

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprepitant Stada 125 mg kovat kapselit  
Aprepitant Stada 80 mg kovat kapselit  
Aprepitant Stada 125 mg/80 mg kovat kapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 125 mg:n kapseli sisältää 125 mg aprepitanttia.  
Yksi 80 mg:n kapseli sisältää 80 mg aprepitanttia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 125 mg:n kapseli sisältää 125 mg sakkaroosia.  
Yksi 80 mg:n kapseli sisältää 80 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

125 mg:n kova kapseli on läpinäkymätön kova liivatekapseli kokoa No 1. Kapselin yläosa on vaaleanpunainen ja alaosa on valkoinen. Kapselin alaosaan on painettu mustalla painovärillä merkintä "125mg".

80 mg:n kova kapseli on läpinäkymätön kova liivatekapseli kokoa No 2. Kapselin yläosa ja alaosa ovat valkoiset. Kapselin alaosaan on painettu mustalla painovärillä merkintä "80mg".

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy syöpäsairauksien hoitoon käytettävän voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajalääkityksen yhteydessä aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä lähtien.

Aprepitant Stada 125 mg/80 mg annetaan yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.2).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### Aikuiset

Aprepitant Stada -kapseleita annetaan kolmen vuorokauden ajan osana hoito-ohjelmaa, johon kuuluvat myös kortikosteroidi ja 5-HT<sub>3</sub>-antagonisti.

Suosittelu annos on 125 mg suun kautta kerran vuorokaudessa yksi tunti ennen solunsalpaajahoidon aloittamista ensimmäisenä päivänä sekä 80 mg suun kautta kerran vuorokaudessa toisena ja kolmantena päivänä aamuisin.

Seuraavia hoito-ohjelmia suositellaan aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn pahoinvointia aiheuttavan syöpäsairauksien solunsalpaajäläkityksen yhteydessä:

*Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoito*

	1. päivä	2. päivä	3. päivä	4. päivä
Aprepitant Stada	125 mg suun kautta	80 mg suun kautta	80 mg suun kautta	ei lainkaan
Deksametasoni	12 mg suun kautta	8 mg suun kautta	8 mg suun kautta	8 mg suun kautta
5-HT <sub>3</sub> -antagonistit	Vakioannos 5-HT <sub>3</sub> -antagonisteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT <sub>3</sub> -antagonistin tuotetiedoista	ei lainkaan	ei lainkaan	ei lainkaan

**Deksametasoni** annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä sekä aamuisin 2.–4. päivänä. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

*Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoito*

	1. päivä	2. päivä	3. päivä
Aprepitant Stada	125 mg suun kautta	80 mg suun kautta	80 mg suun kautta
Deksametasoni	12 mg suun kautta	ei lainkaan	ei lainkaan
5-HT <sub>3</sub> -antagonistit	Vakioannos 5-HT <sub>3</sub> -antagonisteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT <sub>3</sub> -antagonistin tuotetiedoista	ei lainkaan	ei lainkaan

**Deksametasoni** annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

Pediatriset potilaat

*Nuoret (12–17-vuotiaat)*

Aprepitant Stada -kapseleita annetaan 3 vuorokauden ajan osana hoito-ohjelmaa, johon sisältyy 5-HT<sub>3</sub>-antagonisti. Aprepitant Stada -kapselien suositusannos on 125 mg suun kautta päivänä 1 ja 80 mg suun kautta päivinä 2 ja 3. Aprepitant Stada annetaan suun kautta yksi tunti ennen solunsalpaajahoitoa päivinä 1, 2 ja 3. Jos solunsalpaajaa ei anneta päivinä 2 ja 3, Aprepitant Stada annetaan aamuisin. Katso valitun 5-HT<sub>3</sub>-antagonistin valmisteyhteenvedosta tarkoituksenmukaiset annostustiedot. Jos kortikosteroidia, kuten deksametasonia, annetaan samanaikaisesti Aprepitant Stada -kapselien kanssa, annettava kortikosteroidin annos on 50 % tavanomaisesta annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

80 mg:n ja 125 mg:n kapselien turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Yleistä

Yhteiskäytön tehosta muiden kortikosteroidien ja 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien kanssa on vain vähän tietoja. Lisätietoa yhteiskäytöstä kortikosteroidien kanssa, ks. kohta 4.5. Tutustu samanaikaisesti käytettävien 5-HT<sub>3</sub>-antagonistien valmisteyhteenvedoihin.

Erityisryhmät

*Ikäkkäät (≥ 65-vuotiaat)*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen ikäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

*Sukupuoli*

Annoksen muuttaminen sukupuolen perusteella ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ollenkaan. Aprepitantin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Antotapa

Suun kautta.

Kovat kapselit niellään kokonaisina.

Aprepitant Stada voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin kanssa (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on käytettävissä vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei lainkaan. Aprepitant Stada -kapselien käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

#### CYP3A4-yhteisvaikutukset

Aprepitant Stada -kapselien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti suun kautta muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin välityksellä ja joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, ergotamiinjohdoksia, fentanyyliä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.5). On myös syytä olla erityisen varovainen annettaessa samanaikaisesti irinotekaania, koska yhteiskäyttö voi lisätä sen toksisuutta.

#### Yhteiskäyttö varfariinin (CYP2C9-substraatin) kanssa

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalized Ratio) on seurattava tarkoin Aprepitant Stada -hoidon aikana ja 14 vuorokauden ajan jokaisen kolmen vuorokauden Aprepitant Stada -hoitajakson jälkeen (ks. kohta 4.5).

#### Yhteiskäyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen Aprepitant Stada -annoksen jälkeen (ks. kohta 4.5).

#### Apuaineet

Aprepitant Stada -kapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä valmistetta.

Aprepitant Stada -kapselit sisältävät natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Aprepitantti (125 mg/80 mg) on CYP3A4:n substraatti, kohtalainen estäjä ja indusoija. Aprepitantti on myös CYP2C9:n indusoija. Aprepitant Stada -hoidon aikana CYP3A4-entsyymien toiminta on estynyt. Aprepitant Stada aiheuttaa hoidon lopettamisen jälkeen ohimenevän, lievän CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymien ja glukuronidaation induktion. Aprepitantilla ei näytä olevan yhteisvaikutuksia kuljetusproteiinin, P-glykoproteiinin, kanssa, mistä on osoituksena se, ettei sillä ole yhteisvaikutuksia digoksiinin kanssa.

##### Aprepitantin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

###### CYP3A4:n esto

Kohtalaisena CYP3A4:n estäjänä aprepitantti (125 mg/80 mg) voi suurentaa muiden samanaikaisesti annettujen CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Suun kautta annettujen CYP3A4:n substraattien aikaansaama kokonaisaltistus voi nousta jopa kolminkertaiseksi kolmen päivän Aprepitant Stada -hoidon aikana. Aprepitantilla on todennäköisesti vähäisempi vaikutus laskimoon annettujen CYP3A4:n substraattien pitoisuuteen plasmassa. Aprepitant Stada -kapseleita ei saa käyttää samanaikaisesti pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa (ks. kohta 4.3). Aprepitantin aiheuttama CYP3A4:n toiminnan estyminen voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa vakaviin tai hengenvaarallisiin reaktioihin. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti Aprepitant Stada -kapseleita ja suun kautta annettavia lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymien välityksellä ja joilla on kapea terapeutinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, dihydroergotamiinia, ergotamiinia, fentanyyliä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.4).

###### *Kortikosteroidit*

Deksametasoni: Tavanomaista deksametasonin suun kautta otettavaa annosta tulisi pienentää noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä Aprepitant Stada -kapseleiden (125 mg/80 mg) kanssa. Kliinisissä solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyä koskeissa tutkimuksissa yhteisvaikutusten mahdollisuus otettiin huomioon deksametasoniannosta valittaessa (ks. kohta 4.2). Hoito-ohjelmassa annettiin aprepitanttia 125 mg ja deksametasonia 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä ja aprepitanttia 80 mg/vrk ja deksametasonia 8 mg suun kautta 2.–5. päivänä. Tällöin deksametasonin, CYP3A4:n substraatin, AUC-arvo nousi 2,2-kertaiseksi ensimmäisenä ja viidentenä hoitopäivänä.

Metyyliprednisoloni: Metyyliprednisolonin tavanomaista laskimoon annettavaa annosta tulisi pienentää noin 25 % ja suun kautta otettavaa annosta noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä Aprepitant Stada -kapseleiden (125 mg/80 mg) kanssa. Aprepitanttia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä 2.–3. päivänä 80 mg/vrk ja metyyliiprednisolonia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg laskimoon sekä 2.–3. päivänä 40 mg suun kautta. Aprepitantin vaikutuksesta metyyliiprednisolonin, CYP3A4:n substraatin, AUC-arvo nousi 1,3-kertaiseksi ensimmäisenä ja 2,5-kertaiseksi kolmantena hoitopäivänä.

Yhtäjaksoisesti annetun metyyliiprednisolonin AUC-arvo voi hoidon myöhäisemmässä vaiheessa pienentyä kahden viikon kuluessa aprepitanttiannoksesta, johtuen aprepitantin CYP3A4:ä indusoivasta vaikutuksesta. Tämän vaikutuksen oletetaan olevan selvempi annettaessa metyyliiprednisolonia suun kautta.

###### *Solunsalpaajat*

Kun aprepitanttia annettiin farmakokineettisissä tutkimuksissa 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg/vrk toisena ja kolmantena päivänä, se ei vaikuttanut laskimoon ensimmäisenä päivänä annetun doketakselin eikä laskimoon ensimmäisenä tai kahdeksantena päivänä annetun vinorelbiinin

farmakokinetiikkaan. Aprepitantin vaikutus suun kautta annettujen CYP3A4:n substraattien farmakokinetiikkaan on suurempi kuin laskimoon annettujen CYP3A4:n substraattien farmakokinetiikkaan. Siksi yhteisvaikutusta suun kautta annettujen, pääasiassa tai osittain CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien solunsalpaajien (esim. etoposidi, vinorelbiini) kanssa ei voida sulkea pois. Pääasiassa tai osittain CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita saavien potilaiden hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta ja heidän tilaansa tulisi seurata tavanomaista tarkemmin (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu neurotoksisia tapahtumia, jotka ovat mahdollisia ifosfamidin haittavaikutuksia, kun aprepitanttia ja ifosfamidia on annettu samanaikaisesti.

#### *Immunosuppressiiviset aineet*

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn annetun kolmen vuorokauden aprepitanttihoidon aikana altistuminen CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituville immunosuppressiivisille lääkkeille (esim. siklosporiinille, takrolimuusille, everolimuusille ja sirolimuusille) saattaa ensin suurentua kohtalaisesti ja ohimenevästi ja pienentyä sitten jonkin verran. Kolmen vuorokauden hoidon lyhyen keston vuoksi ja koska altistuksen muutokset ovat vähäisiä ja ajasta riippuvia, immunosuppressiivisen lääkkeen annostuksen pienentämistä ei suositella kolmen vuorokauden Aprepitant Stada -hoidon aikana.

#### *Midatsolaami*

Kun midatsolaamia tai muita CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja (alpratsolaamia, triatsolaamia) annetaan yhdessä Aprepitant Stada -kapselien (125 mg/80 mg) kanssa, niiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, minkä mahdolliset vaikutukset on syytä ottaa huomioon.

Kun aprepitanttia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg ja 2.–5. päivänä 80 mg/vrk ja midatsolaamia annettiin 2 mg kerta-annoksena suun kautta aprepitanttihoito-ohjelman ensimmäisenä ja viidentenä päivänä, aprepitantti nosti herkän CYP3A4:n substraatin, midatsolaamin, AUC-arvon 2,3-kertaiseksi ensimmäisenä ja 3,3-kertaiseksi viidentenä hoitopäivänä.

