj kemoterapiji

	1. dan	2. dan	3. dan
aprepitant	125 mg peroralno	80 mg peroralno	80 mg peroralno
deksametazon	12 mg peroralno	ništa	ništa
antagonisti 5-HT ₃	standardna doza antagonista 5-HT ₃ . Vidjeti podatke o lijeku za odabrani antagonist 5-HT ₃ za odgovarajuće informacije o doziranju	ništa	ništa

Deksametazon treba primijeniti 1. dan liječenja 30 minuta prije kemoterapije. Doza deksametazona određena je s obzirom na njegove interakcije s drugim lijekovima.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (u dobi od 12 do 17 godina)

Aprepitant Sandoz se primjenjuje tijekom 3 dana u sklopu režima liječenja koji uključuje antagonist 5-HT₃. Preporučena doza Aprepitant Sandoz kapsula je 125 mg peroralno 1. dan i 80 mg peroralno 2. i 3. dan. Aprepitant Sandoz se primjenjuje peroralno 1 sat prije kemoterapije 1. 2. i 3. dana. Ako se kemoterapija ne daje 2. i 3. dana, Aprepitant Sandoz treba primijeniti ujutro. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za odabrani antagonist 5-HT₃ zbog informacija o odgovarajućem doziranju. Ako se istodobno s lijekom Aprepitant Sandoz primjenjuje kortikosteroid, kao što je deksametazon, treba primijeniti dozu kortikosteroida koja je 50% manja od uobičajene doze (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Sigurnost i djelotvornost Aprepitant Sandoz kapsula od 80 mg i 125 mg nije dokazana u djece mlađe od 12 godina. Nema podataka o primjeni u djece. Za odgovarajuće doziranje u dojenčadi, male djece i djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za prašak za oralnu suspenziju.

Općenito

Podaci o djelotvornosti pri istodobnoj primjeni s drugim kortikosteroidima i antagonistima 5-HT₃ su ograničeni. Za više podataka o istodobnoj primjeni s kortikosteroidima vidjeti dio 4.5. Za druge antagoniste 5-HT₃ koji se daju istodobno s ovim lijekom molimo pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za taj lijek.

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe (≥65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Spol

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na spol bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega koji su na hemodijalizi (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Saznanja o bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničena, a nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. U tih bolesnika Aprepitant Sandoz treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Način primjene

Tvrde kapsule treba progutati cijelu. Aprepitant se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Istodobna primjena s pimozidom, terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre

Podaci o bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni, a nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. U tih bolesnika aprepitant treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Interakcije na razini CYP3A4

Aprepitant se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji istodobno peroralno primaju djelatne tvari koje se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A4 i imaju uski terapijski indeks, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati ergot alkaloida, fentanil i kinidin (vidjeti dio 4.5). Nadalje, posebnu pozornost treba obratiti pri istodobnoj primjeni s irinotekanom jer ta kombinacija može uzrokovati pojačano toksično djelovanje irinotekana.

Istodobna primjena s varfarinom (supstratom CYP2C9)

U bolesnika na kroničnom liječenju varfarinom protrombinsko vrijeme (engl. *International Normalised Ratio*, INR) treba strogo nadzirati za vrijeme liječenja aprepitantom i tijekom 14 dana nakon svakog trodnevnog režima primjene aprepitanta (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s hormonskim kontraceptivima

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene aprepitanta. Dok traje liječenje aprepitantom i dva mjeseca nakon uzimanja posljednje doze aprepitanta treba koristiti zamjenske odnosno dodatne nehormonske metode kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Aprepitant Sandoz kapsule sadrže saharozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcije glukoze-galaktaze ili nedostatkom saharoze-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aprepitant (125 mg/80 mg) je supstrat, umjereni inhibitor, ali i induktor izoenzima CYP3A4. Aprepitant također inducira CYP2C9. Tijekom liječenja aprepitantom CYP3A4 je inhibiran. Po

završetku primjene, aprepitant uzrokuje prolaznu blagu indukciju CYP2C9, CYP3A4 i glukuronidaciju. Aprepitant ne ulazi u interakciju s transporterom P-glikoproteinom, na što ukazuje nedostatak interakcije aprepitanta s digoksinom.

Učinak aprepitanta na farmakokinetiku drugih djelatnih tvari

Inhibicija CYP3A4

Kao umjereni inhibitor izoenzima CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) može povisiti koncentracije u plazmi onih djelatnih tvari koje se metaboliziraju putem CYP3A4, a primjenjuju se istodobno s njime. Tijekom trodnevnog režima liječenja aprepitantom ukupna izloženost supstrata CYP3A4 koji se primjenjuju peroralno može narasti do približno 3 puta; očekuje se da će utjecaj aprepitanta na koncentraciju tih lijekova u plazmi biti manji daju li se intravenski. Aprepitant se ne smije davati istodobno s pimozidom, terfenadinom, astemizolom niti cisapridom (vidjeti dio 4.3). Inhibicija CYP3A4 aprepitantom može povisiti koncentracije tih djelatnih tvari u plazmi, što može prouzročiti ozbiljne ili za život opasne reakcije. Preporučuje se oprez kad se aprepitant primjenjuje zajedno s peroralno primjenjenim djelatnim tvarima koje se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A4 i imaju uski terapijski indeks, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil i kinidin (vidjeti dio 4.4).

Kortikosteroidi

Deksametazon: uobičajenu peroralnu dozu deksametazona treba sniziti za približno 50% primjenjuje li se istodobno s režimom liječenja aprepitanta 125 mg/80 mg. U kliničkim je ispitivanjima sprječavanja mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom doza deksametazona određena s obzirom na njegove interakcije s drugim djelatnim tvarima (vidjeti dio 4.2). Aprepitant u dozi od 125 mg primijenjen istodobno s peroralnim deksametazonom u dozi od 20 mg 1. dan liječenja i aprepitant u dozi od 80 mg na dan primijenjen s peroralnim deksametazonom u dozi od 8 mg od 2. do 5. dana liječenja povisili su 2,2 puta AUC deksametazona, supstrata CYP3A4, 1. i 5. dan liječenja.

