

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

EMEND[®]

(aprepitant, MSD)



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

EMEND® (ЕМЕНД) 125 mg твърди капсули

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула от 125 mg съдържа 125 mg aprepitant

За помощни вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула.

Капсулите са непрозрачни, с бяло тяло и розово капаче, с отпечатани радиално, с черно мастило върху тялото "462" и "125 mg".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Показания**

Предотвратяване на настъпили остро или след период от време гадене и повръщане, свързани с провеждаща се по повод на карцином химиотерапия, със силно еметогенен цисплатин.

Предотвратяване на гадене и повръщане при умерено еметогенна химиотерапия по повод на карцином.

EMEND се прилага като част от комбинирано лечение (виж раздел 4.2).

4.2 Дозировка и начин на употреба

EMEND се предлага като твърди капсули от 80 mg и 125 mg.

EMEND се прилага в продължение на 3 дни като част от схема, която включва кортикостероид и 5-HT₃ антагонист. Препоръчаната доза EMEND е 125 mg перорално на Ден 1 и 80 mg един път дневно на Ден 2 и 3.

По време на клинични изпитвания са използвани следните схеми за предотвратяване на гадене и повръщане свързани с еметогенна терапия по повод на карцином:

Силно еметогенна химиотерапевтична схема

	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4
EMEND	125 mg	80 mg	80 mg	не
Дексаметазон	12 mg орално	8 mg орално	8 mg орално	8 mg орално
Ондансетрон	32mg венозно	не	не	не

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба №

11-12546/04-03-00

631/28.02.06

Менд



EMEND се прилага перорално 1 час преди химиотерапевтичното лечение на Ден 1 и сутринта на Ден 2 и 3.

Dexamethasone е прилаган 30 минути преди химиотерапевтичното лечение на Ден 1 и сутринта на Ден 2 до 4. Дозата dexamethasone е определяна като са взимали пред вид лекарствените взаимодействия на продукта.

Ondansetron е прилаган венозно 30 минути преди химиотерапията на Ден 1.

Умерено еметогенна химиотерапевтична схема

	Ден 1	Ден 2	Ден 3
EMEND	125 mg	80 mg	80 mg
Дексаметазон	12 mg орално	не	не
Ондансетрон	2 x 8 mg орално	не	не

EMEND е прилаган перорално 1 час преди химиотерапевтичното лечение на Ден 1 и сутринта на Ден 2 и 3.

Dexamethasone е прилаган 30 минути преди химиотерапевтичното лечение на Ден 1 и сутринта на Ден 2 до 4. Дозата dexamethasone е определяна като са взимали предвид лекарствените взаимодействия на продукта.

Една капсула от 8 mg Ondansetron е прилаган 30 до 60 преди химиотерапията и една капсула от 8 mg се прилага 8 часа след първата доза на Ден 1.

Данните за ефикасността при комбиниране с други кортикостероиди и 5-HT₃ антагонисти са ограничени. За допълнителна информация относно приложението на EMEND с кортикостероиди, виж раздел 4.5.

За пълна информация относно прилаганите в схемата антиеметични средства, моля, направете справка със съответната информация за продуктите.

EMEND може да се приема с храна или без храна.

Твърдата капсула трябва да се поглъща цяла.

Напреднала възраст

Не се налага корекция на дозата при индивиди в напреднала възраст.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност или при пациенти с бъбречно заболяване в крайна фаза, налагащо хемодиализа (виж раздел 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека форма на чернодробна недостатъчност. Данните за пациенти със средно тежка форма на чернодробна недостатъчност са ограничени, а данни за пациенти с тежка форма на чернодробна недостатъчност няма (виж раздели 4.4 и 5.2).

Деца и подрастващи

Безопасността и ефективността при деца и подрастващи не са били оценявани. Поради това, прилагането при пациенти на възраст под 18 години не се препоръчва.

4.3 Противопоказания

Повишена чувствителност към активната съставка или някое от помощните вещества.

EMEND не трябва да се прилага едновременно с pimozone, terfenadine, astemizole или cisapride. Потискането от argeritant на цитохром P450 изоензим 3A4 (CYP3A4) може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти. Продуктът е потенциално



причиняващи тежки или животозастрашаващи реакции (виж раздел 4.5).

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при за употреба

Данните за пациенти със средно тежка форма на чернодробна недостатъчност са ограничени, за пациенти с тежка форма на чернодробна недостатъчност данни липсват. Aprepitant следва да се използва внимателно при такива пациенти (виж раздел 5.2).

EMEND трябва да се прилага внимателно при пациенти получаващи едновременно лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез CYP3A4 (виж раздел 4.5). Това се отнася както за периода на лечение, така до 2 седмици след края на лечението с EMEND поради потискащите и индуктивни ефекти на аргепитант върху CYP3A4 субстратите (виж раздел 4.5). От своя страна и химиотерапевтичните средства, които се метаболизират чрез CYP3A4 трябва да се прилагат внимателно (виж раздел 4.5). В допълнение, съпровождащо лечение с irinotecan трябва да става особено внимателно, тъй като комбинирането може да доведе до повишаване на токсичността. Освен това степента на индуцирането след едновременно приложение на EMEND и dexamethasone, сам по себе си индуктор на CYP3A4, не е бил проучен.