Toisessa tutkimuksessa midatsolaamia annettiin 2 mg laskimoon ennen kolmipäiväisen aprepitanttihoidon alkamista sekä 4., 8. ja 15. hoitopäivänä. Aprepitanttia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk. Aprepitantti nosti midatsolaamin AUC-arvoa neljäntenä päivänä 25 % mutta laski midatsolaamin AUC-arvoa kahdeksantena päivänä 19 % ja 15. päivänä 4 %. Näillä vaikutuksilla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Kolmannessa tutkimuksessa, jossa annettiin midatsolaamia laskimoon ja suun kautta, annettiin aprepitanttia 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg toisena ja kolmantena päivänä. Lisäksi annettiin ondansetronia 32 mg ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä ja 8 mg 2.–4. päivänä. Tämä yhdistelmä (ts. aprepitantti, ondansetroni ja deksametasoni) laski suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvoa 16 % 6. päivänä, 9 % 8. päivänä, 7 % 15. päivänä ja 17 % 22. päivänä. Näillä vaikutuksilla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Lisäksi yhdessä tutkimuksessa annettiin midatsolaamia laskimoon ja aprepitanttia. 2 mg midatsolaamia annettiin laskimoon yksi tunti sen jälkeen, kun aprepitanttia oli annettu 125 mg:n kerta-annos suun kautta. Midatsolaamin AUC-arvo plasmassa nousi 1,5-kertaiseksi. Tällä vaikutuksella ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

#### *Induktio*

Heikkona CYP2C9:n, CYP3A4:n ja glukuronidaation indusoijana aprepitantti voi vähentää näiden reittien kautta eliminoituvien substraattien pitoisuutta plasmassa kahden viikon aikana hoidon alkamisesta. Vaikutus voi näkyä vasta kolme vuorokautta kestävästä Aprepitant Stada -hoidon lopettamisen jälkeen. CYP2C9:n ja CYP3A4:n substraattien induktio on ohimenevä ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 3–5 vuorokautta kolme vuorokautta kestävästä Aprepitant Stada -hoidon

lopettamisen jälkeen. Vaikutus kestää muutaman vuorokauden, heikkenee hitaasti sen jälkeen ja on kliinisesti merkityksetön kahden viikon kuluttua Aprepitant Stada -hoidon lopettamisen jälkeen. Glukuronidaation lievä induktio on myös nähtävissä, kun aprepitanttia on annettu suun kautta 80 mg seitsemän päivän ajan. Vaikutuksesta CYP2C8- ja CYP2C19-entsyymeihin ei ole tietoa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, mikäli varfariinia, asenokumarolia, tolbutamidia, fenytoiinia tai muita lääkkeitä, joiden tiedetään metaboloituvan CYP2C9-entsyymin välityksellä, annetaan tämän jakson aikana.

#### *Varfariini*

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden tromboplastiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn annettavan Aprepitant Stada -hoidon aikana ja kahden viikon ajan jokaisen kolmen vuorokauden Aprepitant Stada -hoitajakson jälkeen (ks. kohta 4.4). Kun terveille koehenkilöille, joiden pitkäaikainen varfariinihoito oli tasapainossa, annettiin aprepitanttia ensimmäisenä päivänä 125 mg kerta-annoksena sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk, ei vaikuttanut kolmantena hoitopäivänä määritettyyn R(+)- eikä S(-)- varfariinin AUC-arvoon plasmassa. S(-)-varfariinin (CYP2C9:n substraatti) ennen seuraavaa annosta mitattu minimipitoisuus (trough) oli kuitenkin pienentynyt 34 % ja INR lyhentynyt 14 % viiden vuorokauden kuluttua aprepitanttihoitoa päättyneestä.

#### *Tolbutamidi*

Kun aprepitanttia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk, tolbutamidin (CYP2C9:n substraatti) AUC-arvo pieneni neljäntenä päivänä 23 %, kahdeksantena päivänä 28 % ja 15. päivänä 15 %, kun sitä annettiin 500 mg:n kerta-annos suun kautta ennen kolmen vuorokauden aprepitanttihoitoa alkamista sekä 4., 8. ja 15. päivänä.

#### *Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet*

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisy menetelmiä on käytettävä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen Aprepitant Stada -annoksen jälkeen.

Kliinisessä tutkimuksessa aprepitanttihoitoa aikana annettiin etinyyliestradiolia ja noretisteronia sisältävä ehkäisytabletti 1.–21. hoitopäivänä. Aprepitanttia annettiin 8. päivänä 125 mg ja 9.–10. päivänä 80 mg/vrk. Lisäksi annettiin ondansetronia 32 mg laskimoon 8. päivänä sekä deksametasonia suun kautta 8. päivänä 12 mg ja 9.–11. päivänä 8 mg/vrk. Tutkimuksessa etinyyliestradiolin minimipitoisuudet (trough) pienenevät 9.–21. päivänä jopa 64 % ja noretisteronin vastaavasti jopa 60 %.

#### *5-HT<sub>3</sub>-antagonistit*

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa aprepitantilla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ondansetronin, granisetronin eikä hydrodolasetronin (dolasetronin aktiivinen metaboliitti) farmakokinetiikkaan.

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus aprepitantin farmakokinetiikkaan

Jos Aprepitant Stada -kapseleita annetaan yhdessä CYP3A4:n toimintaa estävien lääkeaineiden (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja proteaasestäjien) kanssa, on noudatettava varovaisuutta, koska yhteiskäyttö saattaa suurentaa aprepitantin pitoisuutta plasmassa moninkertaisesti (ks. kohta 4.4).

Aprepitant Stada -kapselien samanaikaista antoa yhdessä CYP3A4:n toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkeaineiden (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin) kanssa tulisi välttää, koska nämä pienentävät aprepitantin pitoisuutta plasmassa ja saattavat siten heikentää Aprepitant Stada -hoidon tehoa.

Aprepitant Stada -kapselien ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden yhteiskäyttöä ei suositella.

#### *Ketokonatsoli*

Kun ketokonatsolia, voimakasta CYP3A4:n estäjää, annettiin 400 mg/vrk kymmenen päivän ajan ja aprepitanttia annettiin 125 mg kerta-annoksena ketokonatsolihoiton viidentenä päivänä, aprepitantin AUC-arvo nousi noin viisinkertaiseksi ja aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo noin kolminkertaiseksi.

#### *Rifampisiini*

Kun rifampisiinia, voimakasta CYP3A4:n indusojjaa, annettiin 600 mg/vrk 14 päivän ajan ja aprepitanttia annettiin 375 mg kerta-annoksena tämän hoitojakson yhdeksäntenä päivänä, aprepitantin AUC-arvo pieneni 91 % ja aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo pieneni 68 %.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Ehkäisy miehille ja naisille

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen Aprepitant Stada -annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### Raskaus

Aprepitantin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Aprepitantin mahdollista toksista vaikutusta lisääntymiseen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei ole onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta, kuin mitä saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeutista annosta 125 mg/80 mg. Näissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä välittömistä eikä välillisistä haitallisista vaikutuksista tiineyteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Neurokiniinisäätelyn muutosten mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen ei tunneta. Aprepitant Stada -kapseleita ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

#### Imetys

Aprepitantti erittyy imettävien rottien maitoon. Koska ei tiedetä, erittyykö aprepitantti äidinmaitoon, ei imettämistä suositella Aprepitant Stada -hoidon aikana.

#### Hedelmällisyys

Aprepitantin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta kuin saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeutista annosta. Näissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu viitteitä välittömistä eikä välillisistä haitallisista vaikutuksista paritteluun, hedelmällisyyteen, alkion-/sikiönkehitykseen eikä siittiöiden lukumäärään ja liikkuvuuteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Aprepitant Stada -kapseleilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn, pyöräilyyn ja koneiden käyttökykyyn. Aprepitant Stada -kapselien käytön yhteydessä voi esiintyä heitehuimausta ja uupumusta (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aprepitantin turvallisuutta on arvioitu noin 6500 aikuisen aineistossa yli 50:ssä tutkimuksessa ja 184 lapsen ja nuoren aineistossa kahdessa kontrolloidussa pediatriassa kliinisessä tutkimuksessa.

Kun aikuiset olivat saaneet voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)), yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, olivat: nikottelu (4,6 % vs. 2,9 %), ALAT-arvon kohoaminen (2,8 % vs. 1,1 %), ruoansulatushäiriöt (2,6 % vs. 2,0 %), ummetus (2,4 % vs. 2,0 %), päänsärky (2,0 % vs. 1,8 %) ja vähentynyt ruokahalu (2,0 % vs. 0,5 %). Kun potilaat olivat saaneet kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)), yleisin haittavaikutus, joka raportoitiin aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, oli uupumus (1,4 % vs. 0,9 %).

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin enemmän aprepitanttihoitoa saaneilla pediatriassa potilailla kuin verrokkivalmistetta saaneilla potilailla, jotka saivat syöpäsairauksien hoitoon käytettävää, pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, olivat hikka (3,3 % vs. 0,0 %) ja kasvojen punoitus (1,1 % vs. 0,0 %).

### Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia todettiin HEC- ja MEC-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä useammin aprepitanttia saaneilla potilailla kuin tavanomaista hoitoa saaneilla aikuisilla tai pediatriassa potilailla tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Taulukossa annetut esiintymistiheydet pohjautuvat aikuisilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin; pediatriassa tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet olivat joko samankaltaiset tai niitä ilmeni vähemmän, mikäli niitä ei ole erikseen mainittu taulukossa. Joitakin aikuisten harvinaisempia haittavaikutuksia ei todettu pediatriassa tutkimuksissa.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistihe y s</b>
Infektiot	kandidiaasi, stafylokokki-infektiot	harvinainen
Veri ja imukudos	kuumeinen neutropenia, anemia	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysreaktiot mukaan lukien anafylaktiset reaktiot	tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	vähentynyt ruokahalu	yleinen
	jatkuva jano	harvinainen
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus	melko harvinainen
	ajan ja paikan tajun hämärtyminen, euforinen mieliala	harvinainen
Hermosto	päänsärky	yleinen
	heitehuimaus, uneliaisuus	melko harvinainen
	kognitiiviset häiriöt, horros, makuaistin häiriöt	harvinainen
Silmät	sidekalvotulehdus	harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	korvien soiminen	harvinainen
Sydän	sydämentykytys	melko harvinainen
	bradykardia, sydän- ja verisuonihäiriöt	harvinainen



Verisuonisto	punoitus/kasvojen punoitus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nikottelu	yleinen
	suunielun kipu, aivastelu, yskä, lima nielussa, kurkun ärsytys	harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ummetus, ruoansulatushäiriöt	yleinen
	röyhtäily, pahoinvointi <sup>†</sup> , oksentelu <sup>†</sup> , gastroesofageaalinen refluksitauti, vatsakivut, suun kuivuminen, ilmavaivat	melko harvinainen
	puhjennut pohjukaissuolihaava, suutulehdus, vatsan pingotus, kova uloste, neutropeeninen koliitti	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	ihottuma, akne	melko harvinainen
	valoherkkyysoireet, voimakas hikoilu, talivuoto, ihon haavaumat, kutiava ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi	harvinainen
	kutina, nokkosihottuma	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihassheikkous, lihasspasmit	harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	dysuria	melko harvinainen
	tiheä virtsaamistarve	harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus	yleinen
	voimattomuus, yleinen huonovointisuus	melko harvinainen
	edeema, epämukava tunne rintakehässä, kävelyhäiriöt	harvinainen
Tutkimukset	ALAT-arvon nousu	yleinen
	ASAT-arvon nousu, alkalisen fosfataasin nousu veressä	melko harvinainen
	punasoluja virtsassa, vähentynyt veren natriumpitoisuus, painon lasku, neutrofiilimäärän pieneneminen, glukoosia virtsassa, lisääntynyt virtsamäärä	harvinainen

<sup>†</sup>Pahoinvointi ja oksentelu olivat tehon muuttujia ensimmäisen viiden päivän ajan solunsalpaajahoidon jälkeen ja ne ilmoitettiin haittavaikutuksina vasta sen jälkeen.

#### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

HEC- ja MEC-tutkimusten jatkohoitotutkimuksessa, jossa annettiin vielä kuusi jaksoa solunsalpaajahoitoa, haittavaikutukset olivat aikuisilla yleisesti samanlaisia kuin ensimmäisen hoitojakson aikana.

Aktiivikontrolloidussa kliinisessä lisätutkimuksessa, johon osallistui 1169 aprepitanttia ja voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajäläkitystä saavaa aikuispotilasta, haittavaikutusprofiili oli yleisesti samanlainen kuin muissa aprepitantilla tehdyissä HEC-tutkimuksissa.

Aikuispotilailla, jotka saivat aprepitanttia leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, todettiin lisäksi seuraavia haittavaikutuksia, joita esiintyi yleisemmin kuin ondansetronia saaneilla potilailla: ylävatsakipu, epänormaali ääni suolistosta, ummetus\*, dysartria, hengenahdistus, hypestesia, unettomuus, mioosi, pahoinvointi, tuntohäiriöt, vatsavaivat, subileus\*, heikentynyt näöntarkkuus, hengityksen vinkuminen.

\*Raportoitu potilailla, jotka käyttivät suurempia annoksia aprepitanttia.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista (ks. yhteystiedot alla).

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksissa Aprepitant Stada -hoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa. Potilaan tilaa on tarkkailtava. Aprepitantin antiemeettisen vaikutuksen vuoksi oksennuttaminen lääkkeiden avulla ei ehkä tehoa.

Aprepitantia ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, Muut pahoinvointilääkkeet  
ATC-koodi: A04AD12.

Aprepitantti on selektiivinen antagonisti, jolla on voimakas affiniteetti ihmisen substanssi P:n neurokiniini 1 (NK<sub>1</sub>) -reseptoreihin.

#### Kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelma aikuisilla

Kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana yhteensä 1094 aikuispotilasta, joiden solunsalpaajahoido sisälsi sisplatiinia  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>. Niissä verrattiin aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä ja 8 mg suun kautta kahdesti päivässä 2.–4. päivänä). Vaikka ondansetronin 32 mg:n annosta laskimoon käytettiin kliinisissä tutkimuksissa, ei tätä annosta enää suositella käytettäväksi. Katso valitun 5-HT<sub>3</sub>-antagonistin tuotetiedoista sopiva annostus.

Tehon arviointi perustui seuraavaan yhdistettyyn kriteeriin: täydellinen hoitovaste (ei oksenteluepisodeja eikä varalääkkeiden käyttöä) pääasiassa ensimmäisen solunsalpaajahoidojakson aikana. Kummankin tutkimuksen tuloksia arvioitiin erikseen ja yhdistettyinä.

Taulukossa 1 on yhteenveto tärkeimmistä tutkimustuloksista, kun tulokset oli arvioitu yhdistettyinä.

Taulukko 1

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat, vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa – Ensimmäinen solunsalpaajahoidojakso

		Tavanomainen hoito	Ero*
--	--	--------------------	------

	Aprepitanttihoito-ohjelma (n = 521) †	(n = 524) †		
	%	%	%	(95 % CI)
<b>YHDISTETYT KRITEERIT</b>				
<b>Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)</b>				
Yhteensä (0–120 h)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0–24 h	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 h	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
<b>YKSITTÄISET KRITEERIT</b>				
<b>Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja ja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)</b>				
Yhteensä (0–120 h)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0–24 h	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 h	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
<b>Ei merkittävää pahoinvointia (enimmäisarvo &lt; 25 mm VAS-asteikolla 0–100 mm janalla)</b>				
Yhteensä (0–120 h)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 h	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

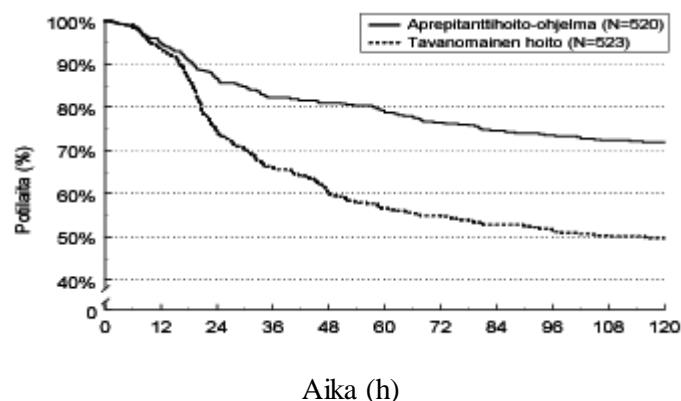
\* Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu sukupuolta eikä samanaikaista solunsalpaajahoitoa, jotka olivat mukana kerroinsuhteiden (odds ratio) ja logististen mallien primaarianalyseissä.

† Aprepitanttihoito-ohjelmassa yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain akuutin vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyyseistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja viivästyneen vaiheen tulokset; tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain viivästyneen vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyyseistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja akuutin vaiheen tulokset.

Ensimmäisen pahoinvointikohtauksen arvioitu ilmaantumisaikajako yhteisanalyysissä on kuvattuna Kaplan-Meierin käyrällä kuvassa 1.

Kuva 1

Niiden voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneiden aikuispotilaiden prosentuaalinen osuus ajan funktiona, joilla ei ollut pahoinvointia –  
Ensimmäinen solunsalpaajahoitajakso



Tilastollisesti merkitsevät tehon erot todettiin kummassakin tutkimuksessa myös erikseen.

Näiden kahden kliinisen tutkimuksen aikuispotilaista 851 osallistui jatkoheittotutkimukseen, jossa heille annettiin vielä viisi solunsalpaajahoitajaksoa. Aprepitanttihoitoon teho todennäköisesti säilyi kaikkien jaksosten ajan.

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana yhteensä 866 aikuispotilasta (864 naista, 2 miestä), joiden solunsalpaajahoito sisälsi syklofosfamidia 750–1500 mg/m<sup>2</sup> tai syklofosfamidia 500–1500 mg/m<sup>2</sup> ja doksorubisiinia (≤ 60 mg/m<sup>2</sup>) tai epirubisiinia (≤ 100 mg/m<sup>2</sup>). Tutkimuksessa verrattiin aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 8 mg suun kautta (kaksi kertaa ensimmäisenä päivänä ja 12 tunnin välein toisena ja kolmantena päivänä) + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä).

Tehon arviointi perustui seuraavaan yhdistettyyn kriteeriin: täydellinen hoitovaste (ei oksenteluepisodeja eikä varalääkkeiden käyttöä) pääasiassa ensimmäisen solunsalpaajahoitajakson aikana.

Taulukossa 2 on yhteenveto tärkeimmistä tutkimustuloksista.

Taulukko 2

Aikuispotilaiden vasteprocentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa – Ensimmäinen solunsalpaajahoitajakso  
Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

	Aprepitanttihoito- ohjelma (n = 433) <sup>†</sup>	Tavanomainen hoito (n = 424)	Ero*	
	%	%	%	(95 % CI)
<b>YHDISTETYT KRITEERIT</b>				
<b>Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)</b>				
Yhteensä (0–120 h)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0–24 h	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25–120 h	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
<b>YKSITTÄISET KRITEERIT</b>				
<b>Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)</b>				
Yhteensä (0–120 h)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0–24 h	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25–120 h	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
<b>Ei merkittävää pahoinvointia (enimmäisarvo &lt; 25 mm VAS-asteikolla 0–100 mm janalla)</b>				
Yhteensä (0–120 h)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0–24 h	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25–120 h	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

\* Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu ikäryhmää (< 55-vuotiaat, ≥ 55-vuotiaat) eikä tutkijaryhmää, jotka olivat mukana kerroinsuhteiden (odds ratio) ja logististen mallien primaarianalyseissä.

<sup>†</sup> Aprepitanttihoito-ohjelmassa yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain akuutin vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyyseistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja viivästyneen vaiheen tulokset.

Saman kliinisen tutkimuksen 744 aikuispotilasta osallistui jatkohoitotutkimukseen, jossa heille annettiin vielä kolme solunsalpaajahoitajaksoa. Aprepitanttihoiton teho todennäköisesti säilyi kaikkien jaksojen ajan.

Toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä tehdyssä kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa aprepitanttihoito-ohjelmaa verrattiin tavanomaiseen hoitoon, oli mukana 848 aikuispotilasta (652 naista ja 196 miestä), joiden solunsalpaajahoito-ohjelma sisälsi erisuuruksina laskimoon annettuina annoksina oksaliplatiinia, karboplatiinia, epirubisiinia, idarubisiinia, ifosfamidia, irinotekaania, daunorubisiinia, doksorubisiinia; syklofosfamidia (< 1500 mg/m<sup>2</sup> laskimoon) tai sytarabiinia (> 1 g/m<sup>2</sup> laskimoon). Aprepitanttihoito-ohjelmaa saavat potilaat saivat solunsalpaajahoitoa eri

syöpätyyppeihin, kuten rintasyöpään (52 %), ruoansulatuselimistön syöpiin (21 %), joihin kuului myös kolorektaalisyöpä, keuhkosyöpään (13 %) ja gynekologisiin syöpiin (6 %). Aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) verrattiin tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 8 mg suun kautta (kaksi kertaa ensimmäisenä päivänä ja 12 tunnin välein toisena ja kolmantena päivänä) + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä).

Teho perustui seuraavien ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien arviointiin: ei oksentelua koko arviointijakson aikana (0–120 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen), aprepitanttihoito-ohjelman turvallisuuden ja siedettävyyden arviointi solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja täydellinen vaste (ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä) koko arviointijakson aikana (0–120 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen). Lisäksi "ei merkittävää pahoinvointia" arvioitiin tutkimuksellisenä päätetapahtumana koko arviointijakson aikana (0–120 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen) ja post-hoc-analyysinä akuutin ja viivästyneen vaiheen aikana.

Taulukossa 3 on tiivistelmä tärkeimmistä tutkimustuloksista.

Taulukko 3  
Aikuispotilaiden vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa tutkimuksessa 2 – Ensimmäinen solunsalpaajahoidojakso  
Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

	Aprepitanttihoito-ohjelma (n = 425)	Tavanomainen hoito (n = 406)	Ero*	
	%	%	%	(95 % CI)
<b>Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)</b>				
Yhteensä (0–120 h)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0–24 h	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25–120 h	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
<b>Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja ja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)</b>				
Yhteensä (0–120 h)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0–24 h	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25–120 h	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
<b>Ei merkittävää pahoinvointia (enimmäisarvo &lt; 25 mm VAS-asteikolla 0–mm janalla)</b>				
Yhteensä (0–120 h)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0–24 h	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25–120 h	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

\*Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu sukupuolta eikä aluetta, jotka olivat mukana primaarisessa analyysissä, jossa käytettiin logistisia malleja.

Aprepitanttiyhdistelmähoidon hyöty koko tutkimuspopulaatiossa perustui pääasiassa niiden potilaiden, esimerkiksi naisten, tuloksiin, jotka saivat huonon vasteen tavanomaisella hoito-ohjelmalla.

Aprepitanttiryhmissä tulokset olivat kuitenkin numeerisesti paremmat kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä iästä, kasvaintyyppistä tai sukupuolesta riippumatta. Täydellinen hoitovaste saavutettiin aprepitanttihoito-ohjelmalla 209/324 (65 %) naisella ja 83/101 (82 %) miehellä ja tavanomaisella hoito-ohjelmalla 161/320 (50 %) naisella ja 68/87 (78 %) miehellä.

#### Pediatriiset potilaat

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivista vertailuvalmistetta sisältäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 302 lasta ja nuorta (iältään 6 kuukautta – 17 vuotta), jotka saivat kohtalaisesti tai voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, aprepitanttihoitoa verrattiin vertailulääkitykseen solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä.

Aprepitantihoidon tehoa arvioitiin yhden hoitosyklin (hoitosykli 1) aikana. Potilailla oli mahdollisuus saada aprepitanttia avoimessa vaiheessa myöhempien hoitosykliden aikana (valinnaiset hoitosykli 2–6), mutta tehoa ei arvioitu näiden valinnaisten hoitosykliden aikana. 12–17-vuotiaiden nuorten (n = 47) aprepitanttilääkitys sisälsi 125 mg:n annokset suun kautta annettavia aprepitanttikapseleita päivänä 1 ja 80 mg/vrk päivinä 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisten lasten (n = 105) aprepitanttilääkitys sisälsi 3,0 mg/kg aprepitanttia oraalisuspensionä (enintään 125 mg) suun kautta päivänä 1 ja 2,0 mg/kg (enintään 80 mg) suun kautta päivinä 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. Iältään 12–17-vuotiaiden nuorten (n = 48) ja 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisten lasten (n = 102) vertailulääkitys koostui aprepitanttia vastaavasta lumelääkkeestä päivinä 1, 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. Aprepitantti tai lumelääke yhdessä ondansetronin kanssa annettiin yksi tunti tai 30 minuuttia ennen solunsalpaajalääkityksen aloittamista. Laskimoon annettava deksametasoni oli sallittu molemmissa pediatrien potilaiden ikäryhmissä osana pahoinvointilääkitystä lääkärin harkinnan mukaan. Deksametasonin annoksen pienentämistä (50 %) edellytettiin aprepitanttia saavien pediatrien potilaiden kohdalla. Annoksen pienentämistä ei edellytetty niiden pediatrien potilaiden kohdalla, jotka saivat vertailuhoitoa. 29 % aprepitanttilääkitystä saaneista ja 28 % vertailuhoitoa saaneista pediatrien potilaista käytti deksametasonia osana lääkitystä hoitosyklin 1 aikana.

Aprepitantin pahoinvointia ehkäisevää vaikutusta arvioitiin 5 päivän (120 tunnin) aikana solunsalpaajahoidon aloittamisesta päivänä 1. Ensisijainen päätemuuttuja oli täydellinen vaste viivästyneessä vaiheessa (25–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeen) hoitosyklin 1 aikana. Yhteenveto keskeisistä tutkimustuloksista on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4

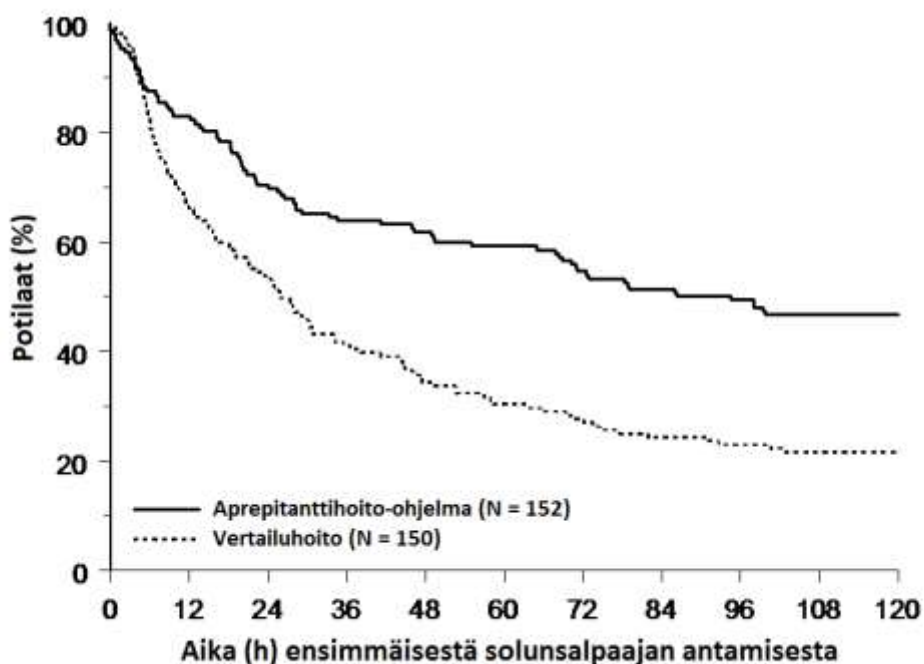
Täydellisen vasteen saaneet pediatrien potilaat (%), joilla ei ilmennyt oksentelua, hoitoryhmittäin ja vaiheen mukaan – hoitosykli 1 (Intent to treat -potilaat)

	Aprepitanttilääkitys n/m (%)	Vertailulääkitys n/m (%)
<b>ENSISIJAINEN PÄÄTEMUUTTUJA</b>		
Täydellinen vaste* – viivästynyt vaihe	77/152 (50,7) <sup>†</sup>	39/150 (26,0)
<b>MUUT ENNALTA MÄÄRITELLYT PÄÄTEMUUTTUJAT</b>		
Täydellinen vaste* – akuutti vaihe	101/152 (66,4) <sup>‡</sup>	78/150 (52,0)
Täydellinen vaste* – kokonaisvaihe	61/152 (40,1) <sup>†</sup>	30/150 (20,0)
Ei oksentelua <sup>§</sup> – kokonaisvaihe	71/152 (46,7) <sup>†</sup>	32/150 (21,3)
*Täydellinen vaste = Ei oksentelua tai yökkäilyä tai yökkäämistä ilman oksennusta eikä hätälääkkeiden käyttöä. <sup>†</sup> p < 0,01 verrattuna vertailulääkitykseen <sup>‡</sup> p < 0,05 verrattuna vertailulääkitykseen <sup>§</sup> Ei oksentelua = Ei oksentelua, yökkäilyä eikä yökkäämistä ilman oksennusta n/m = Niiden potilaiden määrä, joilla oli toivottu vaste / ajankohtaan sisällytettyjen potilaiden määrä. Akuutti vaihe: 0–24 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta. Viivästynyt vaihe: 25–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta. Kokonaisvaihe: 0–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta.		

Arvioitu aika ensimmäiseen oksentelukohtaukseen solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeen oli pidempi aprepitanttilääkityksellä (arvioitu ensimmäiseen oksentelukohtaukseen kuluneen ajan mediaani oli 94,5 tuntia) verrattuna vertailulääkettä saaneiden ryhmään (arvioitu ensimmäiseen oksentelukohtaukseen kuluneen ajan mediaani oli 26,0 tuntia), kuten Kaplan-Meier-käyrissä kuvassa 2 on esitetty.

Kuva 2

Pediatristen potilaiden aika ensimmäiseen oksentelukohtaukseen solunsalpaajahoidon antamisen aloittamisesta kokonaisvaiheessa – hoitosykli 1 (Intent to treat -potilaat)



Hoitosyklin 1 potilaiden alaryhmissä havaitun tehon analyysi osoitti, että riippumatta ikäryhmästä, sukupuolesta, deksametasonin käytöstä pahoinvoinnin estohoitona ja siitä, miten voimakkaasti solunsalpaajahoito aiheuttaa pahoinvointia, aprepitanttihoitolla saavutettiin parempi hallinta kuin vertailuhoitolla täydelliseen vasteeseen liittyvien päätemuuttujien suhteen.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Aprepitantin farmakokinetiikka on epälineaarinen. Sekä puhdistuma että absoluuttinen hyötyosuus pienenevät annoksen suurentuessa.

### Imeytyminen

Suun kautta otetun aprepitantin absoluuttisen hyötyosuuden keskiarvo on 80 mg:n kapselin jälkeen 67 % ja 125 mg:n kapselin jälkeen 59 %. Aprepitantin huippupitoisuuden keskiarvo plasmassa ( $C_{max}$ ) mitattiin noin neljän tunnin kuluttua ( $t_{max}$ ). Aprepitantin AUC-arvo suureni jopa 40 %, kun kapseli otettiin suun kautta noin 800 kcal sisältävän standardiaamiaisen yhteydessä. Tätä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Aprepitantin farmakokinetiikka on epälineaarinen koko kliinisellä annosalueella.  $AUC_{0-\infty}$ -arvo oli 26 % suurempi kuin annosten suhde, kun terveille nuorille aikuisille annettiin 80 mg:n ja 125 mg:n kerta-annokset aterian yhteydessä.

Kun aprepitanttia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg kerta-annoksena suun kautta sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg kerran päivässä,  $AUC_{0-24h}$  (keskiarvo  $\pm$  S.D.) oli ensimmäisenä päivänä noin  $19,6 \pm 2,5$  mikrog·h/ml ja kolmantena päivänä  $21,2 \pm 6,3$  mikrog·h/ml.  $C_{max}$ -arvo oli ensimmäisenä päivänä  $1,6 \pm 0,36$  mikrog/ml ja kolmantena päivänä  $1,4 \pm 0,22$  mikrog/ml.

### Jakautuminen

Aprepitantti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Sitoutumisaste on keskimäärin 97 %. Näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo vakaan tilan aikana ( $V_{d,ss}$ ) on ihmisellä noin 66 l.

### Biotransformaatio

Aprepitanti metaboloituu tehokkaasti. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin [<sup>14</sup>C]-merkittyä fosaprepitanttia (aprepitantin aihiolääkettä) 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, aprepitantin osuus oli noin 19 % plasmassa tavatusta radioaktiivisuudesta 72 tunnin kuluessa annoksesta. Tämä osoittaa, että plasmassa oli huomattava määrä metaboliitteja. Ihmisen plasmasta on tunnistettu 12 aprepitantin metaboliittia. Aprepitanti metaboloituu suurelta osin morfoliinirenkkaan ja sen sivuketjujen oksidaation kautta. Nämä metaboliitit ovat vain heikosti aktiivisia. Ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että aprepitantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4- entsyymien välityksellä ja mahdollisesti vähäisessä määrin CYP1A2:n ja CYP2C19:n välityksellä.

### Eliminaatio

Aprepitanti ei erity muuttumattomana virtsaan. Metaboliitit erittyvät virtsaan ja sapen kautta ulosteeseen. Kun terveille koehenkilöille annettiin [<sup>14</sup>C]-merkittyä fosaprepitanttia (aprepitantin aihiolääkettä) 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, 57 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 45 % ulosteessa.

Aprepitantin plasmapuhdistuma on annoksesta riippuvainen. Se pienenee annoksen suurentuessa ja on terapeuttisella annosalueella noin 60–72 ml/min. Terminaalinen puoliintumisaika on noin 9–13 tuntia.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

**Iäkkäät:** Kun aprepitanttia annettiin suun kautta ensimmäisenä päivänä 125 mg kerta-annoksena ja 2.–5. päivänä 80 mg kerran päivässä, aprepitantin AUC<sub>0-24h</sub> oli ensimmäisenä päivänä 21 % ja viidentenä päivänä 36 % suurempi iäkkäillä (≥ 65-vuotiailla) kuin nuoremmilla aikuisilla. C<sub>max</sub> oli iäkkäillä potilailla ensimmäisenä päivänä 10 % suurempi ja viidentenä päivänä 24 % suurempi kuin nuoremmilla aikuisilla. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä.

Aprepitant Stada -annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

**Sukupuoli:** Kun aprepitanttia annetaan suun kautta 125 mg kerta-annoksena, aprepitantin C<sub>max</sub>-arvo on 16 % suurempi naisilla kuin miehillä. Aprepitantin puoliintumisaika on naisilla 25 % pienempi kuin miehillä ja t<sub>max</sub> on suunnilleen sama. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä.

Aprepitant Stada -annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella.

**Maksan vajaatoiminta:** Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ei vaikuta aprepitantin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voida vetää johtopäätöksiä keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) vaikutuksista aprepitantin farmakokinetiikkaan. Käytettävissä ei ole kliinisiä eikä farmakokineettisiä tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidosta.

**Munuaisten vajaatoiminta:** Aprepitanttia annettiin 240 mg kerta-annoksena potilaille, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min) ja potilaille, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa aprepitantin kokonaispitoisuuden (sitoutumattoman ja proteiiniin sitoutuneen) AUC<sub>0-∞</sub> oli 21 % pienempi ja C<sub>max</sub> oli 32 % pienempi kuin terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysihoitoa saavilla munuaistautia sairastavilla potilailla aprepitantin kokonaispitoisuuden AUC<sub>0-∞</sub> oli 42 % pienempi ja C<sub>max</sub> oli 32 % pienempi. Koska aprepitantin sitoutuminen proteiiniin heikkenee vain vähän munuaisten vajaatoiminnan aikana, farmakologisesti aktiivisen sitoutumattoman aprepitantin AUC ei poikennut munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla merkitsevästi terveiden koehenkilöiden vastaavista arvoista. Hemodialyysihoito, jota annettiin 4 tai 48 tuntia annoksen jälkeen, ei vaikuttanut merkitsevästi aprepitantin farmakokinetiikkaan – dialyysissä tavattiin alle 0,2 % annoksesta.

Aprepitant Stada -annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten



vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus.

*Pediatriset potilaat:* Osana 3 vuorokauden hoitoa aprepitanttikapseleiden annostuksella (125/80/80 mg) nuorille potilaille (12–17-vuotiaille) saavutettiin  $AUC_{0-24h}$ -arvo, joka oli yli 17  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  päivänä 1, ja pitoisuudet ( $C_{\text{min}}$ ) päivien 2 ja 3 päättyessä olivat yli 0,4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  suurimmalla osalla potilaista. Huippupitoisuuden mediaani plasmassa ( $C_{\text{max}}$ ) oli suunnilleen 1,3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  päivänä 1 ja se saavutettiin suunnilleen 4 tunnissa. Osana 3 vuorokauden hoitoa aprepitantin annolla oraalisuspensiona (3/2/2 mg/kg) iältään 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille potilaille saavutettiin  $AUC_{0-24h}$ -arvo, joka oli yli 17  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  päivänä 1, ja pitoisuudet ( $C_{\text{min}}$ ) päivien 2 ja 3 päättyessä olivat yli 0,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  suurimmalla osalla potilaista. Huippupitoisuuden mediaani plasmassa ( $C_{\text{max}}$ ) oli suunnilleen 1,2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  päivänä 1 ja se saavutettiin suunnilleen 5–7 tunnissa.

Aprepitantin populaatiofarmakokineettinen analyysi pediatristen (6 kuukauden – 17 vuoden ikäisten) potilaiden suhteen viittaa siihen, että sukupuolella ja rodulla ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta aprepitantin farmakokinetiikkaan.

#### Pitoisuuden suhde tehoon

Terveille nuorille miehille tehdyissä positroniemissiotomografiatutkimuksissa (PET) on osoitettu erittäin spesifisen  $NK_1$ -reseptorin merkkiaineen avulla, että aprepitanti kulkeutuu aivoihin ja kiinnittyy  $NK_1$ -reseptoreihin tavalla, joka on suhteessa annokseen ja lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa. Aikuisilla kolmen vuorokauden Aprepitant Stada -hoidon aikana saavutettavien plasman aprepitanttipitoisuuksien arvioidaan sitovan aivojen  $NK_1$ -reseptorit yli 95-prosenttisesti.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliiniset tiedot eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Tiedot perustuvat kerta-annosten ja toistuvaisannosten toksisuutta sekä geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta, lisääntymistoksisuutta ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin. On kuitenkin syytä ottaa huomioon, että jyrksijöissä systeeminen altistus oli sama tai jopa pienempi kuin terapeuttien annosten aikaansaama altistus ihmisessä annoksen ollessa 125 mg/80 mg. Vaikka lisääntymistutkimuksissa ei todettu haittavaikutuksia eläimissä ihmisen altistumistasoihin verrattavilla altistuksilla, eivät nämä tulokset ole riittävät vaaran arvioimiseen ihmisellä.

Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa aprepitantin anto syntymän jälkeen päivästä 10 päivään 63 saakka aiheutti varhaisempaa emättimen avautumista naarailta annoksesta 250 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen ja viivästynyttä esinahan separaatiota uroksilla annoksesta 10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen. Kliinisesti merkitykselliselle altistukselle ei ollut asetettu marginaaleja. Hoitoon liittyviä vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen tai alkioiden/sikiöiden selviytymiseen ei ollut eikä lisääntymiselimissä todettu patologisia muutoksia. Nuorilla koirilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa annettiin valmistetta syntymän jälkeen päivästä 14 päivään 42 saakka, havaittiin uroksilla kivesten painon ja Leydigin solujen pienenemistä annoksella 6 mg/kg/vrk ja naarailta kohdun painon suurenemista, kohdun ja kohdunkaulan hypertrofiaa ja emätinkudosten turvotusta annoksesta 4 mg/kg/vrk lähtien. Kliinisesti merkitykselliselle aprepitanttialtistukselle ei ollut asetettu marginaaleja. Suositellun annostusohjelman mukaisen lyhytkestoisen hoidon yhteydessä katsotaan, että nämä löydökset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kapselin sisältö  
Hypromelloosi

Poloksameeri  
Sakkarooosi  
Selluloosa, mikrokiteinen

Kapselin kuori (125 mg)

Liivate  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)  
Titaanidioksidi (E171)  
Punainen rautaoksidi (E172)

Kapselin kuori (80 mg)

Liivate  
Natriumlauryylisulfaatti (E487)  
Titaanidioksidi (E171)

Musta painoväri

Shellakka  
Musta rautaoksidi (E172)  
Propyleeniglykoli (E1520)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

30 kuukautta

## 6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Aprepitant Stada on pakattu pahvikoteloon, joka sisältää oikean määrän OPA/ALU/PVC–alumiiniläpipainoliuksia ja pakkausselosteen.

Aprepitant Stada 125 mg kovat kapselit ovat saatavilla seuraavina pakkaus koksina:

- alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää yhden 125 mg kapselin
- 5 alumiiniläpipainopakkausta, joista kukin sisältää yhden 125 mg kapselin

Aprepitant Stada 80 mg kovat kapselit ovat saatavilla seuraavina pakkaus koksina:

- alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää yhden 80 mg kapselin
- 2 päivän hoitopakkaus, joka sisältää kaksi 80 mg kapselia
- 5 alumiiniläpipainopakkausta, joista kukin sisältää yhden 80 mg kapselin

Aprepitant Stada 125 mg ja 80 mg kovat kapselit ovat saatavilla seuraavina pakkaus koksina:

- 3 päivän hoitopakkaus, joka sisältää yhden 125 mg kapselin ja kaksi 80 mg kapselia

Kaikkia pakkaus koksia ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Stada Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

#### **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

125 mg: 35342  
80 mg: 35341  
125 mg + 80 mg: 35414

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04.03.2019  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.2.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprepitant STADA 125 mg hårda kapslar  
Aprepitant STADA 80 mg hårda kapslar  
Aprepitant STADA 125 mg/80 mg hårda kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 125 mg kapsel innehåller 125 mg aprepitant.  
Varje 80 mg kapsel innehåller 80 mg aprepitant.

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje 125 mg kapsel innehåller 125 mg sackaros.  
Varje 80 mg kapsel innehåller 80 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

125 mg kapslarna är ogenomskinliga hårda gelatinkapslar storlek 1, med en rosa överdel och vit underdel, med ”125 mg” tryckt i svart bläck på underdelen.

80 mg kapslarna är ogenomskinliga hårda gelatinkapslar storlek 2, med vit under- och överdel, och med ”80 mg” tryckt i svart bläck på underdelen.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot illamående och kräkningar vid högemetogen och måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

Aprepitant Stada 125 mg/80 mg ges som del av kombinationsbehandling (se avsnitt 4.2).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### Vuxna

Aprepitant Stada ges i 3 dagar som en del av en behandling inkluderande en kortikosteroid och en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist.

Den rekommenderade dosen är 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling Dag 1 och 80 mg oralt en gång dagligen på morgonen Dag 2 och 3.

Följande dosregimer rekommenderas hos vuxna vid profylax mot illamående och kräkningar i samband med emetogen cytostatikabehandling vid cancer:

### *Högemetogen cytotostatikabehandling*

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Aprepitant Stada	125 mg oralt	80 mg oralt	80 mg oralt	ingen
Dexametason	12 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt
5-HT <sub>3</sub> -antagonister	Standarddos av 5-HT <sub>3</sub> -antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT <sub>3</sub> -antagonisten	ingen	ingen	ingen

**Dexametason** ska ges 30 minuter före cytotostatikabehandling Dag 1 och på morgonen Dag 2 till 4. Dosen dexametason är vald med hänsyn till interaktioner med aktiva substanser.

### *Måttligt emetogen cytotostatikabehandling*

	Dag 1	Dag 2	Dag 3
Aprepitant Stada	125 mg oralt	80 mg oralt	80 mg oralt
Dexametason	12 mg oralt	ingen	ingen
5-HT <sub>3</sub> -antagonister	Standarddos av 5-HT <sub>3</sub> -antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT <sub>3</sub> -antagonisten	ingen	ingen

**Dexametason** ska ges 30 minuter före cytotostatikabehandling Dag 1. Dosen dexametason är vald med hänsyn till interaktioner med aktiva substanser.

### Pediatrik population

#### *Ungdomar (i åldern 12 till och med 17 år)*

Aprepitant Stada ges i 3 dagar som del av en behandling inkluderande en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist. Den rekommenderade dosen av Aprepitant Stada kapslar är 125 mg oralt Dag 1 och 80 mg oralt Dag 2 och 3. Aprepitant Stada ges oralt en timme före cytotatika Dag 1, 2 och 3. Om cytotatika inte ges Dag 2 och 3 ska Aprepitant Stada ges på morgonen. Se produktresumén (SmPC) för den valda 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten avseende lämplig doseringsinformation. Om en kortikosteroid, såsom dexametason, ges samtidigt med Aprepitant Stada ska dosen av kortikosteroiden ges i 50% av den vanliga dosen (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Säkerhet och effekt för 80 mg och 125 mg kapslar har inte fastställts hos barn yngre än 12 år. Inga data finns tillgängliga.

### Allmänt

Effektdata för kombination med andra kortikosteroider och 5-HT<sub>3</sub>-antagonister är begränsade. För ytterligare information om administrering tillsammans med kortikosteroider, se avsnitt 4.5. För 5-HT<sub>3</sub>-antagonister som administreras samtidigt hänvisas till SmPC för dessa läkemedel.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre (≥65 år)*

Dosjustering är inte nödvändig för äldre (se avsnitt 5.2).

### *Kön*

Dosjustering är inte nödvändig baserat på kön (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter med njursjukdom i slutskedet och som genomgår hemodialys (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Kliniska data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade och data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Aprepitant ska användas med försiktighet hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Administreringssätt

Oral användning.

Den hårda kapseln ska sväljas hel.

Aprepitant Stada kan intas med eller utan mat.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Patienter med måttlig till kraftig leverfunktionsnedsättning

Data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade och data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Aprepitant Stada ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

### CYP3A4-interaktioner

Aprepitant Stada ska användas med försiktighet till patienter som samtidigt använder oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloidderivat, fentanyl och kinidin (se avsnitt 4.5). Dessutom bör samtidig administrering av irinotekan inledas med särskild försiktighet då kombinationen kan resultera i en ökad toxicitet.

### Samtidig användning av warfarin (ett CYP2C9-substrat)

För patienter som står på kronisk warfarinbehandling ska International Normalised Ratio (INR) övervakas noggrant under behandling med Aprepitant Stada och i 14 dagar efter varje 3-dagarsbehandling med Aprepitant Stada (se avsnitt 4.5).

### Samtidig användning av hormonella antikonceptionsmedel

Effekten av hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av Aprepitant Stada. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas under behandling med Aprepitant Stada och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av Aprepitant Stada (se avsnitt 4.5).

### Hjälpämnena

Aprepitant Stada kapslar innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosöverkänslighet, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas insufficiens.

Aprepitant Stada kapslar innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aprepitant (125 mg/80 mg) är ett substrat, en måttlig hämmare och en inducerare av CYP3A4. Aprepitant är även en CYP2C9-inducerare. Under behandling med Aprepitant Stada hämmas CYP3A4. Efter avslutad behandling ger Aprepitant Stada en övergående lätt induktion av CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering. Aprepitant interagerar troligtvis inte med transportproteinet P-glykoprotein, vilket visats genom att aprepitant inte interagerar med digoxin.

##### Effekten av aprepitant på farmakokinetiken hos andra läkemedel

###### *CYP3A4-hämning*

Som en måttlig CYP3A4-hämmare kan aprepitant (125 mg/80 mg) öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade aktiva substanser och som metaboliseras via CYP3A4. Den totala exponeringen för oralt administrerade CYP3A4-substrat kan öka upp till 3-faldigt under en 3-dagars behandling med Aprepitant Stada. Effekten av aprepitant på plasmakoncentrationen av intravenöst administrerade CYP3A4-substrat förväntas vara mindre. Aprepitant Stada ska inte användas samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt 4.3). Aprepitants hämning av CYP3A4 kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa aktiva substanser, vilket kan orsaka allvarliga eller livshotande reaktioner. Försiktighet bör iaktas under samtidig administrering av Aprepitant Stada och oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl och kinidin (se avsnitt 4.4).

###### *Kortikosteroider*

Dexametason: Vid samtidig administrering med Aprepitant Stada 125 mg/80 mg regim bör den vanliga orala dosen av dexametason minskas med ungefär 50%. I kliniska studier vid illamående och kräkningar inducerade av cytotstatikabehandling valdes dosen dexametason med hänsyn till läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.2). När Aprepitant gavs i en behandling om 125 mg tillsammans med oralt administrerat dexametason 20 mg Dag 1, och när aprepitant, 80 mg/dag, gavs tillsammans med oralt administrerat dexametason 8 mg Dag 2 till 5, ökade AUC för dexametason (ett CYP3A4-substrat), 2,2 gånger Dag 1 och 5.

Metylprednisolon: Vid samtidig administrering med Aprepitant Stada 125 mg/80 mg regim bör den vanliga intravenösa dosen av metylprednisolon minskas med ca 25 %, och den vanliga orala dosen med ca 50 %. När aprepitant gavs i en behandling om 125 mg Dag 1 + 80/dag Dagarna 2 och 3, ökade AUC för metylprednisolon, ett CYP3A4-substrat, 1,3 gånger Dag 1 och 2,5 gånger Dag 3 när 125 mg metylprednisolon samtidigt administrerades intravenöst Dag 1 och 40 mg oralt Dag 2 och 3.

Under pågående behandling med metylprednisolon kan AUC för metylprednisolon, på grund av den inducerande effekten av aprepitant på CYP3A4, minska vid senare tidpunkter inom 2 veckor efter påbörjad dosering med aprepitant. Denna effekt kan förväntas vara mer uttalad för oralt administrerat metylprednisolon.

###### *Cytostatika*

I farmakokinetiska studier, där aprepitant gavs i en regim om 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3 påverkades inte farmakokinetiken för docetaxel som administrerades intravenöst Dag 1 och inte heller vinorelbin som gavs intravenöst Dag 1 eller Dag 8. Eftersom effekten av aprepitant i högre grad påverkar farmakokinetiken för oralt givna CYP3A4-substrat än för intravenöst administrerade CYP3A4-substrat kan interaktion med följande oralt administrerade cytotstatika, som huvudsakligen eller delvis metaboliseras av CYP3A4, (såsom etoposid, vinorelbin) inte uteslutas. Försiktighet bör iaktas och ytterligare övervakning kan vara lämpligt för patienter som får läkemedel vilka huvudsakligen eller delvis metaboliseras av CYP3A4 (se avsnitt 4.4). Efter marknadsföring har fall av

neurotoxicitet, en möjlig biverkning av ifosfamid, rapporterats efter samtidig administrering av aprepitant och ifosfamid.

#### *Immunosuppressiva läkemedel*

Vid 3-dagars behandling mot CINV förväntas en övergående måttligt ökad exponering av immunosuppressiva läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. ciklosporin, takrolimus, everolimus och sirolimus), med en efterföljande lätt minskad exponering. Med anledning av den korta behandlingstiden och de tidsberoende begränsade förändringarna vad gäller exponering, rekommenderas inte dosreduktion av immunosuppressiva läkemedel under samtidig 3-dagars behandling med Aprepitant Stada.

