

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aprepitant Stada, 40 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 40 mg aprepitantu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 40 mg sacharozy i 0,00013 mmol (0,003 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka).

Kapsułki twarde 40 mg mają postać nieprzezroczystych, twardych kapsulek żelatynowych rozmiaru 4, z żółtym wieczkiem i białym korpusem, z nadrukiem czarnym tuszem na korpusie „40mg”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Aprepitant Stada, 40 mg wskazany jest w zapobieganiu pooperacyjnym nudnościom i wymiotom (PONV, ang.: postoperative nausea and vomiting) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Oceniając potrzebę profilaktyki pooperacyjnych nudności i wymiotów (PONV) należy uwzględnić wytyczne postępowania klinicznego.

Zalecana dawka doustna produktu leczniczego Aprepitant Stada to pojedyncza dawka 40 mg podana w ciągu 3 godzin przed wprowadzeniem do znieczulenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Płeć

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu leczniczego w zależności od płci pacjenta (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki. Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania aprepitantu w tej grupie pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aprepitant Stada, 40 mg u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki twarde należy połykać w całości.

Produkt leczniczy Aprepitant Stada można przyjmować niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, natomiast nie ma danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność stosując Aprepitant Stada w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Interakcje związane z CYP3A4

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Aprepitant Stada (40 mg) u pacjentów przyjmujących jednocześnie pimozyd, terfenadynę, astemizol, cyzapryd lub pochodne alkaloidów sporyszu. Hamowanie izoenzymu 3A4 cytochromu P450 (CYP3A4) przez aprepitant może spowodować wzrost stężenia wymienionych substancji czynnych w osoczu, co może powodować poważne reakcje niepożądane (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu produktu leczniczego Aprepitant Stada może dojść do obniżenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W trakcie leczenia produktem leczniczym Aprepitant Stada oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Aprepitant Stada należy dodatkowo stosować alternatywne niehormonalne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

Dalsze informacje dotyczące możliwych interakcji aprepitantu w dawkach wyższych i wielokrotnych znajdują się w charakterystyce produktu leczniczego Aprepitant Stada, 80 mg, kapsułki twarde i Aprepitant Stada, 125 mg, kapsułki twarde.

Substancje pomocnicze

Kapsułki produktu leczniczego Aprepitant Stada zawierają sacharozę. Tego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharozy-izomaltazy.

Kapsułki produktu leczniczego Aprepitant Stada zawierają sól. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Aprepitant jest substratem, zależnym od dawki inhibitorem oraz induktorem cytochromu CYP3A4. Aprepitant jest także induktorem cytochromu CYP2C9. Podczas leczenia pojedyncza dawka aprepitantu wynosząca 40 mg, zalecana w profilaktyce PONV, powoduje słabe zahamowanie cytochromu CYP3A4. Po zakończeniu leczenia aprepitant powoduje przemijające, łagodne pobudzenie aktywności cytochromów CYP2C9 i CYP3A4 oraz procesu glukuronidacji. Badano wyższe dawki aprepitantu. Podczas leczenia nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapię (CINV, ang.: chemotherapy-induced nausea and vomiting), aprepitant stosowany w schemacie trzydniowym w dawce 125 mg/80 mg jest umiarkowanym inhibitorem cytochromu CYP3A4. Wydaje się, że aprepitant nie wchodzi w interakcje z białkiem transportującym P-glikoproteiną, ponieważ nie stwierdzono interakcji aprepitantu z digoksyną.