Metilprednizolon: Pri istodobnoj primjeni s režimom liječenja aprepitantom 125 mg/80 mg uobičajenu intravensku dozu metilprednizolona treba smanjiti za približno 25%, a uobičajenu peroralnu dozu za približno 50%. Istodobna primjena metilprednizolona primijenjenog intravenski u dozi od 125 mg 1. dan liječenja i peroralno u dozi od 40 mg 2. i 3. dan liječenja s aprepitantom u dozi od 125 mg 1. dan liječenja te u dozi od 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja dovela je do 1,3 puta većeg AUC metilprednizolona, supstrata CYP3A4, 1. dana liječenja, odnosno 2,5 puta većeg AUC 3. dan liječenja.

Nastavi li se liječenje metilprednizonom, AUC metilprednizolona može se smanjiti unutar dva tjedna od početka primjene aprepitanta jer aprepitant djeluje i kao induktor CYP3A4. Očekuje se da će ovaj učinak biti izraženiji pri peroralnoj primjeni metilprednizolona.

Kemoterapeutici

U ispitivanjima farmakokinetike, primjena aprepitanta u dozi od 125 mg 1. dana te 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja nije utjecala na farmakokinetiku docetaksela primijenjenog intravenski 1. dan liječenja, odnosno vinorelbina primijenjenog intravenski 1. ili 8. dan liječenja. Budući da aprepitant snažnije utječe na farmakokinetiku supstrata CYP3A4 koji se daju peroralno nego onih koji se daju intravenski, ne može se isključiti interakcija s peroralnim kemoterapeutičima koji se primarno ili djelomično metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. etopozidom ili vinorelbinom). Potrebna je posebna pozornost i dodatni nadzor bolesnika koji primaju lijekove koji se primarno ili djelomično metaboliziraju putem CYP3A4 (vidjeti dio 4.4). Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi neurotoksičnosti, moguće nuspojave ifosfamida, nakon istodobne primjene aprepitanta i ifosfamida.

Imunosupresivi

Tijekom trodnevnog režima liječenja CINV-a očekuje se prolazni umjereni porast, a nakon njega blagi pad izloženosti imunosupresivima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. ciklosporina, takrolimusa, everolimusa i sirolimusa). S obzirom na kratko trajanje trodnevnog režima i ograničene

vremenski ovisne promjene izloženosti, ne preporučuje se smanjivati dozu imunosupresiva tijekom trodnevne istodobne primjene s aprepitantom.

Midazolam

Pri istodobnoj primjeni s aprepitantom (125 mg/80 mg) potrebno je razmotriti mogući učinak na povišenje koncentracije midazolama ili drugih benzodiazepina koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (alprazolama, triazolama) u plazmi.

Pri istodobnoj primjeni s jednokratnom peroralnom dozom midazolama od 2 mg 1. i 5. dan liječenja, aprepitant primijenjen u dozi od 125 mg 1. dan liječenja te u dozi od 80 mg na dan 2. do 5. dan liječenja povećao je AUC midazolama 2,3 puta 1. dan liječenja, odnosno 3,3 puta 5. dan liječenja.

U drugom je ispitivanju intravenske primijene midazolama, aprepitant primijenjen u dozi od 125 mg 1. dana te 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja, a midazolam je primijenjen intravenski u dozi od 2 mg, prije primjene trodnevnog režima liječenja aprepitantom 4., 8. i 15. dan. Aprepitant je povećao AUC midazolama za 25% 4. dan, a smanjio ga za 19% 8. dan te za 4% 15. dan liječenja. Ovi se učinci nisu smatrali klinički važnima.

U trećem ispitivanju intravenske i peroralne primjene midazolama, aprepitant se davao u kombinaciji s ondanzetronom u dozi od 32 mg 1. dana liječenja i deksametazonom u dozi od 12 mg 1. dan te 8 mg 2. do 4. dan liječenja. Režim doziranja peroralnog aprepitanta bio je 125 mg 1. dan te 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja. Ova je kombinacija (tj. aprepitant, ondanzetron i deksametazon) smanjila AUC peroralnog midazolama za 16% 6. dan, 9% 8. dan, 7% 15. dan te 17% 22. dan liječenja. Ovi se učinci nisu smatrali klinički važnima.

Dovršeno je i dodatno ispitivanje istodobne primjene intravenski primijenjenog midazolama i aprepitanta. Midazolam u dozi od 2 mg primijenjen je intravenski 1 sat nakon peroralne primjene jednokratne doze aprepitanta 125 mg. AUC midazolama u plazmi porastao je 1,5 puta. Ovaj se učinak nije smatrao klinički važnim.

Indukcija

Kao blagi induktor izoenzima CYP2C9, CYP3A4 i glukuronidacije, tijekom dva tjedna nakon početka primjene režima liječenja, aprepitant može smanjiti koncentraciju u plazmi onih supstrata koji se uklanjaju ovim putovima. Ovaj učinak može postati vidljiv tek na kraju trodnevnog režima liječenja aprepitantom. Za supstrate CYP2C9 i CYP3A4 indukcija je prolazna, s najsnažnijim učinkom 3-5 dana nakon završetka trodnevnog liječenja aprepitantom. Ovaj učinak traje nekoliko dana, a zatim postupno pada te je ispod klinički značajne razine dva tjedna nakon završetka liječenja aprepitantom. Blaga indukcija glukuronidacije zamijećena je također pri sedmodnevnoj primjeni peroralnog aprepitanta u dozi od 80 mg. Nema podataka o učinku na CYP2C8 i CYP2C19. Potreban je oprez kad se tijekom tog perioda primjenjuju varfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenitoin ili druge djelatne tvari za koje se zna da se metaboliziraju putem CYP2C9.

Varfarin

U bolesnika na kroničnom liječenju varfarinom protrombinsko vrijeme (INR) treba strogo nadzirati za vrijeme liječenja aprepitantom te tijekom 2 tjedna nakon svakog trodnevnog režima liječenja aprepitantom za prevenciju mučnine i povraćanja izazvanih kemoterapijom (vidjeti dio 4.4).

Prilikom primjene jednokratne doze aprepitanta 125 mg 1. dan te 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja zdravim ispitanicima čije je stanje stabilizirano kroničnim liječenjem varfarinom, 3. dan liječenja nije opažen nikakav učinak lijeka aprepitant na AUC R(+), odnosno S(-) varfarina u plazmi; međutim, 5 dana nakon završetka liječenja aprepitantom zamijećeno je sniženje najniže koncentracije S(-) varfarina (supstrata CYP2C9) od 34%, a INR se snizio za 14%.