#### *Midazolam*

Den potentiella effekten av ökade plasmakoncentrationer av midazolam eller andra bensodiazepiner metaboliserade via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) bör övervägas vid samtidig administrering av dessa läkemedel och Aprepitant Stada (125 mg/80 mg).

Aprepitant ökade AUC för midazolam (ett känsligt CYP3A4-substrat), 2,3 gånger Dag 1 och 3,3 gånger Dag 5 när en oral engångsdos av 2 mg midazolam administrerades samtidigt Dag 1 och Dag 5 under en behandling med aprepitant 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag under Dag 2 till 5.

I en annan studie med intravenös administrering av midazolam, gavs aprepitant 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag under Dag 2 och 3. Midazolam 2 mg gavs intravenöst före administreringen av 3-dagarsbehandlingen med aprepitant och Dag 4, 8 och 15. Aprepitant ökade AUC för midazolam med 25 % Dag 4 och minskade AUC för midazolam med 19 % Dag 8, och 4 % Dag 15. Dessa effekter betraktades inte som kliniskt betydelsefulla.

I en tredje studie med intravenös och oral administrering av midazolam, gavs 125 mg aprepitant Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3, samtidigt gavs 32 mg ondansetron Dag 1 samt 12 mg dexametason Dag 1 och 8 mg dagarna 2–4. Denna kombination (dvs aprepitant, ondansetron och dexametason) minskade AUC för oralt givet midazolam med 16% Dag 6, 9 % Dag 8, 7 % Dag 15 och 17 % Dag 22. Dessa effekter bedömdes inte vara kliniskt betydelsefulla.

Ytterligare en studie med intravenös administrering av midazolam och aprepitant har avslutats. 2 mg intravenöst midazolam gavs 1 timme efter oral administrering av en oral engångsdos av aprepitant 125 mg. Plasma AUC för midazolam ökade 1,5 gånger. Denna effekt bedömdes inte vara kliniskt betydelsefull.

#### Induktion

Som en lätt inducerare av CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering kan aprepitant under två veckor efter inledning och behandling minska plasmakoncentrationerna av substrat som elimineras med hjälp av dessa system. Induktionen kan bli tydlig först efter att en 3-dagars behandling med aprepitant avslutats. För CYP2C9- och CYP3A4-substrat är induktionen övergående med en maximal effekt 3–5 dagar efter en avslutad 3-dagars behandling med aprepitant. Effekten kvarstår under några dagar, avtar därefter långsamt och saknar klinisk betydelse två veckor efter avslutad behandling med aprepitant. Lätt induktion av glukuronidering ses även då 80 mg aprepitant ges oralt i 7 dygn. Uppgifter beträffande effekter på CYP2C8 och CYP2C19 saknas. För warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin och andra aktiva läkemedelssubstanser som man vet metaboliseras av CYP2C9 bör försiktighet iaktas vid administrering under denna tidsperiod.

#### *Warfarin*

För patienter som står på kronisk warfarin-behandling ska protrombintiden (INR) övervakas noggrant under behandling med Aprepitant Stada och i två veckor efter varje 3-dagarsbehandling med Aprepitant Stada vid illamående och kräkningar inducerade av cytostatikabehandling (se avsnitt 4.4).



När en engångsdos om 125 mg aprepitant administrerades Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3 till friska frivilliga som var stabilt inställda på kronisk warfarinbehandling, sågs ingen effekt av aprepitant på plasma-AUC av R(+) eller S(-) warfarin uppmätt Dag 3. Det förekom dock en minskning med 34 % av dalvärdeskoncentrationen S(-) warfarin (ett CYP2C9-substrat) vilken åtföljdes av en minskning med 14 % av INR 5 dagar efter avslutad behandling.

#### *Tolbutamid*

När aprepitant gavs som 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag dag 2 och 3, minskade AUC för tolbutamid (ett CYP2C9-substrat) med 23 % Dag 4, 28% Dag 8 och 15 % Dag 15. Detta då en engångsdos av tolbutamid 500 mg administrerades oralt före 3-dagarsbehandlingen med aprepitant och Dag 4, 8 och 15.

#### *Hormonella antikonceptionsmedel*

Effekten av hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av Aprepitant Stada. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med Aprepitant Stada och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av aprepitant.

I en klinisk studie gavs en engångsdos oralt antikonceptionsmedel innehållande etinylestradiol och noretindron under dagarna 1 till 21 tillsammans med aprepitant 125 mg Dag 8 och 80 mg/dag Dag 9 och 10. Dessutom gavs ondansetron 32 mg intravenöst Dag 8 och oralt dexametason 12 mg Dag 8 och 8 mg/dag dagarna 9, 10 och 11. Under dagarna 9 till 21 i denna studie, minskade de dalvärdeskoncentrationerna av etinylestradiol med så mycket som 64 % och de dalvärdeskoncentrationerna av noretindron med så mycket som 60 %.

#### *5-HT<sub>3</sub>-antagonister*

I kliniska interaktionsstudier hade aprepitant ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (den aktiva metaboliten av dolasetron).

#### Andra läkemedels effekt på farmakokinetiken för aprepitant

Samtidig administrering av Aprepitant Stada och aktiva substanser som hämmar CYP3A4-aktivitet (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och proteashämmare) bör inledas försiktigt då kombinationen resulterar i flerfaldigt ökade plasmakoncentrationer av aprepitant (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av Aprepitant Stada och aktiva substanser som kraftigt inducerar CYP3A4-aktivitet (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital), bör undvikas då kombinationen resulterar i minskade plasmakoncentrationer av aprepitant, vilket kan resultera i en minskad effekt av Aprepitant Stada.

Samtidig administrering av Aprepitant Stada och naturläkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) rekommenderas inte.

#### *Ketokonazol*

När en 125 mg engångsdos av aprepitant administrerades Dag 5 under en 10-dagarsbehandling med 400 mg ketokonazol/dag, en stark hämmare av CYP3A4, ökade AUC för aprepitant ca 5 gånger och den genomsnittliga terminala halveringstiden för aprepitant ökade ca 3 gånger.

#### *Rifampicin*

När en 375 mg engångsdos av aprepitant administrerades Dag 9 under en 14-dagarsbehandling med 600 mg/dag rifampicin (en stark inducerare av CYP3A4), minskade AUC för aprepitant 91 % och den genomsnittliga terminala halveringstiden minskade 68 %.

#### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Preventivmetoder för män och kvinnor

Effekten av hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av Aprepitant Stada. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med Aprepitant Stada och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av Aprepitant Stada (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### Graviditet

Inga data från exponering under graviditet finns tillgängliga för aprepitant. Risken för reproduktionstoxikologiska effekter av aprepitant har inte fullt karakteriserats då exponeringsnivåer över de terapeutiska hos människa vid 125 mg/80 mg doser inte kunde uppnås i djurstudier. Dessa studier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okänd. Aprepitant Stada ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

### Amning

Aprepitant utsöndras i mjölken hos digivande råttor. Det är inte känt om aprepitant utsöndras i modersmjölken hos människor. Amning rekommenderas därför inte under behandling med Aprepitant Stada.

### Fertilitet

Sannolikheten för att aprepitant ska påverka fertiliteten har inte fastställts eftersom exponeringsnivåer över de terapeutiska exponeringsnivåerna hos människa inte kunnat uppnås i djurstudier. Fertilitetsstudier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller parningsförmåga, fertilitet, embryonal-/fosterutveckling eller spermieantal och spermierörlighet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Aprepitant Stada kan ha mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och trötthet kan förekomma efter administrering av Aprepitant Stada (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för aprepitant utvärderades hos ca 6 500 vuxna i fler än 50 studier och 184 barn och ungdomar i två pivotala pediatrika kliniska studier.

De vanligaste biverkningarna rapporterades med en högre frekvens hos vuxna behandlade med aprepitant jämfört med standardterapi hos patienter som fick högemetogen cytostatikabehandling (HEC) var: hicka (4,6% mot 2,9%), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (2,8% mot 1,1%), dyspepsi (2,6% mot 2,0%), förstoppning (2,4% mot 2,0%), huvudvärk (2,0% mot 1,8%) och aptitnedsättning (2,0% mot 0,5%). Den vanligaste biverkning som rapporterades i högre frekvens hos patienter som behandlades med aprepitant jämfört med standardterapi, hos patienter som fick måttligt emetogen cytostatikabehandling MEC, var trötthet (1,4% mot 0,9%).

De vanligaste biverkningarna rapporterades med en högre frekvens hos pediatrika patienter som fick emetogen cytostatikabehandling och behandlades med aprepitant jämfört med kontrollbehandling var hicka (3,3% mot 0,0%) och flush (1,1% mot 0,0%).

### Biverkningstabell

Följande biverkningar observerades i en sammantagen analys av HEC- och MEC-studier i en högre frekvens med aprepitant jämfört med standardterapi hos vuxna eller pediatrika patienter eller i studier efter godkännandet av läkemedlet. De angivna frekvenskategorierna i tabellen baseras på studier på vuxna. De observerade frekvenserna i den pediatrika populationen var desamma eller lägre såvida det inte anges i tabellen. Några mindre vanliga biverkningar hos den vuxna populationen sågs inte i de pediatrika studierna.

Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanlig ( $\geq 1/10$ ); vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanlig ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynt ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynt ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	candidiasis, stafylokockinfektion	sällsynt
Blodet och lymfsystemet	febril neutropeni, anemi	mindre vanlig
Immunsystemet	överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaktiska reaktioner	ingen känd
Metabolism och nutrition	aptitnedsättning	vanlig
	polydipsi	sällsynt
Psykiska störningar	ångest	mindre vanlig
	desorientering, euforisk sinnesstämning	sällsynt
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	vanlig
	yrsel, somnolens	mindre vanlig
	kognitiv störning, letargi, dysgeusi	sällsynt
Ögon	konjunktivit	sällsynt
Öron och balansorgan	tinnitus	sällsynt
Hjärtat	palpitationer	mindre vanlig
	bradykardi, hjärt-kärlsjukdom	sällsynt
Blodkärl	värmevallningar/flush	mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	hicka	vanlig
	orofaryngeal smärta, nysningar, hosta, postnasalt dropp, halsirritation	sällsynt
Magtarmkanalen	förstoppning, dyspepsi	vanlig
	rapning, illamående <sup>†</sup> , kräkningar <sup>†</sup> , gastroesofagal refluxsjukdom, buksmärta, muntorrhet, flatulens	mindre vanlig
	perforerande duodenalsår, stomatit, bukspänning, hård avföring, neutropen kolit	sällsynt
Hud och subkutan vävnad	utslag, akne	mindre vanlig
	fotosensitivetsreaktion, hyperhidros, seborré, hudförändring, kliande utslag, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys	sällsynt
	klåda, urtikaria	ingen känd
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelsvaghet, muskelspasmer	sällsynt
Njurar och urinvägar	dysuri	mindre vanlig
	pollakisuri	sällsynt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet	vanlig
	asteni, sjukdomskänsla	mindre vanlig
	ödem, obehagskänsla i bröstet, gångstörning	sällsynt
Undersökningar	förhöjt ALAT	vanlig
	förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfatas	mindre vanlig
	positivt test för röda blodkroppar i urinen,	sällsynt

Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens
	minskat natrium i blodet, viktninskning, minskat antal neutrofiler, glukosuri, ökad urinmängd	

†Illamående och kräkningar var effektparametrar under de 5 första dagarna efter cytostatikabehandling och rapporterades bara som biverkningar därefter.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningsprofilen hos vuxna under upprepade behandlingscykler i HEC- och MEC-studier i upp till 6 ytterligare behandlingsomgångar med cytostatika motsvarade i allmänhet de som observerades i första behandlingscykeln. I ytterligare en kontrollerad klinisk studie på 1 169 vuxna patienter som fick aprepitant och HEC var biverkningsprofilen i allmänhet lik den som setts i de andra HEC studierna med aprepitant.

Ytterligare biverkningar har observerats hos vuxna patienter som behandlats med aprepitant mot postoperativt illamående och kräkningar (PONV), och med incidenser högre än för ondansetron: övre buksmärtor, onormala tarmljud, förstoppning\*, dysartri, dyspné, hypestesi, insomnia, mios, illamående, sensorisk störning, magbesvär, sub-ileus\*, nedsatt synskärpa, väsande andning.

\*Rapporterades hos patienter som tog en högre dos aprepitant

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Vid överdosering ska Aprepitant Stada sättas ut och symtomatisk terapi ges samt övervakning ske. Eftersom aprepitant verkar antiemetiskt, kan framkallning av kräkning med hjälp av läkemedel vara verkningslöst.

Aprepitant är inte dialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, ATC-kod A04AD12.

Aprepitant är en selektiv antagonist med hög affinitet till humana substans P-neurokinin-1-(NK<sub>1</sub>)-receptorer.

#### 3-dagars behandling med aprepitant hos vuxna

I två randomiserade, dubbelblinda studier innefattande totalt 1094 vuxna patienter som fick cytostatikabehandling inkluderande cisplatin >70 mg/m<sup>2</sup>, jämfördes aprepitant i kombination med ondansetron/dexametason behandling (se avsnitt 4.2) med standardterapi (placebo plus intravenöst

ondansetron 32 mg intravenöst under Dag 1 samt oralt dexametason 20 mg under Dag 1 och 8 mg två gånger dagligen under Dag 2 till 4). Trots att dosen ondansetron 32 mg intravenöst användes i kliniska studier, är detta inte längre den rekommenderade dosen. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för vald 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist.

Effekten baserades på utvärderingen av följande sammansatta mått: fullständigt svar (definierat som ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) främst under behandlingscykel 1. Resultaten utvärderades för varje enskild studie och för de två studierna i kombination.

En sammanfattning av huvudresultaten från den kombinerade analysen visas i tabell 1.

Tabell 1  
Procent av vuxna patienter, som fick högemetogen cytostatikabehandling, med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas – Behandlingscykel 1.

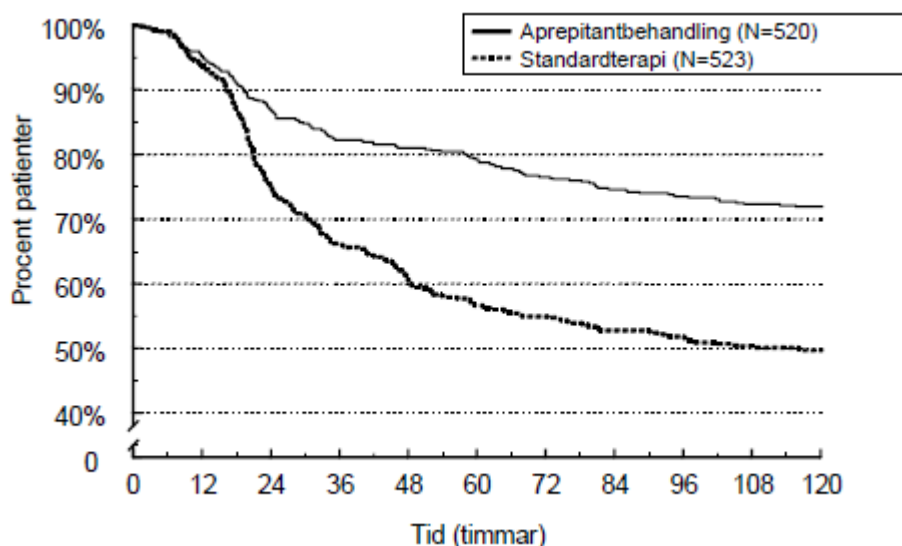
	Aprepitantbehandlin g (N= 521) †	Standardterapi (N= 524) †	Skillnader*	
	%	%	%	(95 % KI)
<b>SAMMANSATTA MÅTT</b>				
<b>Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling)</b>				
Generellt (0-120 timmar)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 timmar	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 timmar	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
<b>INDIVIDUELLA MÅTT</b>				
<b>Ingen emesis (inga episoder av emesis oavsett användning av undsättande behandling)</b>				
Generellt (0-120 timmar)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 timmar	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 timmar	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
<b>Inget signifikant illamående (maximalt VAS &lt;25 mm på en skala mellan 0–100 mm)</b>				
Generellt (0-120 timmar)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 timmar	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

\* Konfidensintervallen beräknades utan justering för kön och samtidig cytostatikabehandling, vilka inkluderades i den primära analysen av oddskvoten och logistiska modeller.

† En patient med aprepitantbehandling hade data enbart från den akuta fasen och exkluderades från den totala analysen och analys av sen fas. En patient med standardterapi hade data enbart från den sena fasen och exkluderades från den totala analysen och analys av akut fas.

Den uppskattade tiden till första emesis i den kombinerade analysen skildras av Kaplan-Meier plotten i Figur 1.

Figur 1  
Procent av vuxna patienter som fick högemetogen cytostatikabehandling som var fria från emesis över tid – Behandlingscykel 1



Statistiskt signifikanta effektskillnader sågs även i var och en av de 2 individuella studierna.

I samma 2 kliniska studier fortsatte 851 vuxna patienter in i den förlängda behandlingscykeln i upp till 5 behandlingscykler med cytostatikabehandling. Effekten av aprepitantbehandlingen upprätthölls uppenbarligen under alla behandlingscykler.

I en randomiserad, dubbel-blind studie med totalt 866 vuxna patienter (864 kvinnor, 2 män) som fick cytostatikabehandling inkluderande cyklofosamid 750 – 1 500 mg/m<sup>2</sup>; eller cyklofosamid 500–1500 mg/m<sup>2</sup> och doxorubicin (≤60 mg/m<sup>2</sup>) eller epirubicin (≤100 mg/m<sup>2</sup>), jämfördes aprepitant i kombination med en ondansetron/dexametason behandling (se avsnitt 4.2) med standardterapi (placebo plus ondansetron 8 mg oralt (två gånger Dag 1 och var 12:e timme Dag 2 och 3) plus dexametason 20 mg oralt Dag 1).

Effekten baserades på bedömning av det sammansatta måttet: fullständigt svar (definierat som ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling) i första hand under behandlingscykel 1.

En sammanfattning av de huvudsakliga studieresultaten visas i tabell 2:

Tabell 2  
Procentandel vuxna patienter med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas  
Behandlingscykel 1  
Måttligt emetogen cytostatikabehandling

	Aprepitant- behandling (N= 433) †	Standardterapi (N=424)	Skillnader*	
	%	%	%	(95 % KI)
<b>SAMMANSATTA MÅTT</b>				
<b>Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling)</b>				
Generellt (0-120 timmar)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 timmar	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 timmar	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
<b>INDIVIDUELLA MÅTT</b>				
<b>Ingen emesis (inga episoder av emesis oavsett användning av undsättande behandling)</b>				

Generellt (0-120 timmar)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 timmar	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 timmar	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
<b>Inget signifikant illamående (maximalt VAS &lt;25 mm på en skala 0–100 mm)</b>				
Generellt (0-120 timmar)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 timmar	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 timmar	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

\* Konfidensintervallen beräknades utan justering för ålderskategori (<55 år, ≥55 år) och provargrupp, vilka inkluderades i den primära analysen av oddskvoten och logistiska modeller.

† En patient med aprepitantbehandling hade data enbart från akut fas och exkluderades från den totala analysen och analys av sen fas.

I samma kliniska studie, fortsatte 744 vuxna patienter i en förlängningsdel med flera ytterligare behandlingscykler med cytostatikabehandling. Effekten av aprepitantbehandlingen upprätthölls under alla behandlingscykler.

I en andra kliniska multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallellgruppsstudie jämfördes aprepitantbehandlingen med standardterapi hos 848 vuxna patienter (652 kvinnor, 196 män) som fick en cytostatikabehandling med intravenös dos av oxaliplatin, karboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotekan, daunorubicin, doxorubicin; cyclofosfamid intravenöst (<1 500 mg/m<sup>2</sup>) eller cytarabin intravenöst (>1 g/m<sup>2</sup>). Patienter som fick aprepitantbehandlingen fick cytostatikabehandling mot ett antal olika tumörer, däribland 52% bröstcancer, 21% gastrointestinala cancerformer inklusive kolorektal cancer, 13% lungcancer och 6% gynekologiska cancerformer. Aprepitantbehandlingen i kombination med ondansetron/dexametasonbehandling (se avsnitt 4.2) jämfördes med standardterapi (placebo i kombination med ondansetron 8 mg oralt (två gånger Dag 1, och var tolfte timme Dag 2 och 3) plus dexametason 20 mg oralt Dag 1).

Effekt baserades på utvärderingen av följande primära och viktiga sekundära effektmått: Ingen emesis under den generella perioden (0 till 120 timmar efter cytostatikabehandling), utvärdering av säkerhet och tolerabilitet vid aprepitantbehandlingen mot illamående och kräkningar inducerade av cytostatikabehandling (CINV) och fullständigt behandlingssvar (definierat som avsaknad av emesis och ingen användning av undsättande behandling) under den generella perioden (0 till 120 timmar efter cytostatikabehandling). Därutöver utvärderades inget signifikant illamående under den generella perioden (0 till 120 timmar efter cytostatikabehandling) som ett explorativt effektmått, och under akut respektive fördröjd fas som post-hoc-analys.

En sammanfattning av huvudresultaten visas i tabell 3.

Tabell 3  
Procentandel vuxna patienter med behandlingssvar  
uppdelat i behandlingsgrupp och fas i studie 2 – Behandlingscykel 1  
Måttlig emetogen cytostatikabehandling

	Aprepitantbehandlin g (N= 425)	Standard terapi (N=406)	Skillnader*	
	%	%	%	(95 % KI)
<b>Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling)</b>				
Generellt (0-120 timmar)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 timmar	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)

25-120 timmar	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
<b>Ingen emesis (ingen emesis oavsett användning av undsättande behandling)</b>				
Generellt (0-120 timmar)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 timmar	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 timmar	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
<b>Inget signifikant illamående (maximalt VAS &lt;25 mm på en skala 0–100 mm)</b>				
Generellt (0-120 timmar)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 timmar	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 timmar	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

\* Konfidensintervallen beräknades utan justering för kön och område, vilka inkluderades i den primära analysen med logistiska modeller.

Nyttan av kombinationsbehandling med aprepitant den totala studiepopulationen berodde huvudsakligen på resultat hos patienter med otillräcklig kontroll med standardbehandlingen såsom hos kvinnor, även om resultaten var numeriskt överlägsna standardterapi oberoende av ålder, tumörtyp eller kön. Fullständigt svar på aprepitantbehandlingen och standardbehandlingen nåddes hos 209 av 324 (65%) respektive 161 av 320 (50%) hos kvinnor och 83 av 101 (82%) respektive 68 av 87 (78%) hos män.

#### Pediatrik population

I en randomiserad, dubbel-blind, kontrollerad klinisk studie med aktiv jämförelse som inkluderade 302 barn och ungdomar (i åldern 6 månader till 17 år) som fick måttlig eller högemetogen cytostatika, jämfördes aprepitantregimen mot en kontrollregim för profylax mot CINV. Effekten av aprepitantregimen utvärderades efter en enstaka behandlingscykel (behandlingscykel 1). Patienter hade möjlighet att erhålla öppen aprepitantbehandling i efterföljande cykler (frivillig behandlingscykel 2–6), emellertid utvärderades inte effekten i dessa frivilliga cykler.

Aprepitantregimen för ungdomar i åldern 12 till och med 17 års ålder (n=47) bestod av aprepitant kapslar 125 mg oralt på Dag 1 och 80 mg/dag på Dag 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. Aprepitantregimen för barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år (n=105) bestod av aprepitant pulver till oral suspension 3,0 mg/kg (upp till 125 mg) oralt på Dag 1 och 2,0 mg/kg (upp till 80 mg) oralt på Dag 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. Kontrollregimen hos ungdomar i åldern 12 år till och med 17 år (n=48) och barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år (n=102) bestod av placebo för aprepitant på Dag 1, 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. aprepitant eller placebo samt ondansetron gavs 1 timme respektive 30 minuter före påbörjande av cytostatikabehandling. Dexametason givet intravenöst var efter beslut av läkaren tillåtet som del av den antiemetiska behandlingen hos pediatrika patienter i båda åldersgrupperna. En dosreduktion (50%) av dexametason krävdes för pediatrika patienter som fick aprepitant. Ingen dosreduktion krävdes för pediatrika patienter som fick kontrollregimen. Bland de pediatrika patienterna använde 29% i aprepitantregimen och 28% i kontrollregimen dexametason som del av behandlingen i behandlingscykel 1.

Den antiemetiska aktiviteten för aprepitant utvärderades under en 5-dagarsperiod (120 timmar) efter initiering av cytostatikabehandling på Dag 1. Det primära effektmåttet var fullständigt svar i den fördröjda fasen (25 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika) i cykel 1. En sammanfattning av huvudresultaten från studien visas i tabell 4.

Tabell 4

Antal (%) pediatrika patienter med fullständigt behandlingssvar och ingen emesis uppdelat efter behandlingsgrupp och fas – Behandlingscykel 1 (Intent to treat population)

	Aprepitantregim n/m (%)	Kontrollregim n/m (%)
<b>PRIMÄRT EFFEKTMÅTT</b>		
Fullständigt svar* – fördröjd fas	77/152 (50,7) <sup>†</sup>	39/150 (26,0)
<b>ANDRA FÖRUTBESTÄMDA EFFEKTMÅTT</b>		

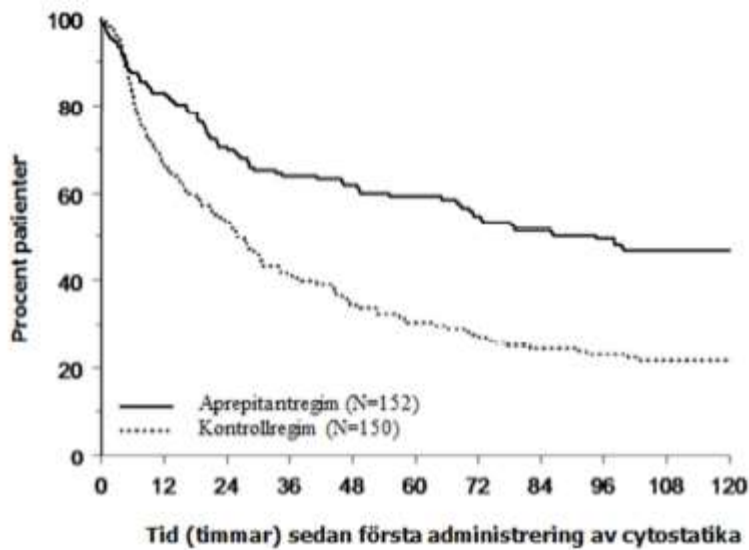


Fullständigt svar* – akut fas	101/152 (66,4) <sup>‡</sup>	78/150 (52,0)
Fullständigt svar* – generell fas	61/152 (40,1) <sup>†</sup>	30/150 (20,0)
Ingen emesis <sup>§</sup> – generell fas	71/152 (46,7) <sup>†</sup>	32/150 (21,3)
<p>* Fullständigt svar = Ingen emesis eller kväljningar eller ulkningar och ingen användning av undsättande läkemedel.</p> <p><sup>†</sup> p &lt;0,01 jämfört med kontrollregim</p> <p><sup>‡</sup> p &lt;0,05 jämfört med kontrollregim</p> <p><sup>§</sup> Ingen emesis = Ingen emesis eller kväljning eller ulkning</p> <p>n/m = Antal patienter med önskat svar/antal patienter inkluderade vid tidpunkt</p> <p>Akut fas: 0 till 24 timmar efter påbörjande av cytostatika</p> <p>Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika</p> <p>Generell fas: 0 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika</p>		

Den uppskattade tiden till första emesis efter påbörjande av cytostatikabehandling var längre vid aprepitantregimen (uppskattad mediantid till första emesis var 94,5 timmar) jämfört med kontrollregimen (uppskattad mediantid till första emesis var 26,0 timmar) vilket visas i Kaplan-Meierkurvorna i figur 2.

Figur 2

Tid till första episod av emesis från start av administrering av cytostatika - pediatrika patienter i den generella fasen – Behandlingscykel 1 (Intent to treat population)



En effektanalys av subpopulationer i behandlingscykel 1 visade, oavsett åldersgrupp, kön, användning av dexametason som antiemetikaprofylax och cytostatikas emetogenicitet, att aprepitantregimen gav bättre kontroll avseende effektmåttet fullständigt svar än kontrollregimen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aprepitant uppvisar icke-linjär farmakokinetik. Både clearance och absolut biotillgänglighet minskar med ökad dos.

### Absorption

Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten av aprepitant är 67% för 80 mg kapseln och 59% för 125 mg kapseln. Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) inträffade efter ca 4 timmar ( $t_{max}$ ). Oral administrering av kapseln tillsammans med en ca 800 kcal standardfrukost resulterade i en ökning av AUC för aprepitant med upp till 40%. Denna ökning ansågs inte vara kliniskt betydelsefull.

Farmakokinetiken för aprepitant är icke-linjär i det terapeutiska intervallet. Hos friska, unga vuxna var ökningarna av  $AUC_{0-\infty}$  26% större än dosproportionellt mellan engångsdoser av 80 mg och 125 mg administrerade efter födointag.

Efter oral administrering av en 125 mg engångsdos av aprepitant Dag 1 och 80 mg dagligen Dag 2 och 3, var  $AUC_{0-24hr}$  (medelvärde  $\pm$  SD)  $19,6 \pm 2,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  respektive  $21,2 \pm 6,3$   $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  Dag 1 och 3.  $C_{max}$  var  $1,6 \pm 0,36$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  och  $1,4 \pm 0,22$   $\mu\text{g}/\text{ml}$  Dag 1 respektive Dag 3.

### Distribution

Aprepitant binds i hög grad till plasmaproteiner, i genomsnitt 97%. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state ( $V_{d,ss}$ ) är ca 66 liter hos människa.

### Metabolism

Aprepitant genomgår omfattande metabolism. Hos friska unga vuxna står aprepitant för ca 19% av radioaktiviteten i plasma under 72 timmar efter intravenös administrering av en 100 mg engångsdos av

[<sup>14</sup>C]-fosaprepitant, en prodrug av aprepitant. Detta indikerar en påtaglig närvaro av metaboliter i plasman. Tolv metaboliter av aprepitant har identifierats i plasma hos människa. Metabolismen av aprepitant sker till stor del via oxidation av morfolinringen och dess sidokedjor, och de resulterande metaboliterna är enbart svagt aktiva. *In vitro* studier på levermikrosomer från människa indikerar att aprepitant metaboliseras primärt av CYP3A4 och potentiellt med ett mindre bidrag av CYP1A2 och CYP2C19.

### Eliminering

Aprepitant utsöndras inte oförändrad i urinen. Metaboliterna utsöndras i urinen och via gallvägarna i faeces. Efter en intravenöst administrerad 100 mg engångsdos av [<sup>14</sup>C]-fosaprepitant, en prodrug av aprepitant, till friska frivilliga återfanns 57% av radioaktiviteten i urinen och 45% i faeces.

Aprepitants plasmaclearance är dosberoende, minskar med ökad dos och varierar mellan ca 60 till 72 ml/min i det terapeutiska doseringsintervallet. Den terminala halveringstiden varierade mellan ca 9 och 13 timmar.

### Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

*Äldre:* Efter oral administrering av en 125 mg engångsdos aprepitant Dag 1 och 80 mg dagligen Dag 2 till 5 var AUC<sub>0-24hr</sub> för aprepitant 21% högre Dag 1 och 36% högre Dag 5 hos äldre (>65 år) jämfört med yngre vuxna. C<sub>max</sub> var 10% högre Dag 1 och 24% högre Dag 5 hos äldre jämfört med yngre vuxna. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt betydelsefulla. Ingen dosjustering av Aprepitant Stada är nödvändig för äldre patienter.

*Kön:* Efter oral administrering av en 125 mg engångsdos aprepitant, är C<sub>max</sub> för aprepitant 16% högre för kvinnor jämfört med män. Aprepitants halveringstid är 25% lägre för kvinnor jämfört med män och t<sub>max</sub> inträffar vid ungefär samma tidpunkt. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt betydelsefulla. Ingen dosjustering av Aprepitant Stada är nödvändig baserat på kön.

*Nedsatt leverfunktion:* Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh skala klass A) påverkar inte farmakokinetiken för aprepitant i en klinisk relevant grad. Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Baserat på tillgängliga data kan inte slutsatser dras rörande påverkan av måttligt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för aprepitant (Child-Pugh klass B). Det finns inga kliniska eller farmakokinetiska data från patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

*Nedsatt njurfunktion:* En 240 mg engångsdos av aprepitant administrerades till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CrCl <30 ml/min) och till patienter med njursjukdom i slutskedet (ESRD) som behöver hemodialys.

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion minskade AUC<sub>0-∞</sub> för totalt aprepitant (obundet och proteinbundet) med 21% och C<sub>max</sub> minskade med 32% jämfört med friska frivilliga. Hos patienter med ESRD som genomgick hemodialys minskade AUC<sub>0-∞</sub> för totalt aprepitant med 42% och C<sub>max</sub> minskade med 32%. På grund av små minskningar i proteinbindningsgraden av aprepitant hos patienter med njursjukdom, påverkades AUC av det farmakologiskt aktiva obundna läkemedlet inte signifikant jämfört med friska frivilliga. Hemodialys utförd 4 eller 48 timmar efter dosering hade ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för aprepitant; mindre än 0,2% av dosen återfanns i dialysatet.

Dosjustering av Aprepitant Stada är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter med ESRD som genomgår hemodialys.

*Pediatrik population:* Som del av en 3-dagarsregim gav dosering med aprepitant kapslar (125/80/80 mg) hos ungdomar (i åldern 12 till och med 17 år) AUC<sub>0-24hr</sub> över 17 µg·h/ml på Dag 1 med koncentrationer (C<sub>min</sub>) vid slutet av Dag 2 och 3 över 0,4 µg/ml hos en majoritet av patienter.

Medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) var ungefär 1,3 µg/ml på Dag 1 och inträffade efter ungefär 4 timmar. Som del av en 3-dagarsregim gav dosering med aprepitant pulver till oral suspension (3/2/2 mg/kg) hos patienter i åldern 6 månader till yngre än 12 år  $AUC_{0-24hr}$  över 17 µg·h/ml på Dag 1 med koncentrationer ( $C_{min}$ ) vid slutet av Dag 2 och 3 över 0,1 µg/ml hos en majoritet av patienter. Medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) var ungefär 1,2 µg/ml på Dag 1 och inträffade efter 5 till 7 timmar.

En populationsfarmakokinetisk analys av aprepitant hos pediatrika patienter (i åldern 6 månader till och med 17 år) tyder på att kön och etnisk tillhörighet inte har någon klinisk betydelse på farmakokinetiken för aprepitant.

#### Förhållande mellan koncentration och effekt

Med hjälp av användning av en högspecifik  $NK_1$ -receptor markör, har positronemissionstomografi (PET)-studier med friska unga män visat att aprepitant penetrerar hjärnan och upptar  $NK_1$ -receptorer på ett dos- och plasma-koncentrationsberoende sätt. De plasmakoncentrationer av aprepitant som uppnåddes med 3-dagarsbehandlingen med Aprepitant Stada hos vuxna förutspås uppta mer än 95% av hjärnans  $NK_1$ -receptorer.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Det bör dock noteras att systemexponeringen hos gnagare var densamma eller till och med lägre än terapeutisk exponering hos människa vid 125 mg/80 mg doser. Dessutom, även om inga biverkningar observerades i reproduktionsstudierna vid humana exponeringsnivåer, var exponeringarna i djur inte tillräckliga för att göra en adekvat riskbedömning hos människa.

I en toxicitetsstudie med unga råttor som behandlats från postnatal dag 10 till dag 63, ledde aprepitant från 250 mg/kg b.i.d till en tidigare vaginalöppning hos honor och från 10 mg/kg b.i.d till en fördröjd preputial separation hos hanar. Det fanns inga marginaler till kliniskt relevant exponering. Det fanns inga behandlingsrelaterade effekter på parning, fertilitet eller embryonal/fetal överlevnad och inga patologiska förändringar i de reproduktiva organen. I en toxicitetsstudie med unga hundar som behandlats från postnatal dag 14 till dag 42, sågs från 4 mg/kg/dag en minskad testikelvikt och storlek på Leydig-celler hos hanar från 6 mg/kg/dag och ökad livmodervikt, hypertrofi av uterus och cervix samt ödem i vaginalvävnad hos hondjur från 4 mg/kg/dag. Det fanns inga marginaler till kliniskt relevant exponering för aprepitant. Vid korttidsbehandling i enlighet med rekommenderad dosregim anses det osannolikt att dessa fynd är kliniskt relevanta.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselns innehåll

Hypromellose  
Poloxamer  
Sackaros  
Mikrokristallin cellulosa

#### Kapsel hölje (125 mg)

Gelatin  
Natriumlaurilsulfat (E487)  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)

Kapsel hölje (80 mg)

Gelatin

Natriumlaurilsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Tryckbläck

Shellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol (E1520)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

30 månader.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Aprepitant Stada är förpackad i en kartong innehållande lämpligt antal OPA/ALU/PVC-aluminiumblister med en bipacksedel.

Aprepitant Stada 125 mg hårda kapslar tillhandahållas i följande förpackningsstorlekar:

- Aluminiumblister innehållande en 125 mg kapsel
- 5 aluminiumblister som innehåller en 125 mg kapsel.

Aprepitant Stada 80 mg hårda kapslar tillhandahållas i följande förpackningsstorlekar:

- Aluminiumblister innehållande en 80 mg kapsel
- 2-dagars behandlingsförpackning innehållande två 80 mg kapslar
- 5 aluminiumblister som innehåller en 80 mg kapsel.

Aprepitant Stada 125 mg + 80 mg hårda kapslar tillhandahållas i följande förpackningsstorlekar:

- 3-dagars behandlingsförpackning innehållande en 125 mg kapsel och två 80 mg kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

80 mg: 35342

125 mg: 35341

125 mg + 80 mg: 35414

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 04.03.2019

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.2.2020