Едновременното прилагане на EMEND и производни на ерготаминовите алкалоиди, които са субстрати на CYP3A4, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти. Ето защо е необходимо това да става внимателно, поради потенциалния риск от свързана с ерготамините токсичност.

Едновременното прилагане на EMEND и warfarin води до намаляване на протромбиновото време, отчитано като International Normalised Ratio (Международно съотношение на нормализиране) (INR). При пациенти на продължително лечение с warfarin, INR трябва да бъде непрекъснато наблюдавано в период от 2 седмици след започване на всеки 3-дневен курс на лечение с EMEND (виж раздел 4.5).

Ефективността на хормоналните контрацептиви може да бъде намалена както по време, така и до 28 дни след приложението на EMEND. Алтернативни или двойно подсигурени методи за контрацепция следва да бъдат прилагани както по време на лечение с EMEND, така и до 2 месеца след последната доза EMEND (виж раздел 4.5).

Едновременното приложение на EMEND и лекарствени продукти, които са силни индуктори на CYP3A4 активност (напр. rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) трябва да се избягва, тъй като подобно комбиниране води до намаление на плазмените концентрации на аргепитант (виж раздел 4.5). Едновременното приложение на EMEND и жълт кантарион не се препоръчва.

Едновременното приложение на EMEND и лекарствени продукти, които потискат CYP3A4 активността (напр. ritonavir, ketoconazole, clarithromycin, telithromycin) трябва да се осъществява внимателно, тъй като комбинирането води до повишаване на плазмените концентрации на аргепитант (виж раздел 4.5).

Пациенти с редки наследствени проблеми на фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този медикамент.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Aprepitant е субстрат, умерен инхибитор и индуктор на CYP3A4. Aprepitant е и индуктор на CYP2C9.

Ефект на аргепитант върху фармакокинетиката на други средства



Като умерен инхибитор на CYP3A4, arpegitant може да повиши плазмените концентрации на прилагани едновременно с него лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A4. AUC (площта под кривата) на орално прилагани CYP3A4 субстрати може да се повиши приблизително 3 пъти ефектът на arpegitant върху плазмените концентрации на венозно прилагани CYP3A4 субстрати се очаква да бъде по-малък. Следва внимателно да се подхожда при едновременно прилагане с CYP3A4 субстрати.

EMEND не трябва да се прилага едновременно с pimozone, terfenadine, astemizole или cisapride. Потискането от arpegitant на CYP3A4 може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти, потенциално причиняващи тежки или живото-застрашаващи реакции.

Като индуктор на CYP3A4, arpegitant може да понижи плазмените концентрации на венозно прилагани CYP3A4 субстрати до 2 седмици след започване прилагането на EMEND. Този ефект може да се визуализира чак след прекратяване на лечението с EMEND. Индуктивният ефект на arpegitant върху перорално прилагани CYP3A4 субстрати не е проучен, но се очаква да бъде съществен. Съветът е през този период от време да се подхожда внимателно при едновременно прилагане на перорални лекарствени продукти метаболизирани от CYP3A4.

Доказано е, че arpegitant индуцира метаболизма на S(-) варфарин и толбутамид, които се метаболизират чрез CYP2C9. Едновременното приложение на EMEND с тези лекарствени продукти или други лекарствени продукти, за които е известно, че се метаболизират чрез CYP2C9, като фенитоин, може да доведе до по-ниски плазмени концентрации на тези лекарствени продукти; ето защо съветваме това да става внимателно.

EMEND като че ли не взаимодейства с Р-гликопротеин транспортна система, което се вижда от липсата на взаимодействие между EMEND и дигоксин.

Кортикостероиди:

Dexamethasone: Прилаганата обикновено доза dexamethasone трябва да бъде намалена с приблизително 50 %, когато се прилага едновременно с EMEND. Дозата на dexamethasone прилагана по време на клинични изпитвания е била определена като са взимали предвид взаимодействията между лекарствените продукти (виж раздел 4.2). EMEND, когато се прилага в схема в доза от 125 mg с едновременно прилаган dexamethasone едновременно прилаган перорално в доза 20 mg на Ден 1, и EMEND когато се прилага в доза 80 mg/ден едновременно с перорално приложен dexamethasone в доза от 8 mg на Ден 2 до 5, повишава AUC на dexamethasone, който е субстрат на CYP3A4, с 2.2 пъти на Ден 1 и 5.