Wpływ aprepitantu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Hamowanie cytochromu CYP3A4

Jako słaby inhibitor CYP3A4, aprepitant (40 mg) może zwiększać w osoczu stężenia stosowanych jednocześnie w postaci doustnej substancji czynnych metabolizowanych przez cytochrom CYP3A4. Całkowita ekspozycja na doustnie podawane substraty cytochromu CYP3A4 może zwiększyć się nawet około 1,5-krotnie po podaniu pojedynczej dawki 40 mg aprepitantu; spodziewany jest mniejszy wpływ aprepitantu na stężenia podawanych dożylnie substratów cytochromu CYP3A4.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Aprepitant Stada, 40 mg u pacjentów przyjmujących jednocześnie pimozyd, terfenadynę, astemizol, cyzapryd lub pochodne alkaloidów sporyszu. Hamowanie cytochromu CYP3A4 przez aprepitant może spowodować wzrost stężenia tych substancji czynnych w osoczu, co może powodować poważne reakcje.

Kortykosteroidy

Deksametazon: Pojedyncza dawka 40 mg aprepitantu podana jednocześnie z pojedynczą doustną dawką deksametazonu 20 mg powodowała 1,45-krotny wzrost wartości AUC deksametazonu. Nie jest zalecana modyfikacja dawki.

Metyloprednizolon: Mimo że nie badano jednoczesnego stosowania metyloprednizolonu z pojedynczą dawką 40 mg aprepitantu, pojedyncza dawka 40 mg aprepitantu powoduje słabe zahamowanie cytochromu CYP3A4 i przewiduje się, że nie zmieni ona stężenia metyloprednizolonu w osoczu w stopniu istotnym klinicznie. Dlatego nie jest zalecana modyfikacja dawki.

Midazolam

Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg aprepitantu z pojedynczą dawką doustną 2 mg midazolamu wartość AUC dla midazolamu podawanego doustnie rosła 1,2-krotnie. Uważa się, że ten efekt nie jest istotny klinicznie.

Indukcja

Jako łagodny induktor cytochromów CYP2C9, CYP3A4 i procesu glukuronidacji, aprepitant może obniżać osoczowe stężenia substratów usuwanych tymi drogami w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia. Dla substratów CYP2C9 i CYP3A4 pobudzenie aktywności jest przemijające, a maksymalny efekt osiągany jest w 3-5 dni. Efekt może utrzymywać się przez kilka dni, i przewiduje się, że do dwóch tygodni od zakończenia leczenia aprepitantem będzie już nieistotny klinicznie. Nie ma danych dotyczących wpływu cytochromów CYP2C8 i CYP2C19. Jednoczesne podanie produktu leczniczego Aprepitant Stada z substancjami czynnymi, o których wiadomo, że są metabolizowane przez cytochrom CYP2C9 (np. fenytoiną, warfaryną) może być przyczyną niższych stężeń tych substancji czynnych w osoczu. Na podstawie badań interakcji z tolbutamidem i doustnymi środkami antykoncepcyjnymi wiadomo, że całkowita ekspozycja jednocześnie stosowanych substancji

czynnych metabolizowanych przez cytochrom CYP2C9 lub CYP3A4 może być obniżona nawet o 15-30%.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu produktu leczniczego Aprepitant Stada może dojść do obniżenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W okresie stosowania produktu leczniczego Aprepitant Stada oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Aprepitant Stada należy dodatkowo stosować alternatywne niehormonalne metody antykoncepcji.

Antagoniści receptorów 5-HT₃

W badaniach klinicznych interakcji produktów leczniczych, aprepitant nie miał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę ondansetronu, granisetronu lub hydrodolasetronu (czynnego metabolitu dolasetronu).

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę aprepitantu

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Aprepitant Stada z substancjami czynnymi będącymi inhibitorami aktywności CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem, posakonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem oraz inhibitorami proteazy), ponieważ przewiduje się, że jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych spowoduje kilkukrotny wzrost stężenia aprepitantu w osoczu (patrz punkt 4.4).

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu leczniczego Aprepitant Stada z substancjami czynnymi silnie indukującymi aktywność CYP3A4 (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem), ponieważ jednoczesne podawanie powoduje obniżenie stężenia aprepitantu w osoczu, co może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Aprepitant Stada.

Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu leczniczego Aprepitant Stada i produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Ketokonazol

Po podaniu aprepitantu w pojedynczej dawce 125 mg w 5. dniu 10-dniowego leczenia ketokonazolem (który jest silnym inhibitorem cytochromu CYP3A4) w dawce 400 mg na dobę, AUC aprepitantu wzrosło około 5-krotnie, a średni okres półtrwania aprepitantu w fazie końcowej zwiększył się około 3-krotnie.

Ryfampicyna

Po podaniu aprepitantu w pojedynczej dawce 375 mg w 9. dniu 14-dniowego leczenia ryfampicyną (silnym induktorem cytochromu CYP3A4) w dawce 600 mg na dobę, AUC aprepitantu zmniejszyło się o 91%, a średni okres półtrwania w fazie końcowej aprepitantu zmniejszył się o 68%.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Podczas stosowania i w ciągu 28 dni po podaniu produktu leczniczego Aprepitant Stada może dojść do obniżenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych. W okresie stosowania produktu leczniczego Aprepitant Stada oraz przez 2 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Aprepitant Stada należy dodatkowo stosować alternatywne niehormonalne metody antykoncepcji (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Ciąża

Brak dostępnych danych dotyczących ekspozycji na aprepitant w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Potencjalny wpływ zmian regulacji neurokininowej na rozrodczość jest nieznany. Produktu leczniczego Aprepitant Stada nie należy stosować u kobiet w ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

Płodność

W badaniach dotyczących płodności nie wykazano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na zdolność kojarzenia się w pary, płodność, rozwój zarodka/płodu oraz liczbę i ruchliwość plemników (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Aprepitant Stada może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Po przyjęciu produktu leczniczego Aprepitant Stada mogą wystąpić zawroty głowy i zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa aprepitantu oceniano u około 6500 osób dorosłych.

Działania niepożądane zgłaszano u około 4% osób dorosłych leczonych aprepitantem w dawce 40 mg, w porównaniu do około 6% pacjentów leczonych ondansetronem w postaci dożylniej, w dawce 4 mg. W kontrolowanych badaniach klinicznych prowadzonych u osób dorosłych poddanych znieczuleniu ogólnemu 564 pacjentom podano aprepitant w formie doustnej w dawce 40 mg, a 538 pacjentom podano ondansetron w formie dożylniej, w dawce 4 mg. W większości przypadków nasilenie działań niepożądanych zgłoszonych w tych badaniach klinicznych opisano jako łagodne do umiarkowanego.

Najczęstszym działaniem niepożądanym zgłaszanym z większą częstością u osób dorosłych leczonych aprepitantem w dawce 40 mg (1,1%) niż u osób leczonych ondansetronem (1,0%) był wzrost aktywności ALAT.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane obserwowano w badaniach dotyczących PONV z udziałem osób dorosłych leczonych aprepitantem z większą częstością niż u osób leczonych ondansetronem lub po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Częstości występowania są definiowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Klasa układu narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu odpornościowego	reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne	częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	bezsenność	niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	dyzartria, niedoczulica, zaburzenia zmysłów	niezbyt często
Zaburzenia oka	zwięźnienie źrenic, pogorszenie ostrości wzroku	niezbyt często
Zaburzenia kardiologiczne	bradykardia	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszności, świszczący oddech	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	ból w nadbrzuszu, nieprawidłowe dźwięki z nadbrzusza, suchość w jamie ustnej, nudności, dyskomfort w żołądku, zaparcie*, stan podniedrożnościowy przewodu	niezbyt często

	pokarmowego*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	świąd, wysypka, pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozpływna nekroliza naskórka	częstość nieznana
Badania diagnostyczne	wzrost aktywności ALAT	często

