

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aprepitant Accord 125 mg tvrdé tobolky  
Aprepitant Accord 80 mg tvrdé tobolky  
Aprepitant Accord 125 mg tvrdé tobolky + Aprepitant Accord 80 mg tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

#### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 125mg tobolka obsahuje 125 mg sacharózy.  
Jedna 80mg tobolka obsahuje 80 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka)

125mg tvrdé tobolky: neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 1, s růžovým víčkem a bílým tělem, potišťené černým inkoustem s "125 mg" na těle tobolky.

80mg tvrdé tobolky: neprůhledné tvrdé želatinové tobolky velikosti 2, s bílým víčkem a bílým tělem, potišťené černým inkoustem s "80 mg" na těle tobolky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Prevence nauzey a zvracení spojených s vysoce a středně silně emetogenní protinádorovou chemoterapií u dospělých a dospívajících od 12 let věku.

Aprepitant Accord 125 mg/80 mg se podává jako součást kombinované terapie (viz bod 4.2).

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí*

Aprepitant Accord se podává po dobu 3 dní jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a antagonistu 5-HT<sub>3</sub>.

Doporučená dávka je 125 mg perorálně jednou denně jednu hodinu před zahájením chemoterapie 1. den a 80 mg perorálně jednou denně 2. a 3. den ráno.

K prevenci nauzey a zvracení v souvislosti s emetogenní protinádorovou chemoterapií se u dospělých doporučují následující režimy:

##### *Vysoce emetogenní chemoterapeutický režim*

	1. den	2. den	3. den	4. den

Aprepitant Accord	125 mg perorálně	80 mg perorálně	80 mg perorálně	žádný
Dexamethason	12 mg perorálně	8 mg perorálně	8 mg perorálně	8 mg perorálně
Antagonisté 5-HT <sub>3</sub>	Standardní dávka antagonistů 5-HT <sub>3</sub> . Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT <sub>3</sub> viz informace o daném přípravku	žádný	žádný	žádný

**Dexamethason** se má podávat 1. den 30 minut před zahájením chemoterapie a 2. až 4. den ráno. Dávka dexamethasonu přispívá k interakci léčivých látek.

#### *Středně emetogenní chemoterapeutický režim*

	1. den	2. den	3. den
Aprepitant Accord	125 mg perorálně	80 mg perorálně	80 mg perorálně
Dexamethason	12 mg perorálně	žádný	žádný
Antagonisté 5-HT <sub>3</sub>	Standardní dávka antagonistů 5-HT <sub>3</sub> . Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT <sub>3</sub> viz informace o daném přípravku.	žádný	žádný

**Dexamethason** se má podávat 1. den 30 minut před zahájením chemoterapie. Dávka dexamethasonu přispívá k interakcím léčivých látek.

#### *Pediatrická populace*

##### *Dospívající (ve věku 12 až 17 let)*

Přípravek Aprepitant Accord se podává 3 dny jako součást režimu, který zahrnuje antagonistu 5-HT<sub>3</sub>. Doporučené dávkování tobolek přípravku Aprepitant Accord je 125 mg perorálně 1. den a 80 mg perorálně 2. a 3. den. Přípravek Aprepitant Accord se podává perorálně 1 hodinu před chemoterapií 1., 2. a 3. den. Pokud se 2. a 3. den nepodává žádná chemoterapie, má být přípravek Aprepitant Accord podáván ráno. Ohledně správného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT<sub>3</sub> nahlédněte do jeho souhrnu údajů o přípravku (SPC). Pokud se s přípravkem Aprepitant Accord podává současně kortikosteroid, jako je dexamethason, má se podat 50 % obvyklé dávky kortikosteroidu (viz body 4.5 a 5.1).

Bezpečnost a účinnost 80mg a 125mg tobolek nebyla u dětí mladších 12 let prokázána. K dispozici nejsou žádné údaje.

#### *Obecně*

Množství údajů o účinnosti při kombinaci s jinými kortikosteroidy a antagonisty 5-HT<sub>3</sub> je omezené. Další informace o současném podávání s kortikosteroidy jsou uvedeny v bodu 4.5. U současně podávaných léčivých přípravků obsahujících antagonistu 5-HT<sub>3</sub> nahlédněte do jejich SPC.

#### *Zvláštní skupiny pacientů Starší pacienti (≥ 65 let)*

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

#### *Pohlaví*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutné dávku upravovat. Pokud se týče pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater, je k dispozici pouze omezené množství dat a nejsou dostupné žádné údaje od pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

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

### Způsob podání

Perorální podání.

Tvrdou tobolku je nutno polknout vcelku.

Přípravek Aprepitant Accord lze užívat bez ohledu na jídlo.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

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

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater

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

### Interakce na CYP3A4

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

### Současné podávání s warfarinem (substrátem CYP2C9)

U pacientů dlouhodobě léčených warfarinem je nutno hodnotu mezinárodního normalizovaného poměru (INR) pozorně sledovat během léčby přípravkem Aprepitant Accord a po dobu 14 dnů po každé 3denní léčbě přípravkem Aprepitant Accord (viz bod 4.5).

### Současné podávání s hormonální antikoncepcí

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání přípravku Aprepitant Accord a 28 dní poté snížena. Během léčby přípravkem Aprepitant Accord a ještě 2 měsíce po poslední dávce přípravku Aprepitant Accord je třeba používat alternativní nehormonální antikoncepční metody (viz bod 4.5).

### Pomocné látky

Tobolky přípravku Aprepitant Accord obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tobolky přípravku Aprepitant Accord obsahují sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Aprepitant (125 mg/80 mg) je substrát, středně silný inhibitor a induktor CYP3A4. Aprepitant je také induktor CYP2C9. Během léčby přípravkem Aprepitant Accord je inhibován CYP3A4. Po ukončení léčby přípravkem Aprepitant Accord dochází k přechodné mírné indukci CYP2C9, CYP3A4 a

glukuronidace. Nezdá se, že by aprepitant interagoval s P-glykoproteinovým transportérem, jak naznačuje nepřítomnost interakce aprepitantu s digoxinem.

### Účinek aprepitantu na farmakokinetiku dalších léčivých látek

#### *Inhibice CYP3A4*

Jako středně silný inhibitor CYP3A4 může aprepitant (125 mg/80 mg) zvýšit plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých látek, které se metabolizují cestou CYP3A4. Celková expozice perorálně podávaným substrátům CYP3A4 se může zvýšit přibližně 3krát během 3denní léčby přípravkem Aprepitant Accord; předpokládá se, že účinek aprepitantu na plazmatické koncentrace intravenózně podávaných substrátů CYP3A4 bude menší. Přípravek Aprepitant Accord se nesmí podávat současně s pimozidem, terfenadinem, astemizolem nebo cisapridem (viz bod 4.3). Inhibice CYP3A4 aprepitantem by mohla mít za následek zvýšené plazmatické koncentrace uvedených léčivých látek, což může vyvolat závažné nebo život ohrožující reakce. Při současném podávání přípravku Aprepitant Accord a perorálně podávaných léčivých látek, které jsou metabolizovány převážně prostřednictvím CYP3A4 a které mají úzké terapeutické rozmezí, jako jsou cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl a chinidin, se doporučuje opatrnost (viz bod 4.4).

#### *Kortikosteroidy*

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

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

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

#### *Chemoterapeutika*

Ve farmakokinetických studiích neměl aprepitant při podávání v režimu 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den vliv na farmakokinetiku docetaxelu podaného intravenózně 1. den nebo vinorelbinu podaného intravenózně 1. nebo 8. den. Protože účinek aprepitantu na farmakokinetiku perorálně podávaných substrátů CYP3A4 je větší než účinek aprepitantu na farmakokinetiku intravenózně podávaných substrátů CYP3A4, nelze vyloučit interakce s perorálně podávanými chemoterapeutiky, které se biotransformují převážně nebo částečně cestou CYP3A4 (např. etoposid, vinorelbin). U pacientů dostávajících léčivé přípravky, které se metabolizují především nebo i částečně CYP3A4, se doporučuje opatrnost, přičemž může být vhodné tyto pacienty dodatečně sledovat (viz bod 4.4). Po uvedení na trh byly hlášeny při současném podávání aprepitantu a ifosfamidů případy neurotoxicity, potenciální nežádoucí účinek ifosfamidů.

#### *Imunosupresiva*

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

### *Midazolam*

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

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

V jiné studii s intravenózní aplikací midazolamu se aprepitant podával v dávce 125 mg 1. den a 80 mg/den 2. a 3. den a midazolam v dávce 2 mg se aplikoval intravenózně před zahájením 3denního léčebného režimu s aprepitantem a 4., 8., a 15. den. Aprepitant zvýšil hodnotu AUC midazolamu o 25 % 4. den a snížil hodnotu AUC midazolamu o 19 % 8. den a o 4 % 15. den. Tyto účinky nebyly považovány za klinicky významné.

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

Byla provedena dodatečná studie s intravenózně podávaným midazolamem a aprepitantem. Midazolam v dávce 2 mg byl podán intravenózně 1 hodinu po perorálně podané jednorázové 125mg dávce aprepitantu. Plazmatická hodnota AUC midazolamu se zvýšila 1,5krát. Tento účinek nebyl považován za klinicky významný.

### *Indukce*

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

### *Warfarin*

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

### *Tolbutamid*

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

### *Hormonální antikoncepce*

Účinnost hormonální antikoncepce může být během podávání přípravku Aprepitant Accord a 28 dní poté snížena. Během léčby přípravkem Aprepitant Accord a ještě 2 měsíce po poslední dávce přípravku Aprepitant Accord je třeba používat alternativní nehormonální antikoncepční metody.

V klinické studii byly 1. až 21. den podávány jednorázové dávky perorální antikoncepce obsahující ethinylestradiol a norethisteron spolu s aprepitantem, podávaným v režimu v dávce 125 mg 8. den a 80 mg/den 9. a 10. den s ondansetronem v dávce 32 mg podaným intravenózně 8. den a dexamethasonem v dávce 12 mg podaným perorálně 8. den a dále 8 mg/den 9., 10. a 11. den. V této studii se minimální koncentrace ethinylestradiolu snížily 9. až 21. den až o 64 % a minimální koncentrace norethisteronu až o 60 %.

#### *Antagonisté 5-HT<sub>3</sub>*

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

#### Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku aprepitantu

K současnému podávání přípravku Aprepitant Accord s léčivými látkami, které inhibují aktivitu CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klarithromycin, telithromycin, nefazodon a inhibitory proteázy), je třeba přistupovat opatrně, protože se předpokládá, že tato kombinace povede k několikanásobnému zvýšení plazmatické koncentrace aprepitantu (viz bod 4.4).

Je nutno se vyvarovat současného podávání přípravku Aprepitant Accord s léčivými látkami, které silně indukují aktivitu CYP3A4 (např. s rifampicinem, fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem), protože tato kombinace vede ke snížení plazmatických koncentrací aprepitantu, což může vést ke snížení účinnosti přípravku Aprepitant Accord.

Současné podávání přípravku Aprepitant Accord s rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) se nedoporučuje.

#### *Ketokonazol*

Jestliže se podal aprepitant v jednorázové 125mg dávce 5. den 10denního léčebného režimu se silným inhibitorem ketokonazolem podaným v dávce 400 mg/den, zvýšila se hodnota AUC aprepitantu přibližně 5krát a průměrná hodnota terminálního poločasu aprepitantu se zvýšila přibližně 3krát.

#### *Rifampicin*

Jestliže se podal aprepitant v jednorázové dávce 375 mg 9. den 14denního léčebného režimu se silným induktorem rifampicinem podaným v dávce 600 mg/den, snížila se hodnota AUC aprepitantu o 91 % a průměrná hodnota terminálního poločasu aprepitantu se snížila o 68 %.

#### *Pediatrická populace*

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Antikoncepce u mužů a žen

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

#### Těhotenství

Nejsou dostupné žádné klinické údaje týkající se těhotenství vystavených aprepitantu. Potenciální reprodukční toxicita aprepitantu nebyla zcela stanovena, protože míry expozice vyšší než hodnoty terapeutické expozice u člověka při dávce 125 mg/80 mg nebylo možno ve studiích se zvířaty dosáhnout. Tyto studie nenaznačily žádné přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Možné účinky na reprodukci

změn v regulaci neurokininů nejsou známy. Přípravek Aprepitant Accord nemá být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

#### Kojení

Aprepitant se vylučuje do mléka laktujících potkanních samic. Není známo, zda se aprepitant vylučuje do lidského mateřského mléka, a proto se kojení během léčby přípravkem Aprepitant Accord nedoporučuje.

#### Fertilita

Potenciál aprepitantu navodit účinky na fertilitu nebyl dosud plně popsán, protože expozičních hladin přesahujících terapeutickou expozici u lidí nemohlo být ve studiích na zvířatech dosaženo. Tyto studie fertility neukazují na přímé nebo nepřímé škodlivé účinky ohledně páření, fertility, embryonálního/fetálního vývoje či počtu a motility spermií (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Profil bezpečnosti aprepitantu byl hodnocen přibližně u 6 500 dospělých ve více než 50 studiích a 184 dětí a dospívajících ve 2 pivotních pediatrických klinických studiích.

Nejčastějšími nežádoucími účinky, uváděnými ve vyšším výskytu u dospělých léčených režimem s aprepitantem než standardní terapií, u pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií byly: škytavka (4,6 % oproti 2,9 %), zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) (2,8 %, oproti 1,1 %), dyspepsie (2,6 %, oproti 2,0 %), zácpa (2,4 %, oproti 2,0 %), bolest hlavy (2,0 %, oproti 1,8 %) a snížení chuti k jídlu (2,0 %, oproti 0,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem uváděným ve vyšší incidenci u pacientů léčených režimem s aprepitantem, než standardní terapií u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií byla únava (1,4 %, oproti 0,9 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými s vyšší incidencí u pediatrických pacientů léčených režimem aprepitantu, než u kontrolního režimu během léčby emetogenní protinádorovou chemoterapií byla škytavka (3,3 % versus 0,0 %) a zarudnutí obličeje (1,1 % versus 0,0 %).

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány v souhrnné analýze studií s vysoce emetogenní chemoterapií a středně emetogenní chemoterapií u pacientů léčených režimem s aprepitantem s vyšší incidencí než při standardní terapii dospělých nebo pediatrických pacientů nebo po uvedení přípravku obsahujícího aprepitant na trh. Kategorie frekvence uvedené v tabulce jsou založeny na studiích u dospělých; pozorované frekvence v pediatrických studiích byly podobné nebo nižší, není-li v tabulce uvedeno. Některé méně časté nežádoucí účinky v dospělé populaci nebyly pozorovány v pediatrických studiích.

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

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	kandidóza, stafylokokové infekce	vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	febrilní neutropenie, anemie	méně časté
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí	není známo

Poruchy metabolismu a výživy	snížení chuti k jídlu	časté
	polydipsie	vzácné
Psychiatrické poruchy	úzkost	méně časté
	dezorientace, euforická nálada	vzácné
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	časté
	závrť, somnolence	méně časté
	kognitivní poruchy, letargie, dysgeuzie	vzácné
Poruchy oka	konjunktivitida	vzácné
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus	vzácné
Srdeční poruchy	palpitace	méně časté
	bradykardie, kardiovaskulární porucha	vzácné
Cévní poruchy	návaly horka/zarudnutí	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	škytavka	časté
	bolest v orofaryngu, kýčání, kašel, postnazální zatékání hleny, podráždění hrdla	vzácné
Gastrointestinální poruchy	zácpa, dyspepsie	časté
	říhání, nauzea <sup>†</sup> , zvracení <sup>†</sup> , gastroesofageální refluxní choroba, bolest břicha, sucho v ústech, flatulence	méně časté
	perforace duodenálního vředu, stomatitida, abdominální distenze, tvrdá stolice, neutropenická kolitida	vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	vyrážka, akné	méně časté
	fotosenzitivní reakce, hyperhidróza, seborea, kožní léze, svědivá vyrážka, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza	vzácné
	svědění, kopřivka	není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	svalová bolest, svalové spasmy	vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	dysurie	méně časté
	polakisurie	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava	časté
	astenie, malátnost	méně časté
	edém, diskomfort v oblasti hrudníku, poruchy chůze	vzácné
Vyšetření	zvýšení hladiny ALT	časté
	zvýšení hladiny AST, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy	méně časté
	pozitivní test na erytrocyty v moči, zvýšení hladiny sodíku v krvi, pokles tělesné hmotnosti, pokles počtu neutrofilů, přítomnost glukózy v moči, zvýšená tvorba moči	vzácné

<sup>†</sup> Nauzea a zvracení byly parametry účinnosti v prvních 5 dnech následujících po chemoterapeutické léčbě a byly hlášeny jako nežádoucí účinky pouze poté.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků



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

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

#### Non-CINV studie

U dospělých pacientů léčených jednou 40mg dávkou aprepitantu pro pooperační nauzeu a zvracení (PONV) byly pozorovány další nežádoucí účinky s větším výskytem než u ondansetronu: bolest horní poloviny břicha, abnormální střevní zvuky, zácpa\*, dysartrie, dyspnoe, hypestezie, insomnie, mióza, nauzea, smyslové poruchy, žaludeční diskomfort, subileus\*, snížená ostrost vidění, sípot.

\*Hlášeno u pacientů užívajících vyšší dávky aprepitantu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

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

Aprepitant nelze odstranit hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiemetika, jiná antiemetika

ATC kód: A04AD12

Aprepitant je selektivní antagonist s vysokou afinitou pro receptory neurokininu 1 (NK<sub>1</sub>) lidské substance P.

#### Třídenní režim aprepitantu u dospělých

Ve 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích zahrnujících celkem 1 094 dospělých léčených chemoterapií obsahující cisplatinu  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, byl aprepitant v kombinaci s léčebným režimem ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) srovnáván se standardním režimem (placebo plus ondansetron v dávce 32 mg aplikovaný intravenózně 1. den plus dexamethason v dávce 20 mg perorálně podaný 1. den a 8 mg perorálně dvakrát denně 2. až 4. den). I když se v klinických hodnoceních používala 32mg intravenózní dávka ondansetronu, nejedná se již o doporučenou dávku. Ohledně příslušného dávkování zvoleného antagonisty 5-HT<sub>3</sub> viz informace o daném přípravku.

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

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

**Tabulka 1:** Procento dospělých pacientů léčených vysoce emetogenní chemoterapií s odpovědí na léčbu podle léčebných skupin a fáze – 1. cyklus

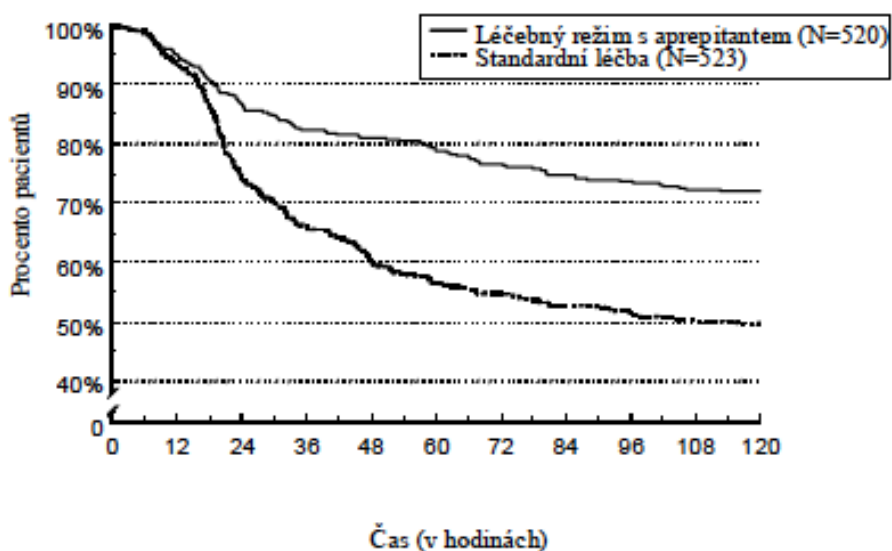
	Režim s aprepitantem (N= 521) <sup>†</sup> %	Standardní terapie (N=524) <sup>†</sup> %	Rozdíly*	
			%	(95% CI)
<b>SOUHRNNÝ PARAMETR</b>				
<b>Úplná odpověď (bez zvracení a záchranné terapie)</b>				
<b>Celkem (0-120 hodin)</b>	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
<b>0-24 hodin</b>	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)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

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

<sup>†</sup> U jednoho pacienta v režimu pouze s aprepitantem byla k dispozici pouze data v akutní fázi a byl vyřazen z celkové a prodloužené fáze analýzy; u jednoho pacienta pouze byla k dispozici ve standardním režimu pouze data v prodloužené fázi a byl vyřazen z celkové a akutní fáze analýzy.

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

**Graf 1:** Procento dospělých léčených vysoce emetogenní chemoterapií, u nichž nedošlo k epizodě zvracení – 1. cyklus



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

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

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

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

Přehled hlavních výsledků studie je uveden v tabulce 2.

**Tabulka 2:** Procento dospělých pacientů odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze – 1. cyklus středně emetogenní chemoterapie

	Režim s aprepitantem (N=433) <sup>†</sup> %	Standardní terapie (N=424) %	Rozdíly*	
			%	(95 % CI)
<b>SOUHRNNÝ PARAMETR</b>				
<b>Úplná odpověď (bez zvracení a záchranné terapie)</b>				
Celkem (0-120 hodin)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 hodin	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 hodin	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
<b>JEDNOTLIVÁ KRITÉRIA</b>				
<b>Bez zvracení (žádné emetické epizody bez ohledu na použití záchranné terapie)</b>				
Celkem (0-120 hodin)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 hodin	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 hodin	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
<b>Bez významné nauzey (maximálně VAS &lt; 25 mm na stupnici 0-100 mm)</b>				
Celkem (0-120 hodin)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 hodin	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 hodin	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

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

<sup>†</sup> Jeden pacient v režimu pouze s aprepitantem měl data v akutní fázi a byl vyřazen z celkové a prodloužené fáze analýzy.

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

Ve druhé multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené studii s paralelní skupinou byl režim s aprepitantem porovnáván se standardní léčbou u 848 dospělých pacientů (652 žen, 196 mužů), kterým byl podáván chemoterapeutický režim, který zahrnoval jakékoli intravenózní dávky oxaliplatinu, karboplatiny, epirubicinu, idarubicinu, ifosfamidu, irinotekanu, daunorubicinu, doxorubicinu; cyklofosfamid intravenózně (< 1 500 mg/m<sup>2</sup>) nebo cytarabin intravenózně (> 1 g/m<sup>2</sup>).

Pacientům, kterým byl podáván režim s aprepitantem, byla chemoterapie podávána na různé typy tumorů, včetně 52 % s karcinomem prsu, 21 % s gastrointestinálními maligními tumory včetně kolorektálního karcinomu, 13 % s karcinomem plic a 6 % s gynekologickými maligními tumory. Režim s aprepitantem v kombinaci s režimem ondansetron/dexamethason (viz bod 4.2) byl porovnáván se standardní léčbou (placebo v kombinaci s ondansetronem 8 mg perorálně (dvakrát 1. den a každých 12 hodin 2. a 3. den) plus dexamethason 20 mg perorálně 1. den).

Účinnost byla založena na vyhodnocení následujících primárních a klíčových sekundárních cílových parametrů účinnosti: žádné zvracení za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii), vyhodnocení bezpečnosti a snášenlivosti režimu s aprepitantem při chemoterapii vyvolané nauzey a zvracení (CINV) a úplná odpověď (definovaná jako žádné zvracení a žádné použití záchranné léčby) za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii). Navíc byla sledována jako exploratorní cílový parametr účinnosti, „žádná významná nauzea“ za celou dobu (0 až 120 hodin po chemoterapii), jak v akutní, tak i prodloužené fázi formou post-hoc analýzy.

Souhrn klíčových výsledků studie je uveden v tabulce 3.

**Tabulka 3:** Procento dospělých pacientů odpovídajících na léčbu podle léčebné skupiny a fáze pro studii 2 – cyklus 1 středně emetogenní chemoterapie

	Režim s aprepitantem (N=425) %	Standardní terapie (N=406) %	Rozdíly*	
			%	(95 % CI)
<b>Úplná odpověď (bez zvracení a záchranné terapie)</b>				
Celkem (0-120 hodin)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 hodin	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 hodin	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
<b>Žádná emeze (žádné emetické epizody bez ohledu na použití záchranné terapie)</b>				
Celkem (0-120 hodin)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 hodin	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 hodin	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
<b>Žádná významná nauzea (maximálně VAS &lt; 25 mm na stupnici 0-100 mm)</b>				
Celkem (0-120 hodin)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 hodin	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 hodin	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

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

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

#### Pediatrická populace

V randomizované, dvojité zaslepené klinické studii, kontrolované aktivním komparátorem, která zahrnovala 302 dětí a dospívajících (ve věku 6 měsíců až 17 let), kterým se podávala středně silně nebo vysoce emetogenní chemoterapie, se režim s aprepitantem porovnával s kontrolním režimem prevence CINV. Účinnost režimu s aprepitantem byla hodnocena při jednom cyklu (cyklus 1). Pacienti měli v následných cyklech (volitelné cykly 2 až 6) možnost dostávat aprepitant v otevřeném uspořádání; v těchto volitelných cyklech však účinnost hodnocena nebyla. Režim s aprepitantem u dospívajících ve věku 12 až 17 let (n = 47) sestával z aprepitantu ve formě 125mg tablety podávaného perorálně 1. den a z 80 mg/den 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Režim s aprepitantem u dětí ve věku 6 měsíců až méně než 12 let (n = 105) sestával z aprepitantu ve formě prášku pro perorální suspenzi podávaného v dávce 3,0 mg/kg (do dávky 125 mg) perorálně 1. den a v dávce 2,0 mg/kg (do dávky 80 mg) perorálně 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Kontrolní režim u dospívajících ve věku 12 až 17 let (n = 48) a dětí ve věku 6 měsíců až méně než 12 let (n = 102) sestával z placeba místo aprepitantu 1., 2. a 3. den v kombinaci s ondansetronem 1. den. Aprepitant nebo placebo a ondansetron se podávaly 1 hodinu, respektive 30 minut před zahájením chemoterapie. Jako součást antiemetického režimu pro pediatrické pacienty byl u obou věkových skupin povolen dexamethason podávaný intravenózně, a to podle rozhodnutí lékaře. U pediatrických pacientů léčených aprepitantem bylo požadováno snížení (50%) dávky dexamethasonu. U pediatrických pacientů léčených kontrolním režimem nebylo snížení dávky požadováno. Z pediatrických pacientů používalo v 1. cyklu ve skupině

lčené režimem s aprepitantem dexamethason 29 % zúčastněných a ve skupině s kontrolním režimem 28 % zúčastněných.

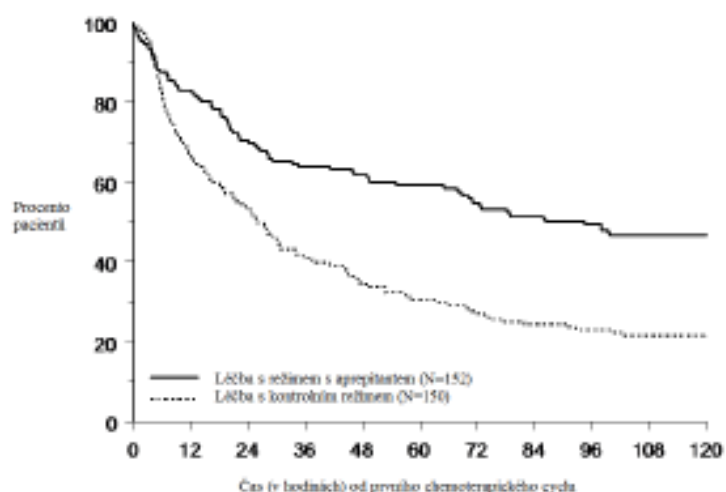
Antiemetická aktivita aprepitantu byla hodnocena během 5denního (120 hodin) období po zahájení chemoterapie 1. den. Primárními kritérii hodnocení byla úplná odpověď v pozdní fázi (25 až 120 hodin po zahájení chemoterapie) v 1. cyklu. Souhrn klíčových výsledků studie je uveden v tabulce 4.

**Tabulka 4:** Počet (%) pediatrických pacientů s úplnou odpovědí a bez zvracení podle léčebné skupiny a fáze – 1. cyklus (populace všech zařazených pacientů)

	Režim s aprepitantem n/m (%)	Kontrolní režim n/m (%)
<b>PRIMÁRNÍ KRITÉRIUM HODNOCENÍ</b>		
Úplná odpověď* – pozdní fáze	77/152 (50,7) <sup>†</sup>	39/150 (26,0)
<b>DALŠÍ PŘEDEM DEFINOVANÁ KRITÉRIA HODNOCENÍ</b>		
Úplná odpověď* - akutní fáze	101/152 (66,4) <sup>†</sup>	78/150 (52,0)
Úplná odpověď* - úplná fáze	61/152 (40,1) <sup>†</sup>	30/150 (20,0)
Bez zvracení <sup>§</sup> - úplná fáze	71/152 (46,7) <sup>†</sup>	32/150 (21,3)
*Úplná odpověď = žádné zvracení ani říhání nebo pocit na zvracení a žádné použití záchranné medikace. <sup>†</sup> p < 0,01 v porovnání s kontrolním režimem <sup>‡</sup> p < 0,05 v porovnání s kontrolním režimem <sup>§</sup> Žádné zvracení = žádné zvracení ani říhání nebo zvedání žaludku naprázdno n/m = počet pacientů s požadovanou odpovědí/počet pacientů zařazených v daný okamžik. Akutní fáze: 0 až 24 hodin po zahájení chemoterapie. Pozdní fáze: 25 až 120 hodin po zahájení chemoterapie. Úplná fáze: 0 až 120 hodin po zahájení chemoterapie.		

Odhadovaná doba do prvního zvracení po zahájení léčby chemoterapií byla u režimů s aprepitantem delší (odhadovaný medián času do prvního zvracení byl 94,5 hodiny) v porovnání se skupinou s kontrolním režimem (odhadovaný medián času do prvního zvracení byl 26,0 hodiny), jak je uvedeno Kaplan-Meierovými křivkami na grafu 2.

**Graf 2:** Doba do první epizody zvracení od začátku podávání chemoterapie pediatrickým pacientům v celkové fázi 1. cyklu (populace všech zařazených pacientů)



Analýza účinnosti u subpopulací v 1. cyklu prokázala, že režim s aprepitantem poskytoval lepší kontrolu než kontrolní režim, pokud jde o kritérium hodnocení úplná odpověď, a to bez ohledu na věkovou kategorii, pohlaví, podání dexamethasonu k antiemetické profylaxi a emetogenu chemoterapie.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

### Absorpce

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

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

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

### Eliminace

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

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

### Farmakokinetická u zvláštních skupin pacientů

*Starší pacienti:* Po perorálním podání jedné 125mg dávky aprepitantu 1. den a dávky 80 mg jednou denně 2. až 5. den byla hodnota  $AUC_{0-24hod.}$  aprepitantu 1. den o 21 % vyšší a 5. den o 36 % vyšší u starších jedinců ( $\geq 65$  let) ve srovnání s mladšími dospělými. Hodnota  $C_{max}$  byla u starších ve srovnání s mladšími dospělými 1. den o 10 % vyšší a 5. den o 24 % vyšší. Tyto rozdíly se nepovažovaly za klinicky významné.

U starších pacientů není třeba dávku přípravku Aprepitant Accord nijak upravovat.

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

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

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

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

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

*Pediatriká populace:* V rámci 3denního režimu se u většiny pacientů dávkováním aprepitantu v tobolkách (125/80/80 mg) u dospívajících pacientů (ve věku 12 až 17 let) první den dosáhlo  $AUC_{0-24hod}$  nad 17  $\mu g \cdot hod/ml$  s koncentracemi ( $C_{min}$ ) na konci 2. a 3. dne nad 0,4  $\mu g/ml$ . Medián maximálních plazmatických koncentrací ( $C_{max}$ ) byl 1. den přibližně 1,3  $\mu g/ml$  a tato koncentrace se objevila za přibližně 4 hodiny. V rámci 3denního režimu se u většiny pacientů dávkováním aprepitantu v prášku pro přípravku perorální suspenze (3/2/2 mg/kg) u pacientů ve věku 6 měsíců až méně než 12 let první den dosáhlo  $AUC_{0-24hod}$  nad 17  $\mu g \cdot hod/ml$  s koncentracemi ( $C_{min}$ ) na konci 2. a 3. dne nad 0,1  $\mu g/ml$ . Medián maximálních plazmatických koncentrací ( $C_{max}$ ) byl první den přibližně 1,2  $\mu g/ml$  a tato koncentrace se objevila za 5 až 7 hodin.

Populační farmakokinetická analýza aprepitantu u pediatrických pacientů (ve věku 6 měsíců až 17 let) naznačuje, že pohlaví a rasa na farmakokinetiku aprepitantu klinicky významný vliv nemají.

#### Vztah mezi koncentrací a účinkem

Studie využívající pozitronovou emisní tomografii (PET) s použitím vysoce specifického značení receptorů  $NK_1$  u zdravých mladých mužů ukázaly, že aprepitant prostupuje do mozku a obsazuje receptory  $NK_1$  v závislosti na dávce a koncentraci v plazmě. Předpokládá se, že plazmatické koncentrace aprepitantu dosažené při 3-denním léčebném režimu s přípravkem Aprepitant Accord u dospělých zajišťují více než 95% obsazení receptorů  $NK_1$  v mozku.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

Ve studii juvenilní toxicity na potkanech, kterým se podával aprepitant od 10. do 63. postnatálního dne, docházelo u samic k časnému vaginálnímu otevírání od dávek 250 mg/kg dvakrát denně a u samců k opožděné prepuciální separaci, a to od dávek 10 mg/kg dvakrát denně. Nebyl zde žádný odstup od klinicky relevantní expozice. Nedošlo k žádným účinkům souvisejícím s léčbou ohledně páření, fertility

či embryonálního/fetálního vývoje a nevyskytly se žádné patologické změny reprodukčních orgánů. Ve studii juvenilní toxicity na psech ošetřovaných od 14. do 42. postnatálního dne byla u samců při dávce 6 mg/kg/den pozorována snížená hmotnost varlat a velikost Leydigových buněk a u samic při dávkách od 4 mg/kg/den byla pozorována zvýšená hmotnost dělohy, hypertrofie dělohy a krčku a otok vaginálních tkání. Nebyl zde žádný odstup od klinicky relevantní expozice aprepitantu. Při krátkodobé léčbě podle doporučeného dávkovacího režimu se klinická relevance těchto zjištění nepovažuje za pravděpodobnou.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

Hypromelóza

Poloxamer

Sacharóza

Mikrokrytalická celulóza

#### Obal tobolky (125 mg)

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát (E 487)

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

#### Obal tobolky (80 mg)

Želatina

Natrium-lauryl-sulfát (E 487)

Oxid titaničitý (E 171)

#### Inkoust na potisk

Šelak

Černý oxid železitý (E 172)

Propylenglykol (E 1520)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Aprepitant Accord je balen v krabičce s příslušným počtem blistrů z OPA/Al/PVC - Al fólie s návodem k použití.

Přípravek Aprepitant Accord 125 mg tvrdé tobolky je dostupný v následujících velikostech balení:

- 5 Al blistrů, jeden obsahuje jednu 125mg tobolku

Přípravek Aprepitant Accord 80 mg tvrdé tobolky je dostupný v následujících velikostech balení:

- Balení pro 2denní léčbu obsahuje dvě 80mg tobolky
- 5 Al blistrů, jeden obsahuje jednu 80mg tobolku



Přípravek Aprepitant Accord 125 mg + Aprepitant Accord 80 mg tvrdé tobolky je dostupný v následujících velikostech balení:

- Balení pro 3denní léčbu obsahuje jednu 125mg tobolku a dvě 80mg tobolky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa  
Polsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Aprepitant Accord 125 mg tvrdé tobolky: 20/276/17-C

Aprepitant Accord 80 mg tvrdé tobolky: 20/275/17-C

Aprepitant Accord 125 mg tvrdé tobolky + Aprepitant Accord 80 mg tvrdé tobolky: 20/345/17-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 3. 2019

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

23. 6. 2021