Tolbutamid

Kad je tolbutamid primijenjen u jednokratnoj peroralnoj dozi od 500 mg prije trodnevnog režima liječenja aprepitantom te 4., 8. i 15. dana liječenja, aprepitant u dozi od 125 mg na dan 1. dan i u dozi od 80 mg na dan 2. i 3. dan liječenja smanjio je AUC tolbutamida (supstrata CYP2C9) za 23%

4. dan, za 28% 8. dan te za 15% 15. dan.

Hormonski kontraceptivi

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene aprepitanta. Dok traje liječenje aprepitantom i 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze lijeka aprepitant treba koristiti zamjenske odnosno dodatne nehormonske metode kontracepcije.

U kliničkom ispitivanju pojedinačne doze peroralnog kontraceptiva koji je sadržavao etinilestradiol i noretindron primijenjene su 1. do 21. dan liječenja, uz aprepitant primijenjen kao režim od 125 mg 8. dan te 80 mg na dan 9. i 10. dana u kombinaciji s ondanzetronom u intravenskoj dozi od 32 mg 8. dan i peroralnim deksametazonom u dozi od 12 mg 8. dan te 8 mg 9., 10. i 11. dan. Od 9. do 21. dana ispitivanja zamijećeno je sniženje najniže koncentracije etinilestradiola od čak 64%, odnosno najniže koncentracije noretindrona od čak 60%.

Antagonisti 5-HT₃

U kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova, aprepitant nije imao klinički važne učinke na farmakokinetiku ondanzetrona, granizetrona niti hidrodolazetrona (aktivnog metabolita dolazetrona).

Djelovanje drugih lijekova na farmakokinetiku aprepitanta

Treba pažljivo razmotriti istodobnu primjenu aprepitanta i djelatnih tvari koje inhibiraju aktivnost CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola, posakonazola, klaritromicina, telitromicina, nefazodona i inhibitora proteaze) jer se očekuje da bi takva kombinacija mogla višestruko povisiti koncentraciju aprepitanta u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu aprepitanta i djelatnih tvari koje snažno induciraju aktivnost CYP3A4 (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) jer takva kombinacija dovodi do sniženja koncentracije aprepitanta u plazmi, što može dovesti do smanjenja djelotvornosti aprepitanta. Ne preporučuje se istodobna primjena aprepitanta i biljnih lijekova koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

Ketokonazol

Primjena jednokratne doze aprepitanta od 125 mg 5. dan desetodnevno režima liječenja s 400 mg na dan ketokonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, AUC aprepitanta povećao se približno 5 puta a srednje terminalno poluvrijeme aprepitanta produljilo se približno 3 puta.

Rifampicin

Jednokratna primjena aprepitanta u dozi od 375 mg 9. dan tijekom četrnaestodnevno režima liječenja sa 600 mg na dan rifampicina snažnog induktora CYP3A4, smanjila je AUC aprepitanta za 91% te skratila srednje terminalno poluvrijeme za 68%.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Djelotvornost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena tijekom primjene i u razdoblju od 28 dana nakon primjene aprepitanta. Dok traje liječenje aprepitantom i 2 mjeseca nakon uzimanja posljednje doze aprepitanta treba koristiti zamjenske odnosno dodatne nehormonske metode kontracepcije (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o izloženosti aprepitantu u trudnoći. Nije potpuno određena moguća reproduktivna toksičnost aprepitanta jer se u istraživanjima na životinjama primjenom doze od 125 mg/80 mg nisu mogle postići koncentracije koje bi bile više od terapijskih izloženosti u ljudi. Ta istraživanja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embriofetalni razvoj, okot niti postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Nije poznato mogu li promjene u regulaciji neurokinina utjecati na reprodukciju. Aprepitant se ne smije uzimati u trudnoći, osim ako to nije nužno.

Dojenje

Aprepitant se izlučuje u mlijeko štakorica. Nije poznato izlučuje li se aprepitant u majčino mlijeko u ljudi, stoga se ne preporučuje dojenje tijekom liječenja aprepitantom.

Plodnost

Nije potpuno određena moguća reproduktivna toksičnost aprepitanta jer se u istraživanjima na životinjama nisu mogle postići koncentracije koje bi bile više od terapijskih izloženosti u ljudi. Ta istraživanja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke na učinkovitost parenja, plodnost, embriofetalni razvoj, broj i pokretljivost spermija (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aprepitant malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima, biciklima i rada sa strojevima. Nakon primjene aprepitanta mogu se javiti omaglica i umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene aprepitanta ispitana je u približno 6500 odraslih u više od 50 ispitivanja i 184 djece i adolescenata u 2 pivotalna pedijatrijska klinička ispitivanja.

Najčešće nuspojave prijavljene s većom incidencijom u odraslih liječenih aprepitantom nego standardnom terapijom među bolesnicima koji su primali jako emetogenu kemoterapiju (engl. *Highly Emetogenic Chemotherapy*, HEC) bile su: štucanje (4,6% naspram 2,9%), povišeni ALT (2,8% naspram 1,1%), dispepsija (2,6% naspram 2,0%), konstipacija (2,4% naspram 2,0%), glavobolja (2,0% naspram 1,8%) i smanjeni apetit (2,0% naspram 0,5%). Umor je bio najčešća nuspojava prijavljena češće u bolesnika na umjereno emetogenoj kemoterapiji (engl. *Moderately Emetogenic Chemotherapy*, MEC) koji su uzimali aprepitant nego u bolesnika na standardnoj terapiji (1,4% naspram 0,9%).

Najčešće nuspojave prijavljene s većom incidencijom u pedijatrijskih bolesnika liječenih aprepitantom nego kontrolnim režimom dok su primali emetogenu kemoterapiju zbog raka bile su štucavica (3,3 % naspram 0,0 %) i crvenilo uz osjećaj vrućine (1,1 % naspram 0,0 %).