*Zgłaszano u pacjentów przyjmujących wyższe dawki apremitantu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dodatkowe działania niepożądane obserwowano u osób dorosłych leczonych apremitantem (125 mg/80 mg) z powodu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (CINV) oraz z większą częstością, niż miało to miejsce w przypadku terapii standardowej: wzdęcia, ból brzucha, trądzik, niedokrwistość, niepokój, wzrost aktywności AspAT, osłabienie, wzrost stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, obniżenie stężenia sodu we krwi, kandydoza, zaburzenia sercowo-naczyniowe, dyskomfort w klatce piersiowej, zaburzenia poznawcze, zapalenie spojówek, kaszel, zmniejszenie łaknienia, dezorientacja, zawroty głowy, perforacja wrzodu dwunastnicy, zaburzenia smaku, niestrawność, dyzuria, odbijanie, nastrój euforyczny, twarde stolce, zmęczenie, gorączka neutropeniczna, gazy, zaburzenia chodu, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa, obecność glukozy w moczu, czkawka, uderzenia gorąca, nadmierna potliwość, letarg, złe samopoczucie, kurcze mięśni, osłabienie mięśni, nudności*, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, obniżenie liczby neutrofilów, obrzęk, ból w jamie ustnej i gardle, kołatania serca, reakcje z nadwrażliwości na światło, częste lub stałe uczucie parcia na mocz, polidypsja, wydzielina spływająca po tylnej ścianie gardła, swędząca wysypka, obecność erytrocytów w moczu, łojotok, zmiany skórne, kichanie, senność, zakażenie gronkowcowe, zapalenie jamy ustnej, podrażnienie gardła, szum uszny, zwiększone wydalanie moczu, wymioty*, spadek masy ciała.

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Aprepitant Stada i zastosować ogólne leczenie podtrzymujące oraz obserwację. Z uwagi na przeciwwymiotne działanie apremitantu wywoływanie wymiotów poprzez podanie produktów leczniczych może nie być skuteczne.

Aprepitantu nie można usunąć metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwymiotne i przeciw nudnościom, inne leki przeciwwymiotne
Kod ATC: A04AD12

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

W dwóch wieloośrodkowych randomizowanych badaniach klinicznych III fazy z udziałem osób dorosłych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą aktywny produkt porównawczy, aprepitant porównywano z ondansetronem pod kątem zapobiegania PONV u 1658 pacjentów poddanych otwartym zabiegom operacyjnym w terenie jamy brzusznej. Większość pacjentów dorosłych stanowiły kobiety (>90%), przechodzące głównie operacje ginekologiczne. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących aprepitant w dawce 40 mg, aprepitant w dawce 125 mg lub ondansetron w dawce 4 mg. Aprepitant podawano doustnie z 50 ml wody 1 do 3 godzin przed znieczuleniem. Ondansetron podawano dożylnie bezpośrednio przed wprowadzeniem do znieczulenia. Działanie przeciwwymiotne aprepitantu oceniano w okresie 0 – 48 godzin po zakończeniu operacji.

Wyniki wskazują, że u wyższego odsetka osób dorosłych po operacji uzyskano odpowiedź całkowitą (brak wymiotów i niekorzystanie z leków ratunkowych) po podaniu aprepitantu w dawce 40 mg niż po podaniu ondansetronu w dawce 4 mg (niższa granica CI wynosi 0,0, co wskazuje na graniczną istotność), zgodnie z tabelą 1.

Tabela 1
Odsetek osób dorosłych po przebytej operacji odpowiadających na leczenie, z podziałem na grupy lecznicze
Wyniki łączne z 2 badań fazy III

	Aprepitant 40 mg doustnie (N=541)		Ondansetron 4 mg dożylnie (N=526)		Różnica w punktach procentowych (%) § i 95% CI #	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	95% C.I.
Odpowiedź całkowita (0-24 godziny) †	298/541	(55,1)	258/526	(49,0)	5,9	(0,0, 11,8)

