

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

EMEND® 125mg kapsule tvrde

EMEND® 80mg kapsule tvrde

INN: aprepitant

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna EMEND kapsula od 125 mg sadrži 125 mg aprepitanta.

Jedna EMEND kapsula od 80 mg sadrži 80 mg aprepitanta.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 125 mg saharoze (u kapsuli od 125 mg).

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna kapsula sadrži 80 mg saharoze (u kapsuli od 80 mg).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Kapsula od 125 mg je tvrda neprovidna kapsula, sa belim telom i ružičastom kapom i poprečno utisnutim crnim oznakama "462" i "125 mg" na telu kapsule.

Kapsula od 80 mg je tvrda neprovidna kapsula, sa belim telom i belom kapom i poprečno utisnutim crnim oznakama "461" i "80 mg" na telu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција mučnine i povraćanja koji su izazvani visoko i umereno emetogenom hemioterapijom maligniteta kod odraslih i adolescenata starijih od 12 godina.

Lek EMEND 125 mg / 80 mg se daje kao deo kombinovane terapije (videti odeljak 4.2).

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli

Lek EMEND se daje tri dana u sklopu terapijskog režima koji obuhvata kortikosteroid i 5-HT₃ antagonist. Preporučena oralna doza je jedna kapsula od 125 mg, prvog dana terapije, jedan sat pre početka hemioterapije, a zatim po jedna kapsula od 80 mg, drugog i trećeg dana terapije, ujutro.

Sledeći terapijski režimi su preporučeni kod odraslih radi sprečavanja mučnine i povraćanja izazvanih emetogenom hemioterapijom maligniteta:

Režim pri visoko emetogenoj hemioterapiji

	Prvi dan lečenja	Drugi dan lečenja	Treći dan lečenja	Četvrti dan lečenja
EMEND	125 mg oralno	80 mg oralno	80 mg oralno	Ništa
Deksametazon	12 mg oralno	8 mg oralno	8 mg oralno	8 mg oralno
5-HT ₃ antagonisti	Uobičajena doza 5-HT ₃ antagonista. Za informacije o doziranju videti sažetak karakteristika leka određenog 5-HT ₃ antagoniste	Ništa	Ništa	Ništa

Deksametazon se daje 30 minuta pre započinjanja hemioterapije prvog dana terapije, a zatim ujutru od drugog do četvrtog dana terapije. Doza deksametazona određena je na osnovu interakcija sa drugim lekovima.

Režim pri umereno emetogenoj hemioterapiji

	Prvi dan lečenja	Drugi dan lečenja	Treći dan lečenja
EMEND	125 mg oralno	80 mg oralno	80 mg oralno
Deksametazon	12 mg oralno	Ništa	Ništa
5-HT ₃ antagonisti	Uobičajena doza 5-HT ₃ antagonista. Za informacije o doziranju videti sažetak karakteristika leka određenog 5-HT ₃ antagoniste	Ništa	Ništa

Deksametazon se daje 30 minuta pre započinjanja hemioterapije prvog dana terapije. Doza deksametazona određena je na osnovu interakcija sa drugim lekovima.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti (uzrasta od 12 do 17 godina)

LekEMEND se daje tokom tri dana u sklopu terapijskog režima koji obuhvata 5-HT₃ antagonistu. Preporučena doza EMEND kapsula je 125 mg oralno prvog dana terapije i 80 mg oralno drugog i trećeg dana terapije. EMEND se primenjuje oralno 1 sat pre hemioterapije prvog, drugog i trećeg dana terapije. Ako se hemioterapija ne daje drugog i trećeg dana, EMEND treba primeniti ujutro. Pogledajte sažetak karakteristika leka izabranog 5-HT₃ antagoniste za informacije o odgovarajućem doziranju. Ako se istovremeno sa lekom EMEND primenjuje kortikosteroid, kao što je deksametazon, treba primeniti dozu kortikosteroida koja je 50% manja od uobičajene doze (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Bezbednost i efikasnost kapsula od 80 mg i 125 mg nije dokazana kod dece mlađe od 12 godina. Nema raspoloživih podataka. Za odgovarajuće doziranje kod odojčadi, male dece i dece uzrasta od 6 meseci do manje od 12 godina, pogledajte Sažetak karakteristika leka za prašak za oralnu suspenziju (prašak za oralnu suspenziju nije registrovan na tržištu Republike Srbije).

Opšte

Podaci o efikasnosti u kombinaciji sa drugim kortikosteroidima i 5-HT₃ antagonistima su ograničeni. Za više podataka o istovremenoj primeni sa kortikosteroidima videti odeljak 4.5. Potražiti kompletne podatke o 5-HT₃ antagonistima koji se daju istovremeno sa ovim lekom u njihovim Sažecima karakteristika leka.

Posebne populacije

Starije osobe (osobe koje imaju ≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih osoba (videti odeljak 5.2).

Pol

Nije potrebno prilagođavati dozu u zavisnosti od pola (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili kod pacijenata u terminalnoj fazi bolesti bubrega koji su na hemodijalizi, nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Podaci o pacijentima sa blagim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni, dok podataka o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre nema. Aprepitant treba koristiti sa oprezom kod ovih pacijenata. (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Način primene

Tvrdu kapsulu je potrebno celu progutati.

Lek EMEND se može uzeti sa hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji drugi sastojak leka naveden u odeljku 6.1.

Istovremena primena sa pimizidom, terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijenti sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre

Podaci o pacijentima sa umerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni, dok podaci o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre nedostaju. Stoga, kod ovih pacijenata lek EMEND treba oprezno primenjivati (videti odeljak 5.2).

CYP3A4-interakcije

Lek EMEND treba oprezno primenjivati kod pacijenata koji istovremeno (peroralno) primenjuju lekove koji se primarno metabolišu putem CYP3A4, a koji imaju malu terapijsku širinu, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, derivati ergot alkaloida, fentanil i hinidin (videti odeljak 4.5). Dodatno, posebnu pažnju treba obratiti pri istovremenoj primeni sa irinotekanom, jer ova kombinacija može dovesti do povećanja toksičnosti irinotekana.

Istovremena primena sa varfarinom (supstrat CYP2C9)

Kod pacijenata na hroničnoj terapiji varfarinom treba strogo pratiti protrombinsko vreme (engl. *International Normalized Ratio* - INR) tokom terapije lekom EMEND, kao i tokom dve nedelje nakon svakog trodnevnog režima lečenja lekom EMEND (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena sa hormonskim kontraceptivima

Efikasnost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena u toku istovremene primene leka EMEND, kao i tokom 28 dana nakon završetka njegove primene. Stoga, dok traje terapija lekom EMEND, kao i dva meseca nakon uzimanja poslednje doze leka EMEND, treba koristiti alternativna nehormonska kontraceptivna sredstva (videti odeljak 4.5).

Pomoćne supstance:

EMEND kapsule sadrže saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Aprepitant (125 mg/80 mg) je supstrat, umereni inhibitor, ali i induktor CYP3A4. Aprepitant takođe indukuje CYP2C9. Tokom lečenja lekom EMEND dolazi do inhibicije CYP3A4. Nakon završetka terapije, lek EMEND dovodi do prolazne blage indukcije CYP2C9, CYP3A4 i glukuronidacije. Izgleda da aprepitant ne stupa u interakciju sa P-glikoproteinskim transporterom, na šta ukazuje izostanak interakcije aprepitanta sa digoksinom.

Efekat aprepitanta na farmakokinetiku drugih lekova

CYP3A4 inhibicija:

Kao umereni inhibitor CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) može da dovede do povećanja koncentracija u plazmi onih lekova koji se metabolišu putem CYP3A4 ako se primenjuju istovremeno sa lekom EMEND. Ukupna izloženost oralno primenjenih supstrata CYP3A4 može da se poveća oko tri puta kod istovremene trodnevne primene leka EMEND, a očekuje se da će efekat aprepitanta na njihovu koncentraciju u plazmi biti manji ako se ovi lekovi primenjuju intravenski. Lek EMEND ne sme da se primenjuje zajedno sa pimozidom, terfenadinom, astemizolom ili cisapridom (videti odeljak 4.3). Inhibicija enzima CYP3A4 aprepitantom može dovesti do povećanja koncentracija ovih supstanci u plazmi, usled čega može doći do ozbiljnih ili neželjenih reakcija koje mogu da ugroze život. Oprez je neophodan prilikom istovremene primene leka EMEND i oralno primenjenih lekova koji se primarno metabolišu preko CYP3A4, i male su terapijske širine kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil i hinidin (videti odeljak 4.4).

Kortikosteroidi:

Deksametazon: Tokom istovremenog terapijskog režima sa lekom EMEND 125 mg/80 mg trebalo bi smanjiti uobičajenu oralnu dozu deksametazona za oko 50%. U kliničkim ispitivanjima mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom doza deksametazona određivana je na osnovu njegovih interakcija sa drugim lekovima (videti odeljak 4.2). Lek EMEND primenjen u dozi od 125 mg sa 20 mg deksametazona datog oralno prvog dana, kao i u dozi od 80 mg sa 8 mg/dan deksametazona primenjivanog od drugog do petog dana, povećavao je PIK deksametazona (koji je supstrat CYP 3A4) 2,2 puta prvog i petog dana.

Metilprednizolon: Tokom istovremenog terapijskog režima sa lekom EMEND 125 mg/80 mg, treba smanjiti uobičajenu intravensku dozu metilprednizolona za oko 25%, a uobičajenu oralnu dozu za oko 50%. Lek EMEND primenjen u dozi od 125 mg prvog dana i 80 mg dnevno drugog i trećeg dana terapijskog režima, povećavao je PIK metilprednizolona, koji je CYP 3A4 supstrat, 1,3 puta prvog i 2,5 puta trećeg dana terapije, kada se metilprednizolon primeni intravenski u dozi od 125 mg prvog i 40 mg oralno drugog i trećeg dana.

Kod produženog lečenja metilprednizolonom, PIK metilprednizolona može da se smanji unutar dve nedelje od početka primene leka EMEND zato što aprepitant deluje kao induktor CYP3A4. Očekuje se da će ovaj efekat biti izraženiji kod oralne primene metilprednizolona.

Lekovi za hemioterapiju kancera:

U farmakokinetičkim studijama, lek EMEND primenjen u dozi od 125 mg prvog dana lečenja i 80 mg/dan drugog i trećeg dana, nije uticao na farmakokinetiku docetaksela primenjenog intravenski prvog dana lečenja ili vinorelbina primenjenog intravenski prvog ili osmog dana lečenja. Kako je uticaj leka EMEND na farmakokinetiku oralno primenjenih supstrata za CYP3A4 veći nego na farmakokinetiku intravenski primenjenih supstrata za CYP3A4, ne može se isključiti mogućnost interakcije sa oralno primenjenim hemioterapijskim lekovima koji se primarno ili delimično metabolišu putem CYP3A4 (na primer etopozid, vinorelbin). Preporučuje se oprez i dodatni nadzor pacijenata koji primaju ove lekove (videti odeljak 4.4). U

post-marketinškom periodu, nakon istovremene primene aprepitanta i ifosfamida, prijavljena je neurotoksičnost (potencijalna neželjena reakcija ifosfamida).

Imunosupresivi:

Tokom trodnevnog tretmana mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom CINV, očekivano je prolazno umereno povećanje, a potom blago smanjenje u izloženosti imunosupresivima koji se metabolišu putem CYP3A4 (npr. ciklosporin, takrolimus, everolimus i sirolimus). S obzirom na to da trodnevni režim kratko traje, kao i da su ove promene u izloženosti vremenski zavisne, ne preporučuje se smanjenje doze imunosupresiva tokom tri dana istovremene primene sa lekom EMEND.

Midazolam:

Pri istovremenoj primeni sa lekom EMEND (125 mg/80 mg) treba uzeti u obzir potencijalne efekte povećanja koncentracije midazolama i drugih benzodiazepina u plazmi koji se metabolišu putem CYP3A4 (alprazolam, triazolam).

Lek EMEND povećavao je PIK midazolama (osetljivog supstrata CYP3A4) i to 2,3 puta prvog i 3,3 puta petog dana terapije, kada je pojedinačna oralna doza midazolama od 2 mg primenjena istovremeno prvog i petog dana sa lekom EMEND, datog u dozi od 125 mg prvog dana lečenja i 80 mg/dan od drugog do petog dana lečenja.

U drugom kliničkom ispitivanju midazolam je primenjen intravenski u dozi od 2 mg pre trodnevne primene leka EMEND, a zatim četvrtog, osmog i petnaestog dana terapije. Režim doziranja leka EMEND bio je 125 mg prvog dana terapije, a zatim 80 mg dnevno drugog i trećeg dana terapije. Lek EMEND doveo je do povećanja vrednosti PIK midazolama za 25% četvrtog, a zatim do smanjenja PIK midazolama za 19% osmog, odnosno za 4% petnaestog dana lečenja. Ovo dejstvo se nije smatralo klinički značajnim.

U trećem kliničkom ispitivanju intravenske i oralne primene midazolama, lek EMEND (u dozi od 125 mg prvog dana i 80 mg/dan drugog i trećeg dana) primenjivan je u kombinaciji sa ondansetronom (u dozi od 32 mg prvog dana) i sa deksametazonom (u dozi od 12 mg prvog dana i 8 mg od drugog do četvrtog dana). Ova kombinacija (EMEND, ondansetron i deksametazon) dovela je do pada vrednosti PIK oralnog midazolama za 16% šestog, 9% osmog, 7% petnaestog i 17% dvadeset drugog dana. Ovo dejstvo se nije smatralo klinički značajnim.

Završena je još jedna studija sa intravenskom primenom midazolama i oralnom primenom leka EMEND. Midazolam je primenjen intravenski u dozi od 2 mg jedan sat posle oralne primene pojedinačne doze od 125 mg leka EMEND. PIK u plazmi midazolama povećan je 1,5 puta. Ovo dejstvo se nije smatralo klinički značajnim.