Tablični popis nuspojava

Sljedeće nuspojave zabilježene su u zbirnoj analizi podataka iz HEC i MEC ispitivanja s većom incidencijom uz aprepitant nego uz standardnu terapiju u odraslih ili pedijatrijskih bolesnika ili u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Kategorije učestalosti prikazane u tablici temelje se na ispitivanjima u odraslih; opažene učestalosti u pedijatrijskim ispitivanjima bile su slične ili manje, osimako su prikazane u tablici. Neke manje česte nuspojave zamijećene u odraslih nisu zamijećene u pedijatrijskim ispitivanjima.

Učestalost pojavljivanja nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	kandidijaza, stafilokokna infekcija	rijetko
Poremećaji krvi i limfnog sustava	febrilna neutropenija, anemija	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaktičke reakcije	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjeni apetit	često
	polidipsija	rijetko
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost	manje često
	dezorijentacija, euforično raspoloženje	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
	omaglica, somnolencija	manje često
	kognitivni poremećaj, letargija, disgeuzija	rijetko
Poremećaji oka	konjunktivitis	rijetko
Poremećaji uha i labirinta	tinitus	rijetko
Srčani poremećaji	palpitacije	manje često
	bradikardija, kardiovaskularni poremećaj	rijetko
Krvožilni poremećaji	navale vrućine/crvenilo uz osjećaj vrućine	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	štucanje	često
	orofaringealna bol, kihanje, kašalj, sekrecija iz nosa u ždrijelo, nadraženo grlo	rijetko
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, dispepsija	često
	podrigivanje, mučnina†, povraćanje†, gastroezofagealna refluksna bolest, bol u abdomenu, suha usta, flatulencija	manje često
	perforirani vrijed na dvanaesniku, stomatitis, abdominalna distenzija, tvrda stolica, neutropenični kolitis	rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, akne	manje često
	reakcije fotosenzitivnosti, hiperhidroza, seboreja, kožne lezije, osip koji svrbi, Stevens- Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	rijetko
	pruritus, urtikarija	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićna slabost, grčevi u mišićima	rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	dizurija	manje često
	polakizurija	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	često
	astenija, slabost	manje često
	edem, osjećaj nelagode u prsima, poremećaj hoda	rijetko
Pretrage	povišene vrijednosti ALT	često
	povišene vrijednosti AST, povišene vrijednosti alkalne fosfataze	manje često
	eritrociti u urinu, hiponatrijemija, gubitak tjelesne težine, smanjeni broj neutrofila, glukoza u urinu, učestalo mokrenje	rijetko

† Mučnina i povraćanje uzeti su kao parametri djelotvornosti u prvih 5 dana liječenja nakon kemoterapije, a tek nakon toga su prijavljeni kao nuspojave.

Opis odabranih nuspojava:

Profil nuspojava u odraslih u višekratnim ciklusima produžetka HEC i MEC ispitivanja (najviše šest) uglavnom je bio sličan onom zabilježenom u prvom ciklusu kemoterapije.

U drugom ispitivanju s aktivnom kontrolom s 1169 odraslih bolesnika koji su primali aprepitant i HEC, profil nuspojava uglavnom je bio sličan onom zabilježenom u ostalim HEC ispitivanjima s aprepitantom.

Sljedeće nuspojave zabilježene su češće u odraslih bolesnika koji su primali aprepitant zbog postoperativne mučnine i povraćanja (engl. *postoperative nausea and vomiting*, PONV) nego u bolesnika koji su primali ondanzetron: bol u gornjem dijelu abdomena, neobični zvukovi u crijevima, konstipacija*, dizartrija, dispneja, hipoestezija, nesаница, mioza, mučnina, poremećaji osjeta, nelagoda u truhu, sub-ileus*, smanjena oštrina vida, piskanje pri disanju.

*Prijavljeno u bolesnika koji su uzimali više doze aprepitanta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je za prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja treba prekinuti primjenu aprepitanta i primijeniti opće potpuno liječenje te nadzirati bolesnika. Budući da aprepitant djeluje antiemetički, izazivanje povraćanja primjenom lijekova moglo bi biti neučinkovito.

Aprepitant se ne može ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiemetici i lijekovi za suzbijanje mučnine, ATK oznaka: A04AD12

Aprepitant je selektivan antagonist visokog afiniteta za ljudski receptor neurokinina 1 (NK1) supstancije P.

Trodnevni režim liječenja aprepitantom u odraslih

U dva randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja s ukupno 1094 odraslih bolesnika koji primaju kemoterapiju koja je uključivala cisplatin u dozi od ≥ 70 mg/m², uspoređen je režim liječenja aprepitantom u kombinaciji s ondanzetronom/deksametazonom (vidjeti dio 4.2) sa standardnim režimom (placebo s ondanzetronom primijenjenim intravenski u dozi od 32 mg 1. dana te peroralnim deksametazonom u dozi od 20 mg 1. dan i 8 mg dvaput na dan 2. do 4. dana). Iako se u kliničkim ispitivanjima primjenjivala intravenska doza ondanzetrona od 32 mg, ta se doza više ne preporučuje. Vidjeti informacije o lijeku za odabrani antagonist 5-HT₃ za odgovarajuće informacije o doziranju.

Djelotvornost je ocijenjena na temelju sljedeće skupne mjere: potpuni odgovor (definiran kao izostanak povraćanja i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma), prvenstveno u prvom ciklusu liječenja. Analizirani su rezultati svakoga ispitivanja zasebno, a potom i udruženo za oba ispitivanja.

U Tablici 1 sažeti su ključni rezultati dobiveni analizom udruženih podataka.

Tablica 1

Postotak odraslih bolesnika koji su primali jako emetogenu kemoterapiju i koji su odgovorili na liječenje, prema terapijskoj skupini i fazi liječenja – 1. Ciklus

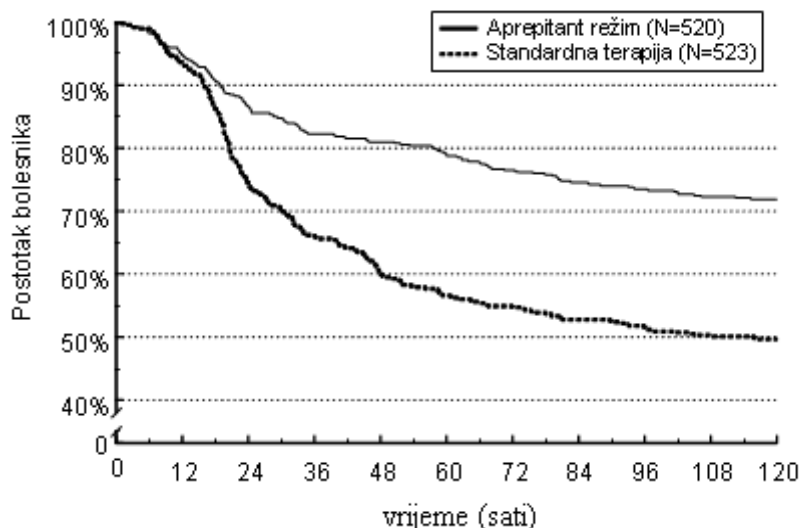
KOMPOZITNA MJERA	Režim s aprepitantom (N= 521) [†] %	Standardna Terapija (N= 524) [†] %	Razlike* % (95% CI)	
Potpuni odgovor (izostanak povraćanja i bez dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 sata	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 sati	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
POJEDINAČNE MJERE				
Bez povraćanja (izostanak povraćanja bez obzira na primjenu dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 sata	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 sati	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Izostanak značajne mučnine (<25 mm na vizualnoj analognoj ljestvici 0-100 mm)				
Ukupno (0-120 sati)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 sati	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Intervali pouzdanosti izračunati su bez prilagođavanja prema spolu i istodobnoj kemoterapiji, koji su obuhvaćeni primarnom analizom omjera šansi logističkih modela.

[†] Za jednog bolesnika koji je liječen aprepitantom dostupni su bili podaci samo iz akutne faze te je isključen iz ukupne analize i analize kasnije faze liječenja; za jednoga bolesnika koji je primao standardni režim dostupni su bili podaci samo iz kasnije faze te je isključen iz ukupne analize i analize akutne faze liječenja.

Procijenjeno vrijeme do prvog povraćanja u analizi udruženih podataka prikazano je pomoću Kaplan-Meierove krivulje na Slici 1.

Slika 1
Postotak odraslih bolesnika koji su primali jako emetogenu kemoterapiju i koji određeno vrijeme nisu povraćali - 1. Ciklus



Statistički značajne razlike u djelotvornosti zabilježene su i u svakom od ova dva ispitivanja zasebno. U ista je 2 klinička ispitivanja 851 odrasli bolesnik nastavio višeciklusnu kemoterapiju do najviše pet dodatnih ciklusa. U svim je ciklusima režim liječenja aprepitantom održao djelotvornost.

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s ukupno 866 odraslih bolesnika (864 žene i 2 muškarca) na kemoterapiji ciklofosamidom u dozi od 750-1500 mg/m², odnosno kombinacijom ciklofosamida u dozi od 500-1500 mg/m² s doksorubicinom (≤60 mg/m²) ili

epirubicinom ($\leq 100 \text{ mg/m}^2$), uspoređeni su režim liječenja aprepitantom u kombinaciji s ondanzetronom/deksametazonom (vidjeti dio 4.2) i standardnom terapijom (placebo s ondanzetronom u peroralnoj dozi od 8 mg dvaput na dan 1. dan te svakih 12 sati 2. i 3. dan i deksametazonom u peroralnoj dozi od 20 mg 1. dan).

Djelotvornost je ocijenjena na temelju sljedeće skupne mjere: potpun odgovor definiran kao izostanak povraćanja i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma), prvenstveno u prvom ciklusu liječenja.

U Tablici 2 sažeti su ključni rezultati ispitivanja.

Tablica 2

Postotak odraslih bolesnika koji su odgovorili na liječenje, prema terapijskoj skupini i fazi liječenja – 1. ciklus, umjereno emetogena kemoterapija

KOMPOZITNA MJERA	Režim s aprepitantom (N= 433) [†] %	Standardna terapija (N= 424) %	Razlike* % (95% CI)	
Potpuni odgovor (izostanak povraćanja i bez dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 sata	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 sati	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
POJEDINAČNE MJERE				
Bez povraćanja (izostanak povraćanja bez obzira na primjenu dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 sata	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 sati	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Izostanak značajne mučnine (<25 mm na vizualnoj analognoj ljestvici 0-100 mm)				
Ukupno (0-120 sati)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 sata	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 sati	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Intervali pouzdanosti izračunati su bez prilagođavanja prema dobi (<55 godina, ≥ 55 godina) i ispitivaču, a koji su obuhvaćeni primarnom analizom omjera šansi logističkih modela.

[†] Za jednog bolesnika koji je primao režim s aprepitantom dostupni su bili podaci samo iz akutne faze te je isključen iz ukupne analize i analize kasnije faze liječenja.

U istom su kliničkom ispitivanju 744 odrasla bolesnika nastavila višeciklusnu kemoterapiju do najviše tri dodatna ciklusa. U svim je ciklusima režim liječenja aprepitantom održao djelotvornost.

U drugom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama, režim liječenja aprepitantom uspoređen je sa standardnom terapijom u 848 odraslih bolesnika (652 žene, 196 muškaraca) koji su primali kemoterapiju koja je obuhvaćala intravensku primjenu bilo koje doze oksaliplatina, karboplatina, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotekana, daunorubicina, doksorubicina; intravenski ciklofosamid ($< 1500 \text{ mg/m}^2$); ili intravenski citarabin ($> 1 \text{ g/m}^2$). Bolesnici koji su primali aprepitant liječili su kemoterapijom različite vrste tumora, uključujući rak dojke (52%), rak organa probavnog sustava uključujući kolorektalni rak (21%), rak pluća (13%) te rak organa ginekološkog sustava (6%). Režim liječenja aprepitantom u kombinaciji s ondanzetronom/deksametazonom (vidjeti dio 4.2) uspoređen je sa standardnom terapijom (placebo s ondanzetronom u peroralnoj dozi od 8 mg dvaput na dan 1. dan te svakih 12 sati 2. i 3. dan i deksametazonom u peroralnoj dozi od 20 mg 1. dan).

Ocjena djelotvornosti zasnivala se na temelju sljedećih primarnih i ključnih sekundarnih mjera ishoda:

izostanak povraćanja tijekom cijelog razdoblja (0 do 120 sati nakon kemoterapije), procjena sigurnosti i podnošljivosti režima liječenja mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom (CINV) aprepitantom te potpuni odgovor (definiran kao izostanak povraćanja i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma) tijekom cijelog razdoblja (0 do 120 sati nakon kemoterapije). Osim toga, izostanak klinički značajne mučnine tijekom cijelog razdoblja (0 do 120 sati nakon kemoterapije) ocijenjen je kao eksploratorna mjera ishoda te u *post-hoc* analizi akutne i kasnije faze.

U Tablici 3 sažeti su ključni rezultati ispitivanja.

Tablica 3

Postotak odraslih bolesnika koji su odgovorili na liječenje, prema terapijskoj skupini i fazi liječenja za Ispitivanje 2 –1. Ciklus umjereno emetogena kemoterapija

	Režim s aprepitantom (N= 425) %	Standardna terapija (N= 406) %	Razlike* % (95% CI)	
Potpuni odgovor (izostanak povraćanja i bez dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 sata	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 sati	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Bez povraćanja (izostanak povraćanja bez obzira na dodatnih lijekova)				
Ukupno (0-120 sati)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 sata	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 sati	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Izostanak značajne mučnine (<25 mm na vizualnoj analognoj ljestvici 0-100 mm)				
Ukupno (0-120 sati)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 sata	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 sati	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Intervali pouzdanosti izračunati su bez prilagođavanja prema spolu i mjestu raka, koji su obuhvaćeni primarnom analizom pomoću logističkih modela.

Korist kombinacijskog liječenja aprepitantom u cijeloj ispitivanoj populaciji većinom proizlazi iz rezultata u bolesnika koji su imali slabu kontrolu simptoma uz standardnu terapiju, kao što su žene, iako su rezultati bili numerički bolji bez obzira na dob, vrstu tumora ili spol. Potpuni odgovor na režim liječenja aprepitantom postiglo je 209/324 (65%) žena i 83/101 (82%) muškaraca, a standardnom terapijom 161/320 (50%) žena i 68/87 (78%) muškaraca.

Pedijatrijska populacija

U randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju kontroliranom aktivnim komparatorom koje je uključilo 302 djece i adolescenata (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) koji su primali umjereno ili jako emetogenu kemoterapiju, režim liječenja aprepitantom bio je uspoređen s kontrolnim režimom liječenja za sprječavanje CINV-a. Djelotvornost aprepitanta bila je procijenjena u jednom ciklusu (1. ciklusu). Bolesnici su imali priliku na otvoren način primiti aprepitant u daljnjim ciklusima (od 2. do 6. ciklusa po izboru); međutim, djelotvornost nije bila procijenjena u tim ciklusima u kojima se aprepitant uzimao po izboru. Režim liječenja aprepitantom za adolescente u dobi od 12 do 17 godina (n=47) sastojao se od aprepitant kapsula 125 mg peroralno 1. dana i 80 mg na dan 2. i 3. dana u kombinaciji s ondanzetronom 1. dana. Režim liječenja aprepitantom za djecu u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina (n=105) sastojao se od aprepitant praška za oralnu suspenziju u dozi od 3,0 mg/kg (do 125 mg) peroralno 1. dana i 2,0 mg/kg (do 80 mg) peroralno 2. i 3. dana u kombinaciji s ondanzetronom 1. dana. Kontrolni režim liječenja u adolescenata u dobi od 12 do 17 godina (n=48) i

djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina (n=102) sastojao se od placeba za aprepitant 1., 2. i 3. dana u kombinaciji s ondanzetronom 1. dana. Aprepitant ili placebo i ondanzetron bili su primijenjeni 1 sat odnosno 30 minuta prije početka kemoterapije. Bila je dopuštena primjena intravenskog deksametazona u sklopu antiemetičkog režima liječenja u pedijatrijskih bolesnika u obje dobne skupine, prema procjeni liječnika. U pedijatrijskih bolesnika koji su primali aprepitant bilo je potrebno sniziti dozu deksametazona (50 %). Sniženje doze nije bilo potrebno u pedijatrijskih bolesnika koji su primali kontrolni režim. Deksametazon je bio primijenjen u sklopu režima liječenja u 1. ciklusu u 29 % pedijatrijskih bolesnika u skupini koja je primala aprepitant i u 28 % pedijatrijskih bolesnika u skupini koja je primala kontrolni režim.

Antiemetičko djelovanje aprepitanta bilo je procijenjeno tijekom petodnevnog (120 sati) razdoblja nakon početka kemoterapije 1. dana. Primarni ishod bio je potpuni odgovor u kasnoj fazi (25 do 120 sati nakon početka kemoterapije) u 1. ciklusu. Ključni rezultati ispitivanja sažeto su prikazani u Tablici 4.

Tablica 4

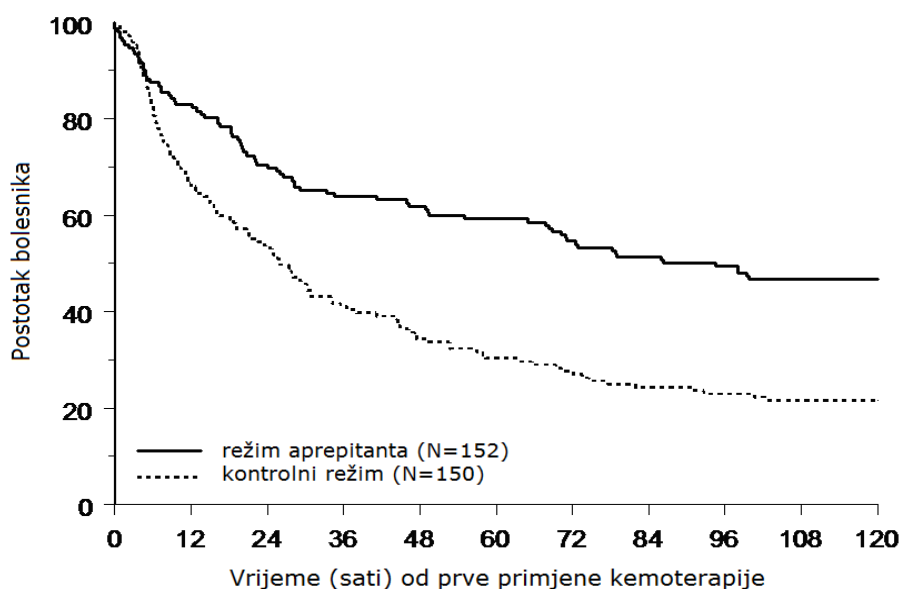
Broj (%) pedijatrijskih bolesnika s potpunim odgovorom koji nisu povraćali prema terapijskoj skupini i fazi - 1. ciklus (populacija planirana za liječenje)