† Odpowiedź całkowita: Brak wymiotów i niekorzystanie z leczenia ratunkowego

§ Różnicę (%) obliczano jako aprepitant 40 mg minus ondansetron 4 mg

Różnicę (%) i 95% CI obliczano przy użyciu stratyfikowanej metody Miettinen-Nurminen z wykorzystaniem wag Cochran-Mantel-Haenszela

Obniżenie ryzyka wystąpienia epizodu wymiotów w okresie od 0 do 24 godzin po podaniu aprepitantu w dawce 40 mg w porównaniu do ondansetronu w dawce 4 mg wyniosło 53,3% (95% CI: 35,3 do 66,3), w analizie cenzurującej pacjentów w momencie użycia leku ratunkowego.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i (eksploracyjnie) skuteczność aprepitantu oceniano w badaniu klinicznym fazy I (n=50) z zastosowaniem proszku do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 40 mg. Odsetek pacjentów zgłaszających brak wymiotów w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji był podobny u pacjentów otrzymujących aprepitant jak u pacjentów otrzymujących ondansetron. Nie zidentyfikowano nowych zastrzeżeń co do bezpieczeństwa. Jednakże dane uzyskane na podstawie tego małego badania nie przynoszą konkluzji co do optymalnego schematu dawkowania. Trwają

dalsze badania oceniające zastosowanie aprepitantu u dzieci i młodzieży (informacje dotyczące zastosowania leku u dzieci i młodzieży znajdują się w punkcie 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aprepitant charakteryzuje się farmakokinetyką nieliniową. Zarówno klirens, jak i bezwzględna dostępność biologiczna obniżają się wraz ze zwiększeniem dawki.

Wchłanianie

Średnia bezwzględna biodostępność aprepitantu po podaniu doustnym wynosi 67% dla kapsułek 80 mg oraz 59% dla kapsułek 125 mg. Średnie stężenie maksymalne aprepitantu w osoczu ($C_{\max}$) występowało po około 4 godzinach ($t_{\max}$).

Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 40 mg aprepitantu na czczo wartość $AUC_{0-\infty}$ (średnia $\pm$ SD) wyniosła $8,0 \pm 2,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, a wartość $C_{\max} - 0,7 \pm 0,24 \mu\text{g}/\text{ml}$. Mediana $t_{\max}$ wyniosła 3,0 godziny.

Przyjęcie dawki 40 mg jednocześnie ze standardowym śniadaniem obniżało wartość $C_{\max}$ aprepitantu o 18%, ale nie wpływało na AUC. Wyniki te nie są uważane za istotne klinicznie.

Dystrybucja

Aprepitant w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, średnio w 97%. Średnia geometryczna pozornej objętości dystrybucji w stanie równowagi (V_{dss}) wynosi u ludzi około 66 litrów.

Metabolizm

Aprepitant jest w znacznym stopniu metabolizowany. U zdrowych młodych osób aprepitant stanowi około 19% aktywności promieniotwórczej w osoczu w okresie 72 godzin, po wstrzyknięciu pojedynczej dawki 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu, prekursora aprepitantu, co oznacza, że w osoczu występuje duża ilość metabolitów. W osoczu krwi ludzkiej zidentyfikowano dwanaście metabolitów aprepitantu. Metabolizm aprepitantu w znacznym stopniu następuje poprzez utlenianie pierścienia morfolinowego i jego łańcuchów bocznych, a metabolity, które powstają, mają słabe działanie farmakologiczne. W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej stwierdzono, że aprepitant jest metabolizowany głównie z udziałem cytochromu CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez cytochromy CYP1A2 oraz CYP2C19.

Eliminacja

Aprepitant nie jest wydalany w moczu w postaci niezmienionej. Metabolity są wydalone w moczu oraz poprzez wydzielanie z żółcią, do stolca. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg [^{14}C]-fosaprepitantu, prekursora aprepitantu osobom zdrowym, 57% aktywności promieniotwórczej stwierdzano w moczu, a 45% w stolcu.