Indukcija:

Kao slab induktor CYP2C9, CYP3A4 i glukuronidacije, aprepitant može smanjiti koncentraciju u plazmi onih supstrata koji se eliminišu ovim putevima, u toku dve nedelje od početka njegove primene. Ovo dejstvo može da postane uočljivo tek nakon završetka trodnevne terapije lekom EMEND. Za supstrate izoenzima CYP2C9 i CYP3A4, indukcija je privremene i prolazne prirode i dostiže maksimum 3 - 5 dana nakon završetka trodnevne primene leka EMEND. Ovakvo dejstvo traje nekoliko dana da bi se postupno smanjilo (ispod klinički značajnog nivoa) dve nedelje nakon završetka terapije lekom EMEND. Blaga indukcija glukuronidacije takođe je uočena kod sedmodnevne oralne primene aprepitanta u dozi od 80 mg. Nema dovoljno podataka o dejstvu aprepitanta na CYP2C8 i CYP2C19. Preporučuje se oprez pri primeni varfarina, acenokumarola, tolbutamida, fenitoina ili drugih lekova za koje se zna da se metabolišu putem CYP2C9, u toku uzimanja aprepitanta u ovom vremenskom periodu.

Varfarin:

Kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji varfarinom protrombinsko vreme (INR) je potrebno strogo kontrolisati za vreme terapije lekom EMEND i dve nedelje nakon svakog trodnevnog terapijskog režima lekom EMEND za sprečavanje mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom (videti odeljak 4.4). Kada je prvog dana lečenja lek EMEND primenjen u jednokratnoj dozi od 125 mg, a drugog i trećeg dana u dozi od 80 mg na

zdravim dobrovoljcima čije je stanje stabilisano dugoročnim lečenjem varfarinom, trećeg dana lečenja nije primećeno bilo kakvo dejstvo leka EMEND na PIK R(+) ili S(-) varfarina u plazmi. Međutim, pet dana nakon završetka terapijskog režima leka EMEND zabeleženo je smanjenje koncentracije S(-) varfarina (supstrata CYP2C9) od 34%, praćeno padom INR za 14%.

Tolbutamid:

Terapijski režim lekom EMEND u dozi od 125 mg prvog dana lečenja, a zatim u dozi od 80 mg drugog i trećeg dana lečenja, doveo je do smanjenja PIK-a tolbutamida (supstrata CYP2C9) od 23% četvrtog, 28% osmog i 15% petnaestog dana terapije kada je tolbutamid primenjen u pojedinačnoj oralnoj dozi od 500 mg pre trodnevnog terapijskog režima lekom EMEND, kao i četvrtog, osmog i petnaestog dana.

Hormonski kontraceptivi:

Efikasnost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena u toku istovremene primene leka EMEND, kao i tokom 28 dana nakon završetka njegove primene. Stoga, dok traje lečenje lekom EMEND, kao i dva meseca nakon uzimanja poslednje doze leka EMEND, treba koristiti alternativna nehormonska kontraceptivna sredstva.

U kliničkom ispitivanju, pojedinačne doze oralnog kontraceptiva sa etinilestradiolom i noretindronom, primenjivane su od prvog do dvadeset prvog dana terapije lekom EMEND koji se primenjivao u dozi od 125 mg osmog i 80 mg dnevno devetog i desetog dana, u kombinaciji sa ondansetronom u intravenskoj dozi od 32 mg osmog dana i oralnim deksametazonom u dozi od 12 mg osmog dana, a zatim u dozi od 8 mg dnevno devetog, desetog i jedanaestog dana. Od devetog do dvadeset prvog dana ovog ispitivanja zabeleženo je smanjenje koncentracije etinilestradiola čak od 64% kao i 60% smanjenje koncentracije noretindrona.

Antagonisti 5-HT₃

U kliničkim ispitivanjima interakcija lekova, aprepitant nije klinički značajno uticao na farmakokinetiku ondansetrona, granisetrona ili hidrodolasetrona (aktivnog metabolita dolasetrona).

Dejstvo drugih lekova na farmakokinetiku aprepitanta

Treba pažljivo pristupiti istovremenoj primeni leka EMEND i lekova koji inhibiraju aktivnost CYP3A4 (na primer ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i inhibitori proteaze) zato što ova kombinacija može da dovede do višestrukog povećanja koncentracije aprepitanta u plazmi (videti odeljak 4.4).

Treba izbegavati istovremenu primenu leka EMEND sa lekovima koji snažno indukuju aktivnost CYP3A4 (na primer rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton) zato što ovakva kombinacija može da dovede do smanjenja koncentracije aprepitanta u plazmi, a time i do smanjenja terapijske efikasnosti leka EMEND. Ne preporučuje se istovremena primena leka EMEND i kantariona (*Hypericum perforatum*).

Ketokonazol:

Pojedinačna doza leka EMEND od 125 mg petog dana desetodnevnog režima lečenja ketokonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A4, u dozi od 400 mg na dan, dovela je do petostrukog povećanja površine ispod krive aprepitanta i oko trostrukog produženja njegovog srednjeg terminalnog poluvremena eliminacije.

Rifampicin:

Pojedinačna doza leka EMEND od 375 mg devetog dana četrnaestodnevnog režima lečenja rifampicinom, snažnim induktorom CYP3A4, u dozi od 600 mg na dan, dovela je do smanjenja površine ispod krive aprepitanta za 91% i skraćenja njegovog srednjeg terminalnog poluvremena eliminacije za 68%.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Efikasnost hormonskih kontraceptiva može biti smanjena u toku istovremene primene leka EMEND, kao i tokom 28 dana nakon završetka njegove primene. Stoga, dok traje lečenje lekom EMEND, kao i dva meseca nakon uzimanja poslednje doze leka EMEND, treba koristiti alternativna nehormonska kontraceptivna sredstva (videti odeljke 4.4 i 4.5).

Trudnoća

Klinički podaci o uticaju aprepitanta na trudnoću nisu raspoloživi. Potencijal aprepitanta za reproduktivnu toksičnost nije potpuno utvrđen, pošto tokom pretkliničkih ispitivanja, kod životinja nisu postignute doze izloženosti veće od terapijskih doza (125mg/80mg) koje se primenjuju kod ljudi. Sprovedena ispitivanja na životinjama nisu ukazala na direktno ili indirektno štetno dejstvo na trudnoću, embrio-fetalni razvoj, parturiciju ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Nisu poznati potencijalni efekti na reprodukciju kod promena (alteracija) u neurokininskoj regulaciji. Lek EMEND ne treba primenjivati u trudnoći osim u slučajevima kada je to apsolutno neophodno.

Dojenje

Aprepitant se izlučuje u mleko ženki pacova. Nije poznato da li se kod ljudi aprepitant izlučuje u majčino mleko i stoga se ne preporučuje dojenje tokom primene leka EMEND.

Plodnost

Potencijal aprepitanta da utiče na plodnost nije u potpunosti okarakterisan, pošto u pretkliničkim istraživanjima kod životinja nisu postignute doze izloženosti veće od terapijskih doza koje se primenjuju kod ljudi. Sprovedena ispitivanja nisu utvrdila postojanje direktnog ili indirektnog štetnog dejstva na sposobnost parenja, plodnost, embrio-fetalni razvoj, broj spermatozoida ili njihovu pokretljivost (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek EMEND može imati manji uticaj na sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Vrtoglavica i zamor se mogu javiti nakon upotrebe leka EMEND (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažet prikaz bezbednosnog profila

Bezbednost aprepitanta ispitivana je kod približno 6500 odraslih pacijenata u više od 50 ispitivanja i kod 184 dece i adolescenata u 2 pivotalna pedijatrijska klinička ispitivanja.

Najčešće neželjene reakcije kod odraslih na visoko-emetogenoj hemioterapiji (engl. *Highly Emetogenic Chemotherapy*, HEC) koje su se pojavljivale sa većom učestalošću u grupi na aprepitantu nego u grupi na standardnoj terapiji, bile su: štucanje (4,6% naspram 2,9%), povećane vrednosti 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 smanjen apetit (2,0% naspram 0,5%). Najčešća neželjena reakcija kod pacijenata na umereno-emetogenoj hemioterapiji (engl. *Moderately Emetogenic Chemotherapy* MEC) koja je prijavljena sa većom učestalošću u grupi na aprepitantu nego u grupi na standardnoj terapiji, bila je umor (1,4% naspram 0,9%).

Najčešće neželjene reakcije koje su se pojavljivale sa većom učestalošću kod pedijatrijskih pacijenata lečenih aprepitantom nego kontrolnim režimom dok su primali emetogenu hemioterapiju zbog maligniteta bile su štucanje (3,3 % naspram 0,0 %) i crvenilo uz osećaj vrućine (1,1 % naspram 0,0 %).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije, pojavljivale su se sa većom učestalošću kod pacijenata na aprepitantu nego kod pacijenata na standardnoj terapiji (na osnovu zbirne analize kliničkih studija kod pacijenata na visoko-emetogenoj - HEC i umereno-emetogenoj hemioterapiji – MEC) kod odraslih ili pedijatrijskih pacijenata ili su prijavljene u postmarketinškom periodu. Kategorije učestalosti prikazane u tabeli zasnivaju se na ispitivanjima kod odraslih; učestalosti uočene u pedijatrijskim ispitivanjima bile su slične ili manje, osim ako

su prikazane u tabeli. Neke manje česte neželjene reakcije uočene kod odraslih nisu uočene u pedijatrijskim ispitivanjima.

Veoma česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i veoma retke ($< 1/10000$); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa - MedDRA	Neželjena reakcija	Učestalost
Infekcije i infestacije:	kandidijaza, stafilokokna infekcija	<i>retka</i>
Poremećaji krvi i limfnog sistema:	febrilna neutropenija, anemija	<i>povremena</i>
Poremećaji imunskog sistema:	reakcije preosetljivosti uključujući i anafilaktičke reakcije	<i>nepoznata</i>
Poremećaji metabolizma i ishrane:	smanjen apetit	<i>česta</i>
	polidipsija	<i>retka</i>
Psihijatrijski poremećaji:	anksioznost	<i>povremena</i>
	dezorijentisanost, euforija	<i>retka</i>
Poremećaji nervnog sistema:	glavobolja	<i>česta</i>
	nesvestica, somnolencija	<i>povremena</i>
	kognitivni poremećaji, letargija, disgeuzija	<i>retka</i>
Poremećaji oka:	konjunktivitis	<i>retka</i>
Poremećaji uha i labirinta:	tinitus	<i>retka</i>
Kardiološki poremećaji:	palpitacije	<i>povremena</i>
	bradikardija, kardiovaskularni poremećaj	<i>retka</i>
Vaskularni poremećaji:	napad vrućine/ crvenilo uz osećaj vrućine	<i>povremena</i>
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:	štucanje	<i>česta</i>
	orofaringealni bol, kijanje, kašalj, sekrecija iz nosa u grlo, nadraženo grlo	<i>retka</i>
Gastrointestinalni poremećaji:	konstipacija, dispepsija	<i>česta</i>
	podrigivanje, mučnina [†] , povraćanje [†] , gastroezofagusna refluksna bolest, bol u abdomenu, suvoća usta, nadutost	<i>povremena</i>
	perforacija duodenalnog ulkusa, stomatitis, abdominalna distenzija, tvrda stolica, neutropenijski kolitis	<i>retka</i>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	osip, akne	<i>povremena</i>
	fotosenzitivnost, hiperhidroza, seboreja, kožne lezije, osip sa svrabom, Stivens-Džonsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza	<i>retko</i>
	pruritus, urtikarija	<i>nepoznata</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:	mišićna slabost, grčevi u mišićima	<i>retka</i>

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:	dizurija	<i>povremena</i>
	polakiurija	<i>retka</i>
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:	umor	<i>česta</i>
	astenija, osećanje slabosti	<i>povremena</i>
	edem, osećaj neugodnosti u grudima, poremećaj hoda	<i>retka</i>
Ispitivanja:	povećane vrednosti ALT	<i>česta</i>
	povećane vrednosti AST, povećana alkalna fosfataza	<i>povremena</i>
	eritrociti u urinu, smanjena koncentracija natrijuma u krvi, smanjena telesna masa, smanjenje broja neutrofila, prisustvo glukoze u urinu, povećano izlučivanje urina	<i>retka</i>

† Mučnina i povraćanje su u prvih pet dana nakon hemioterapije evidentirani kao primarni parametri efikasnosti, a tek nakon tih pet dana kao neželjena dejstva.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neželjene reakcije zabeležene kod odraslih u multiciklusnom produženju visoko-emetogenih (HEC) i umereno-emetogenih (MEC) studija, u kojima je bilo do šest dodatnih ciklusa hemioterapije, uglavnom su bile slične neželjenim reakcijama koja su zabeležene u prvom ciklusu hemioterapije.

U jednoj dodatnoj komparativnoj studiji kod pacijenata na visoko-emetogenoj hemioterapiji (sa kontrolnom grupom koja je dobijala aktivni komparator), u kojoj je 1169 odraslih pacijenata primalo aprepitant uz visoko-emetogenu hemioterapiju, profil neželjenih reakcija bio je uopšteno sličan profilu zabeleženom u drugim ovakvim ispitivanjima.

Dodatne neželjene reakcije zabeležene u studijama kod odraslih pacijenata sa postoperativnom mučninom i povraćanjem (engl. *Postoperative nausea and vomiting* PONV), koja su se pojavljivala sa većom učestalošću u grupi na aprepitantu nego u grupi na ondasetronu, bile su: bol u gornjem delu abdomena, neprijatni zvukovi u crevima, konstipacija*, dizartrija, dispnea, hipoestezija, nesanicna, mioza, mučnina, senzorni poremećaji, osećaj nelagodnosti u abdomenu, subileus*, smanjena oštrina vida i zviždanje u plućima.

* Prijavljeno kod pacijenata koji su uzeli veću dozu aprepitanta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: + 381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, treba prekinuti terapiju lekom EMEND, primeniti uobičajene suportivne mere i nadgledati pacijenta. Pošto aprepitant deluje antiemetički, izazivanje na povraćanje pomoću drugih lekova ne bi bilo efikasno.

Aprepitant se ne može ukloniti iz organizma hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiemetici i sredstva protiv nauzeje; ostali antiemetici

ATC šifra: A04AD12

Aprepitant je selektivni antagonist koji ima visok afinitet za vezivanje sa humanom supstancom P na neurokinin 1 (NK₁) receptorima.

Trodnevni režim terapije aprepitantom kod odraslih

U dva randomizirana, dvostruko slepa ispitivanja sa ukupno 1094 odraslih pacijenata na hemioterapiji koji su primali cisplatin u dozi od ≥ 70 mg/m², upoređivani su režimi lečenja aprepitanta u kombinaciji sa ondansetronom/deksametazonom (videti odeljak 4.2) sa standardnim režimom lečenja (placebo sa ondansetronom primenjenim intravenski u dozi od 32 mg plus 20 mg deksametazona oralno na prvi dan lečenja, i u dozi od 8 mg dva puta dnevno od drugog do četvrtog dana lečenja). Iako se u kliničkim ispitivanjima primenjivala intravenska doza ondansetrona od 32 mg ona se više ne preporučuje. Pogledajte sažetak karakteristika izabranog 5-HT₃ antagoniste za informacije o odgovarajućem doziranju.

Procena efikasnosti zasnivala se na sledećem zbirnom parametru efikasnosti: potpuni odgovor na terapiju (definisano kao potpuni izostanak povraćanja, bez primene dodatne terapije za olakšavanje simptoma), a najviše u prvom ciklusu terapije. Analizirani su rezultati za svaku studiju pojedinačno, i za obe studije zajedno.

U Tabeli 1 su prikazani najvažniji rezultati dobijeni analizom obe studije zajedno:

Tabela 1
Procenat odraslih pacijenata na izrazito emetogenoj hemioterapiji koji su odgovorili na lečenje, prema terapijskoj grupi i fazi lečenja – 1. ciklus

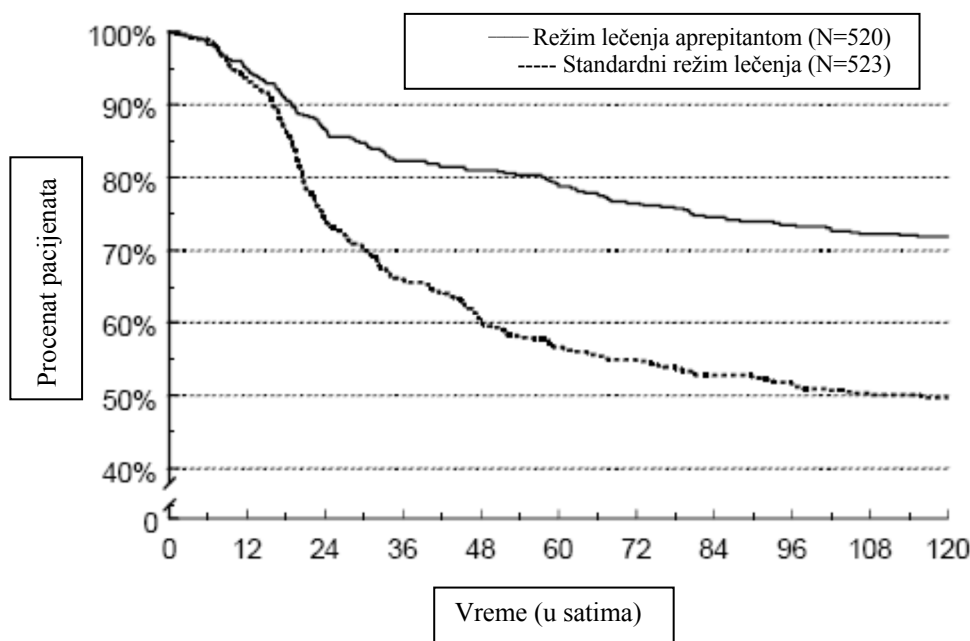
ZBIRNI PARAMETAR	Aprepitant (N=521)† %	Standardni režim lečenja (N=524)† %	Razlike*	
			%	(95% CI)
Potpuni odgovor na terapiju (izostanak povraćanja i bez potrebe za dodatnom terapijom)				
Ukupno (0-120 sati)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 sata	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 sati	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
POSEBNI PARAMETRI				
Bez povraćanja (izostanak povraćanja bez obzira na primenu dodatne terapije)				
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 vizuelnoj analognoj skali od 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 (CI) izračunati su bez prilagođavanja prema polu pacijenta i istovremenoj hemioterapiji koji su obuhvaćeni primarnom analizom odnosa verovatnoće (*odds ratio*) i logističkih modela.

† Podaci za jednog pacijenta koji je bio na terapiji aprepitantom dostupni su samo za akutnu fazu, a isključeni su iz analize zbirne i odložene faze; dok su podaci za jednog pacijenta na standardnoj terapiji dostupni samo za odloženu fazu, a isključeni su iz analize zbirne i akutne faze.

Procenjeno vreme do prvog povraćanja u zbirnoj analizi prikazano je pomoću Kaplan-Majerove krive na Slici 1.

Slika 1
Procenat odraslih pacijenata na izrazito emetogenoj hemioterapiji, a koji tokom određenog vremena nisu povraćali – 1. ciklus



Statistički značajne razlike u efikasnosti takođe su zabeležene i u svakom od ova dva ispitivanja zasebno.

U ista dva klinička ispitivanja 851 odrastao pacijent je nastavio sa ponovljenim ciklusima hemioterapije do najviše pet dodatnih ciklusa. Efikasnost lečenja aprepitantom je očigledno zadržana tokom svih ciklusa.

U jednom randomizovanom, dvostruko slepom ispitivanju na ukupno 866 odraslih pacijenata (864 žene i 2 muškarca) na hemioterapiji koja je uključivala ciklofosfamid u dozi od 750 do 1500 mg/m², ili kombinaciju ciklofosfamida u dozi od 500 do 1500 mg/m² sa doksorubicinom (≤ 60 mg/m²), ili epirubicinom (≤ 100 mg/m²), poređeni su režimi lečenja aprepitantom u kombinaciji sa ondansetronom/deksametazonom (videti odeljak 4.2) sa standardnim režimom lečenja (placebo sa ondansetronom u oralnoj dozi od 8 mg (dva puta dnevno prvog dana, a zatim na svakih 12 sati drugog i trećeg dana) plus deksametazon u oralnoj dozi od 20 mg prvog dana).

Procena efikasnosti zasnivala se na sledećem zbirnom parametru efikasnosti: potpuni odgovor na terapiju (definisano kao stanje bez povraćanja ili gađenja ili nadražaja na povraćanje i bez primene dodatnih lekova za olakšanje simptoma), a najviše u prvom ciklusu terapije.

U Tabeli 2 dat je sažeti prikaz najvažnijih rezultata dobijenih analizom podataka iz ovog ispitivanja.

Tabela 2
Procenat odraslih pacijenata koji su odgovorili na lečenje, a na osnovu terapijske grupe i faze lečenja
– 1. ciklus
Umereno emetogena hemioterapija

Zbirni parametar	Aprepitant (N=433)† %	Standardni režim lečenja (N=424) %	Razlike*	
			%	(95% CI)
Potpuni odgovor na terapiju (izostanak povraćanja i potrebe za dodatnom terapijom)				
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)
POSEBNI PARAMETRI				
Bez povraćanja (izostanak povraćanja bez obzira na primenu dodatne terapije)				
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 vizuelnoj analognoj skali od 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 (CI) izračunati su bez prilagođavanja prema godinama starosti pacijenta (< 55 godina, ≥ 55 godina) i istraživačkoj grupi, a koji su obuhvaćeni primarnom analizom odnosa verovatnoće (*odds ratio*) i logističkih modela.

† Podaci za jednog pacijenta koji je bio na terapiji aprepitantom dostupni su samo za akutnu fazu, a isključeni su iz analize zbirne i odložene faze.

U istom kliničkom ispitivanju, 744 odrasla pacijenta je nastavilo sa ponovljenim ciklusima hemioterapije do najviše tri dodatna ciklusa. Efikasnost lečenja aprepitantom je očigledno zadržana tokom svih ciklusa.

U drugom, multicentričnom, randomizovanom, dvostruko-slepom kliničkom ispitivanju sa paralelnim grupama, poređen je terapijski režim aprepitantom sa standardnom terapijom kod 848 odrasla pacijenata (652 žene, 196 muškaraca) na hemioterapiji koja je uključivala bilo koju intravensku dozu oksaliplatina, karboplatina, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotekana, daunorubicina, doksorubicina; ciklofosamid dat intravenski (<1500 mg/m²); ili citarabin dat intravenski (>1 g/m²). Pacijenti na terapijskom režimu aprepitantom primali su hemoterapiju za lečenje različitih tipova tumora uključujući njih 52% sa rakom dojke, 21% sa rakom gastrointestinalnog trakta uključujući kolorektalni kancer, 13% sa rakom pluća i 6% sa ginekološkim kancerom. Terapijski režim aprepitantom u kombinaciji sa ondansetron/deksametazon režimom (videti odeljak 4.2) poređen je sa standardnom terapijom (placebo u kombinaciji sa 8 mg ondansetrona dnevno (dva puta prvog dana, i na svakih 12 sati drugog i trećeg dana) plus deksametazon 20 mg oralno prvog dana).

Efikasnost je bila bazirana na evaluaciji sledeći primarnih i ključnih sekundarnih krajnjih tačaka ispitivanja: izostanak povraćanja tokom kompletnog perioda (0-120 sati nakon hemioterapije), procena bezbednosti i podnošljivosti terapijskog režima aprepitantom za lečenje mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom (CINV), kao i potpuni odgovor (koji se definiše kao izostanak povraćanja i potrebe za pomoćnom terapijom) tokom kompletnog perioda (0-120 sati nakon hemioterapije). Dodatno, izostanak klinički značajne mučnine tokom kompletnog perioda (0-120 sati nakon hemioterapije) ispitivana je kao eksplorativna krajnja tačka, i u akutnoj i odloženoj fazi u sklopu *post-hoc* analize.

U Tabeli 3 su prikazani ključni rezultati ispitivanja

Tabela 3.
Procenat odraslih pacijenata koji su odgovorili na lečenje, a na osnovu terapijske grupe i faze lečenja
u studiji 2 – 1. ciklus
Umereno emetogena hemioterapija

	Aprepitant (N=425) %	Standardni režim lečenja (N=406) %	Razlike*	
			%	(95% CI)
Potpuni odgovor na terapiju (izostanak povraćanja i potrebe za dodatnom terapijom)				
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 primenu dodatne terapije)				
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 vizuelnoj analognoj skali od 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 poverenja su izračunati bez podešavanja u odnosu na pol i region, koji su bili uključeni u primarnu analizu primenjujući logističke metode.

Korist kombinovane terapije aprepitantom u celoj ispitivanoj populaciji većinom proizilazi iz rezultata kod pacijenata koji su imali slabu kontrolu simptoma uz standardnu terapiju, kao što su žene, iako su rezultati bili numerički bolji bez obzira na starost i vrstu tumora ili pol. Potpuni odgovor na režim lečenja aprepitantom postiglo je 209/324 (65%) žena i 83/101 (82%) muškaraca, a standardnom terapijom 161/320 žena i 68/87 (78%) muškaraca.

Pedijatrijska populacija

U randomizovanom, dvostruko slepom kliničkom ispitivanju kontrolisanom aktivnim komparatorom koje je uključilo 302 dece i adolescenata (uzrasta od 6 meseci do 17 godina) koji su primali umereno ili visoko emetogenu hemioterapiju, režim lečenja aprepitantom bio je poređen sa kontrolnim režimom lečenja za sprečavanje CINV. Efikasnost režima lečenja aprepitantom bila je procenjena u jednom ciklusu (1. ciklusu). Pacijenti su imali priliku da na otvoren način primaju aprepitant u daljim ciklusima (od 2. do 6. ciklusa po izboru); međutim, efikasnost nije bila procenjena u tim ciklusima u kojima se aprepitant uzimao po izboru. Režim lečenja aprepitantom za adolescente uzrasta od 12 do 17 godina (n=47) sastojao se od EMEND kapsula 125 mg oralno prvog dana terapije i 80 mg drugog i trećeg dana terapije u kombinaciji s ondansetronom prvog dana terapije. Režim lečenja aprepitantom za decu uzrasta od 6 meseci do manje od 12 godina (n=105) sastojao se od EMEND praška za oralnu suspenziju u dozi od 3,0 mg/kg (do 125 mg) oralno prvog dana terapije i 2,0 mg/kg (do 80 mg) oralno drugog i trećeg dana terapije u kombinaciji sa ondansetronom prvog dana terapije. Kontrolni režim lečenja kod adolescenata uzrasta od 12 do 17 godina (n=48) i dece uzrasta od 6 meseci do manje od 12 godina (n=102) sastojao se od placeba za aprepitant prvog, drugog i trećeg dana terapije u kombinaciji s ondansetronom prvog dana terapije. EMEND ili placebo i ondansetron bili su primenjeni 1 sat odnosno 30 minuta pre početka hemioterapije. Bila je dopuštena primena intravenskog deksametazona u sklopu antiemetičkog režima lečenja kod pedijatrijskih pacijenata u obe starosne grupe, prema proceni lekara. Kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali aprepitant bilo je potrebno smanjenje doze deksametazona (50 %). Smanjenje doze nije bilo potrebno kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali kontrolni režim. Deksametazon je bio primenjen u sklopu režima lečenja u 1. ciklusu kod 29 % pedijatrijskih pacijenata u grupi koja je primala aprepitant i u 28% pedijatrijskih pacijenata u grupi koja je primala kontrolni režim.

Antiemetičko delovanje leka EMEND bilo je procenjeno tokom petodnevnog (120 sati) perioda nakon početka hemioterapije prvog dana. Primarni parametar efikasnosti bio je potpuni odgovor u kasnoj fazi (25 do 120 sati nakon početka hemioterapije) u 1. ciklusu. Ključni rezultati ispitivanja sažeto su prikazani u Tabeli 4.

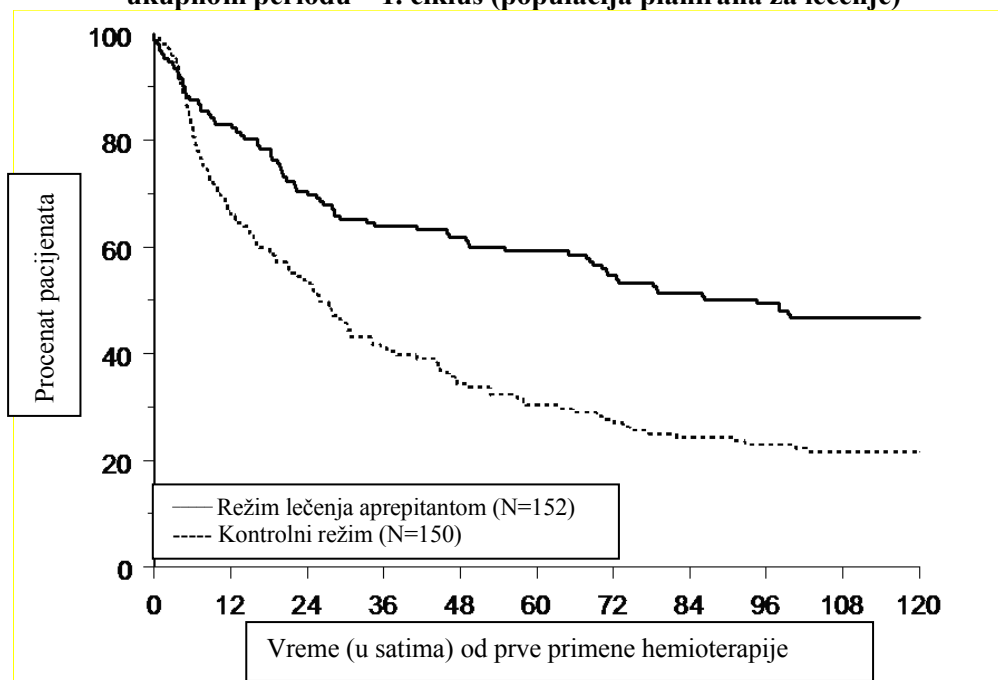
Tabela 4
Broj (%) pedijatrijskih pacijenata sa potpunim odgovorom koji nisu povraćali prema terapijskoj grupi i fazi – 1. ciklus (populacija planirana za lečenje)

	Režim lečenja aprepitantom n/m (%)	Kontrolni režim lečenja n/m (%)
PRIMARNI parametar efikasnosti		
Potpuni odgovor* – kasna faza	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
DRUGI PRETHODNO ODREĐENI parametri efikasnosti		
Potpuni odgovor* – akutna faza	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Potpuni odgovor* – ukupan period	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Bez povraćanja [§] – ukupan period	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
<p>* Potpuni odgovor = bez povraćanja ili gađenja ili nagona na povraćanje i bez primene dodatnih lekova za olakšanje simptoma. [†] p < 0,01 u poređenju sa kontrolnim režimom [‡] p < 0,05 u poređenju sa kontrolnim režimom [§] Bez povraćanja = bez povraćanja ili gađenja ili nagona na povraćanje n/m = broj pacijenata sa željenim odgovorom/broj pacijenata uključenih u toj vremenskoj tački. Akutna faza: od 0 do 24 sata nakon početka hemioterapije. Kasna faza: od 25 do 120 sati nakon početka hemioterapije. Celo razdoblje: od 0 do 120 sati nakon početka hemioterapije.</p>		

Procenjeno vreme do prvog povraćanja nakon početka hemioterapije bilo je duže u grupi koja je primala aprepitant (procenjena medijana vremena do prvog povraćanja bila je 94,5 sati) nego u grupi koja je primala kontrolni režim lečenja (procenjena medijana vremena do prvog povraćanja bila je 26,0 sati), kako prikazuju Kaplan-Majerove krive na Slici 2.

Slika 2

Vreme do prve epizode povraćanja nakon početka primene hemioterapije - pedijatrijski pacijenti u ukupnom periodu – 1. ciklus (populacija planirana za lečenje)



Analiza efikasnosti u subpopulacijama u 1. ciklusu je pokazala da je, bez obzira na starosnu kategoriju, pol, primenu deksametazona zbog antiemetičke profilakse i emetogenost hemioterapije, režim lečenja sa aprepitantom osigurao bolju kontrolu nego kontrolni režim u pogledu parametra efikasnosti - potpunog odgovora.

5.2. Farmakokinetički podaci

Aprepitant pokazuje nelinearnu farmakokinetiku. Sa povećanjem doze smanjuju se i klirens i apsolutna bioraspoloživost leka.

Resorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost aprepitanta je 67% za kapsule od 80 mg i 59% za kapsule od 125 mg. Srednja maksimalna koncentracija aprepitanta u plazmi (C_{max}) postiže se nakon 4 sata (t_{max}). Ukoliko se lek primeni uz standardni doručak od otprilike, 800 Kcal energetske vrednosti, dolazi do povećanja površine ispod krive aprepitanta od oko 40%. Ovo povećanje se ne smatra klinički značajnim.

Farmakokinetika aprepitanta je nelinearna kroz ceo klinički raspon doza. Kod mladih i zdravih odraslih osoba povećanje $PIK_{0-\infty}$ bilo je za 26% veće od dozno proporcionalnog između pojedinačne doze od 80 mg i pojedinačne doze od 125 mg primenjene na pun želudac tj. u sitom stanju.

Nakon oralne primene pojedinačne doze leka EMEND od 125 mg prvog dana lečenja, a zatim 80 mg drugog i trećeg dana lečenja, PIK_{0-24h} EMEND kapsula (srednja vrednost \pm SD) iznosila je $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ prvog, odnosno $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ trećeg dana lečenja. C_{max} je bio $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/mL}$ prvog, a $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/mL}$ trećeg dana lečenja.

Distribucija

Aprepitant se snažno vezuje za proteine plazme, čak 97% (srednja vrednost). Kod ljudi, geometrijska sredina volumena distribucije leka u stanju ravnoteže (dinamička ravnoteža - V_{dss}) iznosi oko 66 litara.

Metabolizam

Aprepitant se snažno metaboliše. U okviru 72 sata nakon pojedinačne intravenske primene ^{14}C -fosaprepitanta (proleka aprepitanta) u dozi od 100 mg kod zdravih i mladih odraslih osoba, oko 19% radioaktivnosti u plazmi potiče od aprepitanta što ukazuje na značajno prisustvo njegovih metabolita u plazmi. U plazmi čoveka utvrđeno je prisustvo dvanaest metabolita aprepitanta. Aprepitant se najviše metaboliše oksidacijom na morfolinskom prstenu i njegovim bočnim lancima, a novonastali metaboliti ispoljavaju slabu aktivnost. Ispitivanja na mikrozomima ljudske jetre *in vitro* ukazuju na to da aprepitant najviše razgrađuje izoenzim CYP3A4 uz veoma mali mogući doprinos izoenzima CYP1A2 i CYP2C19.

Eliminacija

Aprepitant se izlučuje samo u promenjenom obliku u urinu. Njegovi metaboliti se izlučuju u urinu, žuči i putem fecesa. Nakon pojedinačne intravenske primene proleka aprepitanta označenog radioizotopom ^{14}C u dozi od 100 mg kod zdravih odraslih osoba, 57% radioaktivnosti otkriveno je u urinu, a 45% u fecesu.

Klirens aprepitanta iz plazme zavisi od doze, smanjuje se sa povećanjem doze i iznosi približno oko 60-72 mL/min u rasponu terapijskih doza leka. Terminalno poluvreme eliminacije kreće se u rasponu od 9 do 13 sati.

Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata

Starije osobe: Nakon primene pojedinačne oralne doze leka EMEND od 125 mg prvog dana, a zatim leka EMEND od 80 mg jednom dnevno od drugog do petog dana lečenja kod starijih osoba (≥ 65 godina), 24-časovna vrednost PIK-a aprepitanta povećala se za 21% prvog, odnosno za 36% petog dana lečenja u odnosu na mlađe osobe. Takođe, kod starijih osoba, C_{\max} je bio veći za 10% prvog, odnosno za 24% petog dana lečenja u odnosu na mlađe osobe. Ove razlike se ne smatraju klinički značajnim. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu leka EMEND kod starijih osoba.

Pol: Nakon primene pojedinačne oralne doze leka EMEND od 125 mg, maksimalna koncentracija (C_{\max}) aprepitanta bila je za 16% viša kod žena nego kod muškaraca. Poluvreme eliminacije aprepitanta je za 25% kraće kod žena nego kod muškaraca ali je vreme za postizanje maksimalne koncentracije (t_{\max}) isto kod pripadnika oba pola. Ove razlike se ne smatraju klinički značajnim. Stoga nije potrebno prilagođavati dozu leka EMEND sa obzirom na pol pacijenata.

Oštećenje funkcije jetre: Uticaj blagog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh klasa A) na farmakokinetiku aprepitanta nije klinički značajan. Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebno prilagođavati dozu. Iz raspoloživih podataka nije moguće zaključiti da li umereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh klasa B) utiče na farmakokinetiku aprepitanta. Nema kliničkih ili farmakokinetičkih podataka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C).

Oštećenje funkcije bubrega: Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min), odnosno pacijenti sa terminalnom bolesti bubrega (ESRD) koji su na hemodijalizi, primili su pojedinačnu dozu EMEND kapsula od 240 mg.

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, vrednost $\text{PIK}_{0-\infty}$ ukupnog aprepitanta (slobodnog i vezanog za proteine) smanjila se za 21%, a njegov C_{\max} za 32% u odnosu na zdrave dobrovoljce. Kod pacijenata sa ESRD-om na hemodijalizi vrednost $\text{PIK}_{0-\infty}$ ukupnog aprepitanta smanjila se za 42%, a njegov C_{\max} za 32%. Umereno smanjenje sposobnosti vezivanja aprepitanta za proteine kod pacijenata sa bubrežnim oboljenjem nije značajno uticalo na vrednost PIK-a nevezanog, farmakološki aktivnog leka kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega u odnosu na zdrave dobrovoljce. Hemodijaliza sprovedena 4 ili 48 sati nakon primene aprepitanta nije značajno uticala na njegovu farmakokinetiku. U dijalizatu je pronađeno samo manje od 0,2% unete doze leka.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i kod pacijenata sa ESRD-om koji su na hemodijalizi nije potrebno prilagođavati dozu leka EMEND.

Pedijatrijska populacija: Primenom kapsula aprepitanta (125/80/80-mg) kao trodnevnog režima lečenja kod adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina), kod većine pacijenata je prvog dana terapije postignut PIK_{0-24hr} iznad $17 \mu g \cdot hr/mL$ sa koncentracijama (C_{min}) na kraju drugog i trećeg dana terapije iznad $0,4 \mu g/mL$. Medijana maksimalnih koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosila je približno $1,3 \mu g/ml$ prvog dana terapije i nastupila je nakon približno 4 sata. U sklopu trodnevnog režima lečenja, doziranjem aprepitant praška za oralnu suspenziju (3/2/2-mg/kg) kod većine pacijenata uzrasta od 6 meseci do manje od 12 godina, prvog dana terapije je postignut PIK_{0-24hr} iznad $17 \mu g \cdot hr/ml$ sa koncentracijama (C_{min}), a na kraju drugog i trećeg dana terapije iznad $0,1 \mu g/ml$. Medijana maksimalnih koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosila je približno $1,2 \mu g/mL$ prvog dana terapije i nastupila je između 5 i 7 sati.

Populaciona farmakokinetička analiza aprepitanta kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 6 meseci do 17 godina) ukazuje na to da pol i rasa nemaju klinički značajan efekat na farmakokinetiku aprepitanta.

Odnos između koncentracije i dejstva leka

Koristeći visoko specifični marker (*tracer*) za NK_1 receptor, ispitivanja pomoću pozitronske emisije tomografije (PET studije) kod zdravih mladih dobrovoljaca muškog pola pokazala su da prodiranje aprepitanta u mozak i zauzimanje NK_1 receptora zavisi od doze i koncentracije leka u plazmi. Za koncentracije aprepitanta u plazmi postignute u trodnevnom režimu lečenja lekom EMEND kod odraslih predviđa se da će imati više od 95% zauzimanja NK_1 receptora u mozgu.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih istraživanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti, rizika od nastanka maligniteta, reproduktivne i razvojne toksičnosti ne ukazuju na postojanje posebnog rizika za ljude. Ipak, treba imati na umu da je sistemska izloženost glodara u ispitivanjima bila slična ili čak niža od terapijske izloženosti kod ljudi pri dozama od 125 mg/80 mg. Drugim rečima, iako pri ovim dozama nisu uočeni neželjeni efekti na reprodukciju, doze primenjene kod životinja nisu bile dovoljno visoke da bi se izvršila odgovarajuća procena rizika za ljude.

U ispitivanju juvenilne toksičnosti na pacovima, koji su lečeni aprepitantom od 10. do 63. postnatalnog dana dovelo je do ranijeg otvaranja vagine kod ženki kod doza od 250 mg/kg dva puta na dan i do odloženog razdvajanja prepucijuma kod mužjaka od doze 10 mg/kg dva puta na dan. Nije bilo granice za klinički značajnu izloženost. Nije bilo efekata povezanih sa lečenjem na parenje, plodnost ili embriofetalno preživljavanje, kao ni patoloških promena na reproduktivnim organima.

U ispitivanju juvenilne toksičnosti na psima koji su aprepitant primali od 14. do 42. postnatalnog dana zapažena je smanjena masa testisa i veličina Leydig - ovih ćelija kod mužjaka kod doze do 6 mg/kg na dan i povećana masa uterusa, hipertrofija uterusa i cerviksa i edem vaginalnog tkiva kod ženki kod doza od 4 mg/kg na dan. Nije bilo margine za klinički značajnu izloženost aprepitantu. Za kratkotrajno lečenje u skladu sa režimom preporučenih doza, smatra se da ovi nalazi najverovatnije nemaju kliničku važnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

saharoza;
celuloza, mikrokristalna (E 460);
hidroksiopropilceluloza (E 463);
natrijum-laurilsulfat.

Sastav omotača kapsule (125 mg):

Sastav tela kapsule:
titan-dioksid (E 171);
želatin;

Sastav kape kapsule:

gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
titan-dioksid (E 171).

Sastav omotača kapsule (80 mg):

želatin;
titan-dioksid (E 171).

Sastav mastila za obeležavanje:

šelak;
kalijum-hidroksid;
gvožđe(III)-oksid, crni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je blister koji se sastoji od PVC/AL/PA folije i Al ili Al/PET/papir folije. Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze jedan blister sa dve kapsule od 80 mg aprepitanta, jedan blister sa jednom kapsulom od 125 mg aprepitanta i Uputstvo za lek. Blisteri su upakovani u kartonski omot u obliku novčanika.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.

Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove: 515-01-02538-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 31.08.2009.

Datum poslednje obnove: 28.05.2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2020.