Methylprednisolone: Прилаганата обикновено венозно доза methylprednisolone трябва да бъде намалена с приблизително 25 %, а прилаганата обикновено перорална доза methylprednisolone трябва да бъде намалена с приблизително 50 %, когато се прилага едновременно с EMEND. EMEND, когато се прилага в схема в доза от 125 mg на Ден 1 и в доза 80 mg/ден на Ден 2 и 3, повишава AUC на methylprednisolone, който е субстрат на CYP3A4, с 1.3 пъти на Ден 1 и с 2.5 пъти на Ден 3, когато methylprednisolone се прилага едновременно венозно в доза от 125 mg на Ден 1 и перорално като 40 mg на Ден 2 и 3.

При едновременно приложение на methylprednisolone, AUC на methylprednisolone може да се намали в по-късен момент, до 2 седмици след започване на лечението с EMEND, което се дължи на индуциращия ефект на arpegitant върху CYP3A4. Може да се очаква този ефект да бъде по-изявен при перорално прилаган methylprednisolone.

Химиотерапевтични средства: По време на клиничните изпитвания EMEND е бил прилаган със следните химиотерапевтични средства, метаболизирани основно или частично от CYP3A4: etoposide, vinorelbine, docetaxel и paclitaxel. Дозите на тези средства не били коригирани, за да се съобразят потенциалните взаимодействия между лекарствените продукти.



Препоръчва се при пациенти, които получават такива средства да се подхожда внимателно и се осигури допълнително наблюдение (виж раздел 4.4).

Docetaxel: По време на клиничните изпитвания, EMEND, прилаган в схема в доза 125 mg на Ден 1 и 80 mg/ден на Ден 2 и 3, не повлиява фармакокинетиката на docetaxel, прилаган венозно на Ден 1.

Midazolam: Потенциалният ефект на повишени плазмени концентрации на midazolam или други бензодиазепини, метаболизирани чрез CYP3A4 (alprazolam, triazolam) трябва да се има пред вид, когато тези средства се прилагат едновременно с EMEND.

EMEND повишава AUC на midazolam, чувствителен CYP3A4 субстрат, 2.3 пъти на Ден 1 и 3.3 пъти на Ден 5, когато еднократна перорална доза midazolam от 2 mg се приложи едновременно на Ден 1 и 5 в схема с EMEND 125 mg на Ден 1 и 80 mg/ден на Ден 2 до 5.

При друго изпитване с венозно прилаган midazolam, EMEND се прилага в доза 125 mg на Ден 1 и 80 mg/ден на Ден 2 и 3, а midazolam 2 mg се прилага венозно преди прилагането на 3-дневната схема с EMEND и на Ден 4, 8 и 15. EMEND повишава AUC на midazolam с 25 % на Ден 4 и понижава AUC на midazolam с 19 % на Ден 8 и с 4 % на Ден 15. Тези ефекти не се считат за клинично значими.

Warfarin: При пациенти на продължително лечение с warfarin, протромбиновото време (INR) трябва да бъде непрекъснато наблюдавано в продължение на 2 седмици след започване на всеки 3-дневен курс на лечение с EMEND (виж раздел 4.4). Когато единична доза от 125-mg EMEND се приложи на здрави индивиди на Ден 1 и 80 mg/ден на Ден 2 и 3, които са стабилизирани на продължително лечение с warfarin, не се наблюдава ефект на EMEND върху плазмената AUC на R(+) или S(-)warfarin, определени на Ден 3; в същото време има намаление с 34 % на S(-)warfarin (субстрат на CYP2C9) минималната концентрация, съпроводено от 14 % намаление на INR 5 дни след приключване приложението на дози EMEND.

Tolbutamide: EMEND, прилаган в доза 125 mg на Ден 1 и 80 mg/ден на Ден 2 и 3, понижава AUC на tolbutamide (субстрат на CYP2C9) с 23 % на Ден 4, 28 % на Ден 8 и 15 % на Ден 15, когато еднократна доза tolbutamide от 500 mg се прилага орално преди приложението на 3-дневната схема с EMEND и на Ден 4, 8 и 15.

Перорални контрацептиви: Ефективността на пероралните контрацептиви може да бъде нарушена както по време, така и до 28 дни след приложението на EMEND. Алтернативни или двойно подсиgurени методи за контрацепция следва да бъдат прилагани както по време на лечение с EMEND, така и до 2 месеца след последната доза EMEND. Когато arpegitant се прилага един път дневно в продължение на 14 дни като 100-mg капсула заедно с перорален контрацептив, съдържащ 35 mcg ethinyl estradiol и 1 mg norethindrone, понижава AUC на ethinyl estradiol с 43 %, и понижава AUC на norethindrone с 8 %.

При друго изпитване, еднократни дози перорален контрацептив, съдържащ ethinyl estradiol и norethindrone се прилагат на Ден 1 до 21 заедно с EMEND, приложен в схема в доза 125 mg на Ден 8 и 80 mg/ден на Ден 9 и 10, заедно с ondansetron 32 mg венозно на Ден 8, и перорален dexamethasone приложен в доза 12 mg на Ден 8, и 8 mg/ден на Ден 9, 10 и 11. През периода между Ден 9 и 21 от това изпитване, се наблюдава не повече от 64% понижение на ethinyl estradiol минималните концентрации и не повече от 60% понижение на norethindrone минималните концентрации.