Klirens osoczowy aprepitantu zależy od dawki; przy zwiększeniu dawki zmniejsza się i w zakresie dawek terapeutycznych wynosi od 60 do 72 ml/min. Terminalny okres półtrwania po podaniu pojedynczej dawki 40 mg wynosi około 9 godzin.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 125 mg aprepitantu w dniu 1. i dawek 80 mg raz dziennie w dniach od 2 do 5, wartość $AUC_{0-24\text{h}}$ dla aprepitantu była o 21% większa w dniu 1. i o 36% wyższa w dniu 5. u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat), w porównaniu do młodszych dorosłych. Wartość $C_{\max}$ była o 10% wyższa w 1. dniu i o 24% wyższa w 5. dniu u osób w podeszłym wieku w porównaniu do młodszych dorosłych. Uznano, że różnice te nie są istotne klinicznie.

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane obniżenie dawki produktu leczniczego Aprepitant Stada.

Płeć: Po podaniu doustnym aprepitantu w dawce pojedynczej 125 mg wartość $C_{\max}$ jest o 16% większa u kobiet niż u mężczyzn. Okres półtrwania aprepitantu u kobiet jest o 25% krótszy w

porównaniu z mężczyznami, a wartość $t_{\max}$ jest zbliżona u kobiet i u mężczyzn. Uznano, że różnice te nie są istotne klinicznie.

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu leczniczego Aprepitant Stada w zależności od płci pacjenta.

Zaburzenia czynności wątroby: Łagodne zaburzenie czynności wątroby (klasa A wg Child-Pugh) nie wpływa na parametry farmakokinetyczne aprepitantu w stopniu istotnym klinicznie. U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawki. Na podstawie dostępnych danych nie można wyciągać wniosków na temat wpływu umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh) na parametry farmakokinetyczne aprepitantu. Brak danych klinicznych lub dotyczących farmakokinetyki aprepitantu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh).

Zaburzenia czynności nerek: Pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min.) oraz pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*) wymagającym hemodializy podawano aprepitant w dawce pojedynczej 240 mg.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wartość $AUC_{0-\infty}$ dla całkowitej puli aprepitantu (w formie niezwiązanej oraz związanej z białkami) obniżyła się o 21%, a wartość $C_{\max}$ obniżyła się o 32% w porównaniu z osobami zdrowymi. U poddawanych hemodializie pacjentów z ESRD wartość $AUC_{0-\infty}$ dla całej puli aprepitantu obniżyła się o 42%, a wartość $C_{\max}$ o 32%. Ze względu na umiarkowane obniżenie stopnia wiązania się aprepitantu z białkami u pacjentów z chorobami nerek, AUC aprepitantu niezwiązanego, czynnego farmakodynamicznie nie było istotnie różne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami zdrowymi. Hemodializa przeprowadzona po 4 lub 48 godzinach po przyjęciu dawki leku nie miała istotnego wpływu na parametry farmakokinetyczne aprepitantu. W dializacie stwierdzano poniżej 0,2% dawki.

Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu leczniczego Aprepitant Stada u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek ani u pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie.

Dzieci i młodzież: W badaniu wykorzystującym proszek do sporządzania zawiesiny doustnej po podaniu pojedynczej dawki 40 mg aprepitantu pacjentom z grupy nastolatków (12 do 17 lat) uzyskano średnią wartość AUC_{0-48h} wynoszącą 6 µg/ml, ze średnim, szczytowym stężeniem w osoczu ($C_{\max}$) wynoszącym 0,5 µg/ml występującym po około 4 godzinach. Po podaniu dawek skorygowanych względem powierzchni ciała pacjentom w wieku od 6 miesięcy do poniżej 12 lat uzyskano średnią wartość AUC_{0-48h} powyżej 4 µg/ml ze średnią wartością $C_{\max}$ powyżej 0,5 µg/ml występującą po około 3 godzinach.