	Režim liječenja aprepitantom n/m (%)	Kontrolni režim liječenja n/m (%)
PRIMARNI ISHOD		
Potpuni odgovor* - kasna faza	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
DRUGI PRETHODNO ODREĐENI ISHODI		
Potpuni odgovor* - akutna faza	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Potpuni odgovor* - cijelo razdoblje	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Bez povraćanja [§] - cijelo razdoblje	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
<p>*Potpuni odgovor = bez povraćanja ili dizanje želuca ili nadražaja na povraćanje i bez primjene dodatnih lijekova za olakšanje simptoma. [†]p < 0,01 u usporedbi s kontrolnim režimom [‡]p < 0,05 u usporedbi s kontrolnim režimom [§]Bez povraćanja = bez povraćanja ili dizanje želuca ili nadražaja na povraćanje n/m = broj bolesnika sa željenim odgovorom/broj bolesnika uključenih u toj vremenskoj točki. Akutna faza: od 0 do 24 sata nakon početka kemoterapije. Kasna faza: od 25 do 120 sati nakon početka kemoterapije. Cijelo razdoblje: od 0 do 120 sati nakon početka kemoterapije.</p>		

Procijenjeno vrijeme do prvog povraćanja nakon početka kemoterapijskog liječenja bilo je dulje u skupini koja je primala aprepitant (procijenjeni medijan vremena do prvog povraćanja bio je 94,5 sati) nego u skupini koja je primala kontrolni režim liječenja (procijenjeni medijan vremena do prvog povraćanja bio je 26,0 sati), kako prikazuju Kaplan-Meierove krivulje u Slici 2.

Slika 2

Vrijeme do prve epizode povraćanja nakon početka primjene kemoterapije - pedijatrijski bolesnici u cijelom razdoblju - 1. ciklus (populacija planirana za liječenje)



Analiza djelotvornosti u podpopulacijama u 1. ciklusu pokazala je da je, bez obzira na dobnu kategoriju, spol, primjenu deksametazona zbog antiemetičke profilakse i emetogenost kemoterapije, režim liječenja s aprepitantom osigurao bolju kontrolu nego kontrolni režim u pogledu ishoda potpunog odgovora.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Aprepitant pokazuje nelinearnu farmakokinetiku. S povećanjem doze smanjuju se i klirens i apsolutna bioraspoloživost lijeka.

Apsorpcija

Srednja apsolutna oralna bioraspoloživost aprepitanta je 67% za kapsule od 80 mg te 59% za kapsule od 125 mg. Srednja vršna koncentracija aprepitanta u plazmi (C_{max}) postignuta je nakon otprilike 4 sata (t_{max}). Peroralna primjena kapsule uz standardni doručak energetske vrijednosti oko 800 Kcal dovela je do povećanja AUC aprepitanta za najviše 40%. Ovo se povećanje ne smatra klinički značajnim.

Farmakokinetika aprepitanta pokazala se nelinearnom u cijelom kliničkom rasponu doza. U mladih i zdravih odraslih osoba povećanje $AUC_{0-\infty}$ bilo je 26% veće od proporcionalnog dozi u rasponu jednokratnih doza od 80 mg i 125 mg primijenjenih nakon obroka.

Nakon peroralne primjene jedne aprepitant 125 mg kapsule 1. dan te aprepitant 80 mg kapsula jedanput na dan 2. i 3. dan, AUC_{0-24hr} aprepitanta (srednja vrijednost \pm SD) iznosio je $19,6 \pm 2,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 1. dana, odnosno $21,2 \pm 6,3$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 3. dan liječenja. C_{max} je iznosila $1,6 \pm 0,36$ $\mu\text{g/ml}$ 1. dan te $1,4 \pm 0,22$ $\mu\text{g/ml}$ 3. dan.

Distribucija

Aprepitant se u visokom postotku veže za proteine, u prosjeku 97%. U ljudi je geometrijska sredina prividnog volumena raspodjele lijeka u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) približno 66 l.

Biotransformacija

Aprepitant podliježe opsežnom metabolizmu. Unutar 72 sata od jednokratne intravenske primjene [¹⁴C]-fosaprepitanta (prolijek aprepitanta) u dozi od 100 mg u zdravih mladih odraslih osoba, oko 19% radioaktivnosti u plazmi otpada na aprepitant, što ukazuje na znatnu prisutnost njegovih metabolita u plazmi. U ljudskoj je plazmi utvrđena prisutnost dvanaest metabolita aprepitanta. Aprepitant se pretežno metabolizira oksidacijom na morfolinskom prstenu i njegovim postraničnim lancima, a nastali metaboliti su pokazali tek slabu aktivnost. *In vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre ukazuju da se aprepitant prvenstveno metabolizira putem izoenzima CYP3A4, uz tek manji mogući doprinos izoenzima CYP1A2 i CYP2C19.

Eliminacija

Aprepitant se putem mokraće izlučuje samo u promijenjenom obliku. Njegovi se metaboliti izlučuju mokraćom te bilijarnom ekskrecijom putem fecesa. Nakon jednokratne intravenske primjene [¹⁴C]-fosaprepitanta, prolijeka aprepitanta, u dozi od 100 mg u zdravih ispitanika, 57% radioaktivnosti pronađeno je u mokraći, a 45% u fecesu.

Klirens aprepitanta iz plazme ovisi o dozi te opada s njezinim povećanjem, a raspon mu je od otprilike 60-72 ml/min unutar terapijskoga raspona doza. Terminalno poluvrijeme varira od približno 9 do 13 sati.

Farmakokinetika u posebnim skupinama bolesnika

Starije osobe

Nakon jednokratne peroralne primjene doze aprepitanta od 125 mg 1. dan te 80 mg jedanput na dan od 2. do 5. dana, u starijih je osoba (≥65 godina) AUC_{0-24hr} aprepitanta bio viši za 21% 1. dana, odnosno 36% viši 5. dana liječenja, u usporedbi s mlađim odraslim osobama. Osim toga je u starijih osoba C_{max} bio 10% viši 1. dan, odnosno 24% viši 5. dan, u usporedbi s mlađim odraslim osobama. Ove se razlike ne smatraju klinički značajnima. Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka aprepitanta u starijih bolesnika.

Spol

Nakon jednokratne peroralne primjene doze aprepitanta od 125 mg C_{max} aprepitanta bio je 16% viši u žena nego u muškaraca. Poluvrijeme aprepitanta je 25% kraće u žena nego u muškaraca, ali im se t_{max} javlja otprilike podjednako. Ove se razlike ne smatraju klinički značajnima. Nije potrebno prilagođavati dozu aprepitanta s obzirom na spol.

Oštećenje funkcije jetre

Utjecaj blagog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) na farmakokinetiku aprepitanta nije klinički značajan. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Iz dostupnih podataka nije moguće izvući zaključke o utjecaju umjerenog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) na farmakokinetiku aprepitanta. Nema kliničkih niti farmakokinetičkih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl <30 ml/min), i bolesnici sa završnim stadijem bolesti bubrega (ESRD-om) na hemodijalizi primili su jednokratnu dozu od 240 mg aprepitanta.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega AUC_{0-∞} ukupnog aprepitanta (slobodnog i vezanog na proteine) snizio se za 21%, a C_{max} za 32% u odnosu na zdrave ispitanike. U ispitanika s ESRD-om na hemodijalizi AUC_{0-∞} ukupnog aprepitanta snizio se za 42%, a C_{max} za 32%. Umjereno smanjeno vezanje aprepitanta za proteine u bolesnika s bubrežnom bolešću nije značajno utjecalo na AUC nevezanog, farmakološki aktivnog aprepitanta u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike. Hemodijaliza provedena 4 sata ili 48 sati nakon primjene aprepitanta nije značajno utjecala na njegovu farmokinetiku; u dijalizatu je pronađeno tek manje od 0,2% doze.

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i u bolesnika s ESRD-om koji su na hemodijalizi nije potrebno prilagođavati dozu aprepitanta.

Pedijatrijska populacija

Primjenom kapsula aprepitanta (125/80/80-mg) kao trodnevnog režima liječenja u adolescentnih bolesnika (u dobi od 12 do 17 godina), u većine je bolesnika 1. Dana postignut AUC_{0-24hr} iznad 17 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ s koncentracijama (C_{min}) na kraju 2. i 3. dana iznad 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Medijan vršnih koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosio je približno 1,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1. dana i nastupio je nakon približno 4 sata. U sklopu trodnevnog režima liječenja, doziranjem aprepitant praška za oralnu suspenziju (3/2/2-mg/kg) u bolesnika u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 godina, u većine je bolesnika 1. dana postignut AUC_{0-24hr} iznad 17 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ s koncentracijama (C_{min}) na kraju 2. i 3. dana iznad 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Medijan vršnih koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosio je približno 1,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 1. dana i nastupio je između 5 i 7 sati.

Populacijska farmakokinetička analiza aprepitanta u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 mjeseci do 17 godina) ukazuje na to da spol i rasa nemaju klinički značajan učinak na farmakokinetiku aprepitanta.

Odnos između koncentracije i učinka lijeka

Ispitivanja pomoću pozitronske emisijske tomografije (PET) primjenom obilježivača visoko specifičnog za NK_1 -receptore u zdravih mladića, pokazala su da prolaz aprepitanta u mozak i vezanje na NK_1 -receptore ovisi o dozi i koncentraciji lijeka u plazmi. Predviđa se da će se pri koncentraciji aprepitanta u plazmi postignutoj trodnevnim režimom primjene aprepitanta u odraslih vezati na više od 95% NK_1 -receptora u mozgu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. Treba, međutim, istaknuti da je sistemska izloženost glodavaca bila slična ili čak niža od terapijske izloženosti u ljudi pri dozi od 125 mg/80 mg. Konkretno, premda pri ovim razinama nisu zamijećeni štetni učinci u istraživanjima djelovanja na reprodukciju, razine izloženosti kod životinja nisu dovoljne za odgovarajuću procjenu rizika za ljude.

U ispitivanju toksičnosti na mladunčadi štakora, liječenje aprepitantom od 10. do 63. postnatalnog dana dovelo je do ranijeg otvaranja vagine u ženki kod doza od 250 mg/kg dvaput na dan i do kasnijeg razdvajanja prepucija u mužjaka kod doza od od 10 mg/kg dvaput na dan. Nije bilo margine za klinički važnu izloženost. Nije bilo učinaka povezanih s liječenjem na parenje, plodnost ili embriofetalno preživljenje, kao ni patoloških promjena na reproduktivnim organima. U ispitivanju toksičnosti na mladunčadi pasa liječene od 14. do do 42. postnatalnog dana opažena je smanjena težina testisa i veličine Leydigovih stanica u mužjaka kod doze od 6 mg/kg na dan i povećana težina uterusa, hipertrofija uterusa i cerviksa te edem vaginalnog tkiva u ženki kod doza od 4 mg/kg na dan. Nije bilo margine za klinički važnu izloženost aprepitantu. Za kratkotrajno liječenje sukladno režimu preporučenih doza, smatra se da ovi nalazi najvjerojatnije nemaju kliničku važnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

saharoza

celuloza, mikrokristalična Sphere 500 (E 460)

hidroksipropilceluloza (HPC-SL) (E 463)

natrijev laurilsulfat

Ovojnica kapsule (125 mg)

želatina

titanijev dioksid (E 171)

željezov oksid, crveni (E 172)

Ovojnica kapsule (80 mg)

želatina

titanijev dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al-OPA/Al/PVC blister s jednom kapsulom od 125 mg.

Al-OPA/Al/PVC blister s dvije kapsule od 80 mg.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-208260366

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. listopada 2018./ 17. kolovoza 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. kolovoza 2023.