5-HT₃ антагонисти: По време на клиничните изпитвания за определяне на лекарствени взаимодействия, arpegitant не е показал клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на ondansetron, granisetron или hydrodolasetron (активен метаболит на dolasetron).



Ефект на други средства върху фармакокинетиката на arprepitant Едновременното приложение на EMEND с лекарствени продукти, които потискат активността на CYP3A4 (напр., ritonavir, ketocoazole, clarithromycin, telithromycin) трябва да става особено внимателно, тъй като комбинирането с тях води до повишени плазмени концентрации на arprepitant.

Едновременното приложение на EMEND с лекарствени продукти, които силно индуцират CYP3A4 активността (напр. rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) трябва да се избягва, тъй като комбинирането с тях води до намаляване на плазмените концентрации на arprepitant, което от своя страна може да доведе до намалена ефективност на EMEND. Едновременното приложение на EMEND и жълт кантарион не се препоръчва.

Ketocoazole: Когато еднократна доза от 125 mg EMEND се приложи на Ден 5 от 10-дневна схема с 400 mg/ден ketocoazole, силен инхибитор на CYP3A4, AUC на arprepitant се повишава приблизително 5-кратно, а средния терминален полу-живот на arprepitant се повишава приблизително 3-кратно.

Rifampicin: Когато еднократна доза от 375 mg EMEND се приложи на Ден 9 от 14-дневна схема с 600 mg/ден rifampicin, силен индуктор на CYP3A4, AUC на arprepitant се понижава с 91 %, а средния терминален полу-живот намалява с 68 %.

4.6 Бременност и кърмене

EMEND не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е безспорно наложително. Потенциалът по отношение репродуктивна токсичност на arprepitant не е напълно характеризирани, тъй като нива, по-високи от постиганите при хора, при изпитвания с животни не са постигнати. Тези изпитвания не показват наличието на пряк или косвен увреждащ ефект по отношение на бременност, ембрионално/фетално развитие или постнатално развитие. Потенциалните ефекти върху репродуктивността на промените в неврокининовата регулация не са известни.

Арпрепитант се екскретира в кърмата на кърмещи плъхове. Не е известно дали арпрепитант се екскретира в кърмата при хора; поради което кърменето по време на лечение с EMEND не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма информация, която да показва, че EMEND повлиява способността на пациента да шофира или работи с машини; все пак, изпитвания в тази посока не са провеждани.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на arprepitant е проучен при близо 3,800 индивида.

Клиничните нежелани лекарствени реакции, определени като събития, за които изследователя приема, че са свързани с лекарството, са наблюдавани при близо 17 % от пациентите лекувани със схема включваща arprepitant, в сравнение с близо 13 % от пациентите на стандартно лечение, като химиотерапията при всички пациенти е била силно еметогенна. Арпрепитант е бил преустановен поради нежелана лекарствена реакция при 0.6 % от пациентите лекувани със схема включваща arprepitant в сравнение с 0.4% от пациентите лекувани със стандартна терапия. При клинично изпитване с пациенти получавали умерено еметогенна химиотерапия, клинични нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани при близо 21% от пациентите лекувани със схема включваща arprepitant в сравнение с близо 20% от пациентите лекувани със стандартна терапия. Арпрепитант е бил прекратен поради нежелани лекарствени реакции при 1.1% от пациентите лекувани със схема включваща arprepitant в сравнение с 0.5% от пациентите на стандартна терапия.



Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, докладвани с по-висока честота при пациенти лекувани със схема включваща аргеритант отколкото при тези на стандартна терапия, ката химиотерапията при всички пациенти е била силно еметогенна: хълцане (4.6 %), астения/умора (2.9 %), повишаване на ALT (2.8 %), запек (2.2 %), главоболие (2.2 %) и анорексия (2.0 %). Най-честата нежелана лекарствена реакция, докладвана с по-висока честота при пациенти лекувани със схема включваща аргеритант отколкото при тези на стандартна терапия, като химиотерапията при всички пациенти е била умерено еметогенна, е била умора (2.5 %).

Посочените по-долу нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани при пациенти, лекувани със схема включваща аргеритант и с по-висока честота от тези на стандартна терапия:

[Много чести (>1/10) Чести (>1/100, <1/10) Не чести (>1/1,000, <1/100) Редки (>1/10,000, <1/1,000) Много редки (<1/10,000), включително изолирани съобщения]

Инфекция и супер инфекции:

Не чести: кандидоза, стафилококова инфекция.

Нарушения на кръвотворна и лимфна система:

Не чести: анемия, фебрилна неутропения.

Метаболитни и хранителни нарушения:

Чести: анорексия

Не чести: повишаване на теллото, полидипсия.

Психиатрични нарушения:

Не чести: дезориентация, еуфория, тревожност.

Нарушения на нервната система:

Чести: главоболие, световъртеж.

Не чести: нарушен сън, когнитивни нарушения

Очни нарушения:

Не чести: конюнктивит.

Нарушения на ухо и лабиринт:

Не чести: шум в ушите.

Сърдечни нарушения:

Не чести: брадикардия.

Съдови нарушения:

Не чести: топли вълни.

Дихателни, торакални и медиастинални нарушения:

Чести: хълцане

Не чести: фарингит, кихане, кашлица, постназална секреция, възпаление на гърлото.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: запек, диария, диспепсия, оригване.

Не чести: гадене*, повръщане*, кисел рефлукс, дисгеузия, епигастрален дискомфорт, обстипация, гастро-езофагеален рефлукс, перфорираща дуоденална язва, коремна болка, сухота в устата, ентероколит, подуване на корема, стоматит.

Нарушения на кожа и подкожна тъкан:



Не чести: обрив, акне, фоточувствителност, хиперхидроза, мазна кожа, сърбеж, кожна лезия.

Нарушения на костно-мускулна и съединителна тъкан:

Не чести: мускулни крампи, миалгия.

Смущения на бъбреци и пикочна система:

Не чести: полиурия, дизурия, полакиурия.

Общи нарушения и състояния свързани с мястото на прилагане:

Чести: астения/умора

Не чести: коремна болка, оток, зачервяване, гръден дискомфорт, летаргия, жажда.

Параклиника:

Чести: Повишени стойности на ALT, повишени стойности на AST

Не чести: повишена алкална фосфатаза, хипергликемия, микроскопска хематурия, хипонатриемия, намаление на телото.

*Гадене и повръщане се третира като параметри за ефикасност през първите 5 дни след химиотерапията и се съобщават като нежелани лекарствени реакции само след това.

Профилите на нежеланите лекарствени реакции при удължаване на циклите на химиотерапия до 5 допълнителни цикла химиотерапия, обикновено са подобни на тези, наблюдавани по време на Цикъл 1.

Един случай на синдром на Stevens-Johnson е докладван като нежелана лекарствена реакция при пациент получавал argeripant с химиотерапия по повод на карцином. Един случай на ангиоедем и уртикария е докладван за тежка нежелана лекарствена реакция при пациент получавал argeripant по време на не-CINV изпитване.

4.9 Предозиране

Не съществува специфична информация за лечение при предозиране на EMEND. Съобщава се за сънливост и главоболие при един пациент приел 1,440 mg argeripant.

В случай на предозиране, лечението с EMEND трябва да бъде преустановено и следва да се започне общо поддържащо лечение с мониториране на функциите. Поради антиеметичния ефект на argeripant, лекарствено- индуцирано повръщане, може да се окаже неефективно.

Аргерипант не може да се отстрани чрез хемодиализа.

5. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиеметични средства. АТС код: A04A D12

Аргерипант е селективен, високо афинитетен антагонист на P невролекин 1 (NK₁) рецепторите.

По време на две рандомизирани, двойно-слепи изпитвания с общо 1,094 пациента на химиотерапия с cisplatin ≥ 70 mg/m², argeripant в схема в комбинация с ondasetron/dexamethasone (виж раздел 4.2) е бил сравняван със стандартна схема (плацебо плюс ondasetron 32 mg венозно приложен на Ден 1 плюс dexamethasone 20 mg перорално на Ден 1 и 8 mg перорално два пъти дневно на Ден 2 до 4).

Ефикасността е била определена по следния сложен съставен показател: пълен отговор (определен като липса на еметични пристъпи и без използване на допълнително лечение за



овладяване на състоянието) основно през Цикъл 1. Резултатите са били определяни за всяко отделно изпитване и за двете изпитвания комбинирано.

В резюме основните резултати от комбинирания анализ на изпитванията, са представени на Таблица 1.

Таблица 1

Процент от пациентите получили силно еметогенна химиотерапия, отговорили на лечението по група и фаза — Цикъл 1

СЪСТАВНИ ПАРАМЕТРИ	Схема с aprepitant (N=521) %	Стандартно лечение (N=524) %	Разлики* %	(95.5 CI)
Пълен отговор (без повръщане и допълнително лечение за овладяване на състоянието)				
Общо (0-120 часа)	67.7	47.8	19.9	(14.0, 25.8)
0-24 часа	86.0	73.2	12.7	(7.9, 17.6)
25-120 часа	71.5	51.2	20.3	(14.5, 26.1)

ИНДИВИДУАЛНИ ПАРАМЕТРИ

Без повръщане (без пристъпи на повръщане, независимо от използването на лечение за овладяване на състоянието)

Общо (0-120 часа)	71.9	49.7	22.2	(16.4, 28.0)
0-24 часа	86.8	74.0	12.7	(8.0, 17.5)
25-120 часа	76.2	53.5	22.6	(17.0, 28.2)

Без значимо гадене (максимална стойност за VAS <25 mm при скала от 0-100 mm)

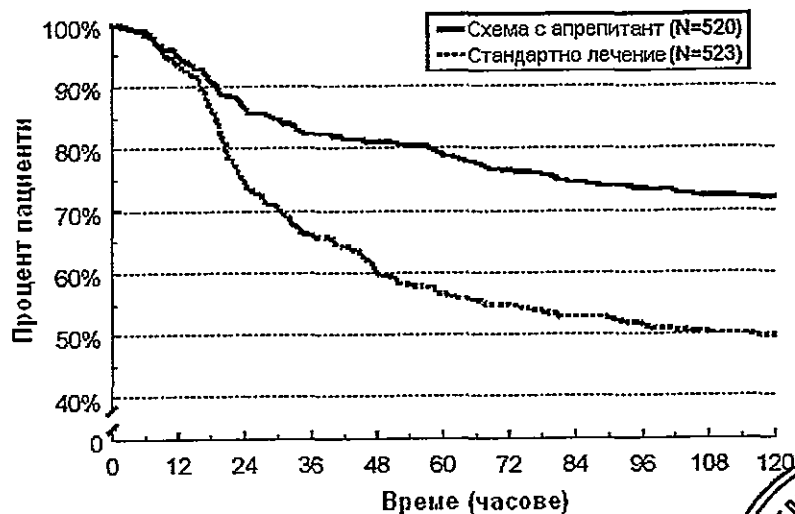
Общо (0-120 часа)	72.1	64.9	7.2	(1.6, 12.8)
25-120 часа	74.0	66.9	7.1	(1.5, 12.6)

* Интервалите на достоверност са изчислени без корекция за пол и съпровождащо химиотерапия, които са били включени в първичния статистически анализ на отношенията и изчислените модели.

Оценката на времето до първия еметичен пристъп при комбинирания анализ е представен с графика на Kaplan-Meier на фигура 1.

Фигура 1

Процент пациенти получили силно еметогенна химиотерапия, без повръщане през проследявания период от време – Цикъл 1



® Запазена марка



Статистически значими разлики по отношение на ефикасността са били наблюдавани при всяко от двете отделни изпитвания.

В същите 2 клинични изпитвания, 851 пациента са продължили в удължаването на химиотерапията до 5 допълнителни цикъла. Ефикасността на схемата с aprepitant през всички цикли видимо е била запазена.

В рандомизирано, двойно-сляпо изпитване с общо 866 пациента (864 жени, 2 мъже) провеждащи химиотерапия с cyclophosphamide 750-1500 mg/m² или cyclophosphamide 500-1500 mg/m² и doxorubicin (≤ 60 mg/m²) или epirubicin (≤ 100 mg/m²), aprepitant в комбинация със ondansetron/dexamethasone схема (виж раздел 4.2) е била сравнявана със стандартно лечение (плацебо плюс ondansetron 8 mg орално (два пъти на Ден 1, и през 12 часа на Ден 2 и 3) плюс dexamethasone 20 mg орално на Ден 1).

Ефикасността е била определена по съставен показател: пълен отговор (определен като липса на еметични пристъпи и без използване на допълнително лечение за овладяване на състоянието) основно през Цикъл 1.

Основните резултати от това изпитване са представени на таблица 2.

Таблица 2

Процент от пациентите отговорили на лечението по група и фаза — Цикъл 1
Умерено еметогенна химиотерапия

СЪСТАВНИ ПАРАМЕТРИ	Схема с aprepitant (N=433)	Стандартно лечение (N=424)	Разлики*	(95.5 CI)
	%	%	%	
Пълен отговор (без повръщане и допълнително лечение за овладяване на състоянието)				
Общо (0-120 часа)	50,8	42,5	8,3	(1.6, 15.0)
0-24 часа	75,7	69,0	6,7	(0.7, 12.7)
25-120 часа	55,4	49,1	6,3	(-0.4, 13.0)
ИНДИВИДУАЛНИ ПАРАМЕТРИ				
Без повръщане (без пристъпи на повръщане, независимо от използването на лечение за овладяване на състоянието)				
Общо (0-120 часа)	75,7	58,7	17,0	(10.8, 23.2)
0-24 часа	87,5	77,3	10,2	(5.1, 15.3)
25-120 часа	80,8	69,1	11,7	(5.9, 17.5)
Без значимо гадене (максимална стойност за VAS <25 mm при скала от 0-100 mm)				
Общо (0-120 часа)	60,9	55,7	5,3	(-1.3, 11.9)
0-24 часа	79,5	78,3	1,3	(-4.2, 6.8)
25-120 часа	65,3	61,5	3,9	(-2.6, 10.3)

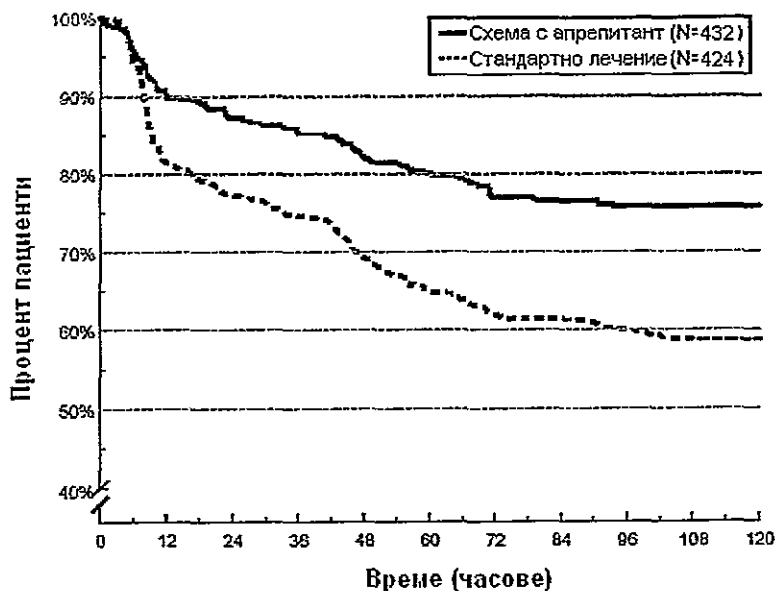
* Интервалите за достоверност са изчислени без коригиране за възрастова категория (<55 години, ≥ 55 години) и изследвана група, които са включени в първичния статистически анализ на отношенията и изчислените модели.

Оценката на времето до първия пристъп на повръщане в изпитването е представен с графика на Kaplan-Meier на Фигура 2.

Фигура 2



Процент пациенти получили умерено еметогенна химиотерапия, без повръщане през проследявания период от време – Цикъл 1



В същото клинично изпитване, 744 пациента са продължили в удължаването на химиотерапията за не повече от 3 допълнителни цикъла. Ефикасността на схемите с аргепитант по време на всички цикли видимо е била запазена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Аргепитант е с нелинейна фармакокинетика. С повишаване на дозата намаляват както клирънса, така и абсолютната бионаличност.

Абсорбция

Средната абсолютна перорална бионаличност на аргепитант е 67 % за 80-mg капсула и 59 % за 125-mg капсула. Средната върхова плазмена концентрация (C_{max}) на аргепитант се достига приблизително за 4 часа (T_{max}). Пероралното приложение на капсулата с около 800 Kcal стандартна закуска води до повишаване с 40 % на AUC на аргепитант. Това повишение не се приема за клинично значимо.

Фармакокинетиката на аргепитант е нелинейна при всички прилагани в клиниката дози. При здрави млади индивиди, повишението на $AUC_{0-\infty}$ е с 26 % по-високо от пропорционалното на увеличението на дозата за диапазона 80-mg и 125-mg приложения еднократно в нахранено състояние.

След прорално приложение на еднократна доза от 125 mg EMEND на Ден 1 и 80 mg един път дневно на Ден 2 и 3, AUC_{0-24} часа (средна стойност±стандартно отклонение (SD)) е била 19.6 ± 2.5 microgram x час/ml и 21.2 ± 6.3 microgram x час/ml съответно на Ден 1 и 3. C_{max} е била 1.6 ± 0.36 microgram/ml и 1.4 ± 0.22 microgram/ml съответно на Ден 1 и 3.



Разпределение

Арегитант се свързва екстензивно с протеините, средно в 97 %. Геометричният среден явен обем на разпределение в състояние на устойчиво равновесие ($V_{d_{ss}}$) при хора е приблизително 66 l.

Метаболизъм

Арегитант се метаболизира екстензивно. При здрави млади индивиди, арегитант дава близо 19 % от радиоактивността в плазма до 72 часа след инжектиране на еднократна доза от 100 mg [^{14}C]-арегитант предлекарство, което е показател за значителното присъствие на метаболити в плазмата. В човешката плазма са идентифицирани дванадесет метаболита на арегитант. Метаболизмът на арегитант се осъществява основно чрез окисляване на морфолиновия пръстен и неговите странични вериги, като получените метаболити са слабо активни. Проучванията *in vitro* с микросоми от човешки черен дроб показват, че арегитант се метаболизира основно чрез CYP3A4 и потенциално с малък принос на CYP1A2 и CYP2C19.

Елиминиране

Арегитант не се екскретира непроменен в урината. Метаболитите се екскретират в урината и чрез жлъчна екскреция – във фекалиите. След еднократна венозно приложена доза 100-mg [^{14}C]-арегитант предлекарство на здрави индивиди, 57 % от радиоактивността се открива в урината и 45 % във фекалиите.

Плазменият клирънс на арегитант е дозо-зависим, намалява с повишаването на дозата и е в диапазона приблизително на 60 до 72 ml/min в диапазона на терапевтичната доза. Терминалният полу-живот е приблизително в границите на 9 до 13 часа.

Фармакокинетика в специални популации

Индивиди в напреднала възраст: След перорално приложение на еднократна доза от 125 mg EMEND на Ден 1 и 80 mg един път дневно на Ден 2 до 5, $AUC_{0-24\text{ часа}}$ на арегитант е била 21 % по-висока на Ден 1 и 36 % по-висока на Ден 5 при индивиди в напреднала възраст (≥ 65 години) в сравнение с млади индивиди. C_{max} е била 10 % по-високо на Ден 1 и 24 % по-високо на Ден 5 при индивиди в напреднала възраст в сравнение с млади индивиди. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага корекция на дозата прилаган EMEND при пациенти в напреднала възраст.

Пол: След перорално приложение на еднократна доза от 125-mg EMEND, C_{max} на арегитант е 16% по-високо при жени в сравнение с мъже. Полу-животът на арегитант е 25 % по-кратък при жени в сравнение с мъже, а неговият T_{max} се получава в приблизително еднакъв момент. Тези разлики не се приемат за клинично значими. Не се налага коригиране на дозата EMEND в зависимост от пола.

Пациенти в детска възраст: Фармакокинетиката на EMEND при пациенти на възраст под 18 години не е проучена.

Чернодробна недостатъчност: Леката форма на чернодробна недостатъчност (оценка по Child-Pugh 5 до 6) не повлиява фармакокинетиката на арегитант по начин, който да има значение за клиничната практика. Не се налага корекция на дозата при пациенти с лека форма на чернодробна недостатъчност. Заклучение за ефекта на средно тежката форма на чернодробна недостатъчност (оценка по Child-Pugh 7 до 8) върху фармакокинетиката на арегитант не може да бъде направено на базата само на наличните данни. Не съществуват клинични или фармакокинетични данни от пациенти с тежка форма на чернодробна недостатъчност (оценка по Child-Pugh > 9).

Бъбречна недостатъчност: Единична доза от 240-mg EMEND е прилагана на пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) и на пациенти с бъбречно заболяване в крайна фаза (ESRD) налагащо хемодиализа.



При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност $AUC_{0-\infty}$ на общия аргеритант (несвързан и свързан с протеини) е намаляла с 21 %, а C_{max} е намаляла с 32 % в сравнение със здрави индивиди. При пациенти с ESRD на хемодиализа, $AUC_{0-\infty}$ на общия аргеритант е намаляла с 42 %, а C_{max} е намаляла с 32%. Поради умерено намаленото белтъчно свързване на аргеритант при пациенти с бъбречно заболяване, AUC на фармакологично активния, несвързан лекарствен продукт не се повлиява съществено при пациенти с бъбречна недостатъчност в сравнение със здрави индивиди. Хемодиализа осъществена 4 или 48 часа след дозирането няма значим ефект върху фармакокинетиката на аргеритант; по-малко от 0.2 % от дозата се намира в диализата.

Не се налага коригиране на дозата EMEND при пациенти с бъбречна недостатъчност или при пациенти с ESRD на хемодиализа.

Връзка между концентрация и ефект: При използване на високо специфичен NK_1 -рецепторен маркер, PET проучванията при здрави млади мъже показват, че аргеритант прониква в мозъка и се свързва с NK_1 рецепторите по начин определен от дозата и плазмената концентрация. Плазмените концентрации на аргеритант постигнати при 3-дневна схема на приложение на EMEND прогностично позволяват да се свържат повече от 95 % от мозъчните NK_1 -рецептори.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, основаващи се на резултатите от конвенционалните проучвания за токсичност на еднократна и многократно приложена доза, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност, не показват наличие на специфична опасност за хора. В същото време, трябва да се отбележи, че продължителното приложение при гризачи е било в дози подобни и по-ниски от терапевтичните прилагани при хора. В частност, независимо че при проучванията върху репродуктивността, при нива употребявани при хора, не са установени нежелани лекарствени реакции резултатите от проучвания върху животни не са достатъчни, за да се направи адекватна оценка на риска при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Съдържание на капсулата

захароза
микрокристална целулоза (E 460)
хидроксипропил целулоза (E 463)
натрий лаурил сулфат

Обвивка на капсулата

желатин
титаниев двуокис (E 171)
червен железен окис (E 172)
жълт железен окис (E 172)

Мастило за печат

шеллак
калиева основа
черен железен окис (E 172)

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма такива.

6.3 Срок на годност



4 години

6.4 Специални условия при съхранение

Няма специални условия при съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Предлагат се различни опаковки, включително с различни по доза капсули.

Алуминиев блистер, съдържащ една капсула от 125 mg.

5 алуминиеви блистера, всеки съдържащ една капсула от 125 mg.

Възможно е на пазара да не се предлагат всички видове опаковки.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme IDEA, INC.
Schaffhauserstrasse 136
8152 Glatfbrugg
Switzerland

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО)

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври 2005г.