Związek pomiędzy stężeniem i działaniem

Przeprowadzono badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, ang. *positron emission tomography*) z zastosowaniem wysoce swoistego znacznika wiążącego się z receptorem NK_1 . W badaniach tych uczestniczyli młodzi zdrowi mężczyźni. Wykazano, że aprepitant przenika do mózgu i łączy się z receptorami NK_1 w sposób zależny od dawki oraz od stężenia w osoczu. Przewiduje się, że stężenia aprepitantu w osoczu, które występują po 3 dniach stosowania produktu leczniczego Aprepitant Stada, powodują zajęcie ponad 95% receptorów NK_1 w mózgu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności, genotoksyczności, potencjału rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa po podaniu dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Należy zwrócić uwagę, że ekspozycja ogólnoustrojowa u dorosłych samców szczurów była niższa od ekspozycji terapeutycznej u ludzi po podaniu 40 mg. W konsekwencji nie można przeprowadzić adekwatnej oceny potencjalnego wpływu na płodność samców u szczurów. Natomiast w 9-miesięcznym badaniu przeprowadzonym na psach nie stwierdzono zmian masy narządów ani zmian makroskopowych czy histomorfologicznych w obrębie męskich narządów rozrodczych po ekspozycji

ogólnoustrojowej 35-krotnie przekraczającej ekspozycję terapeutyczną u ludzi po podaniu dawki 40 mg. Choć nie odnotowano zdarzeń niepożądanych w badaniach dotyczących reprodukcji po ekspozycji dorosłych samic zwierząt 3,5-4-krotnie przekraczającej ekspozycję terapeutyczną u ludzi po podaniu dawki 40 mg, potencjalny wpływ zmian regulacji neurokininowej na rozrodczość jest nieznany.

W badaniu toksyczności u młodych, prowadzonym na szczurach od 10. do 63. dnia po urodzeniu, aprepitant w dawce od 250 mg/kg m.c. dwa razy na dobę u samic powodował przedwczesne otwarcie pochwy, oraz w dawce od 10 mg/kg m.c. dwa razy na dobę u samców opóźnienie w separacji napletka. Nie stwierdzono granic narażenia o znaczeniu klinicznym. Nie stwierdzono zależnego od leczenia wpływu na kojarzenie się zwierząt w pary, płodność, przeżywalność zarodków/płodów ani zmian patologicznych w narządach rozrodczych. W badaniu toksyczności u młodych, prowadzonym na psach od 14. do 42. dnia po urodzeniu, obserwowano obniżenie masy jąder oraz wielkości komórek Leydiga u samców po podawaniu 6 mg/kg m.c. na dobę, a także zwiększenie masy macicy, przerost macicy i szyjki macicy oraz obrzęk tkanek pochwy u samic po zastosowaniu leku w dawkach od 4 mg/kg m.c. na dobę. Nie stwierdzono granic narażenia o znaczeniu klinicznym dla aprepitantu. W leczeniu krótkotrwałym zgodnym z zalecanym schematem dawkowania jest mało prawdopodobne, aby dane te miały znaczenie kliniczne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Hypromeloza 2910

Poloksamer 407

Sacharoza

Celuloza mikrokrystaliczna

Osłonka kapsułki

Żelatyna

Sodu laurylosiarczan (E 487)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Czarny tusz do nadruku

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Glikol propylenowy (E 1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Aprepitant Stada pakowany jest w tekturowe pudełko zawierające odpowiednią liczbę blistrów z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium wraz z ulotką informacyjną.

Produkt leczniczy Aprepitant Stada, 40 mg, kapsułki twarde dostępny jest w następujących wielkościach opakowań:

- 1 blister aluminiowy zawierający jedną kapsułkę 40 mg,
- 5 blisterów aluminiowych zawierających po jednej kapsułce 40 mg.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO