

 11. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aprepitant "Medical Valley", hårde kapsler 80 mg og 125 mg+80 mg**

**0. D.SP.NR.**

 30830

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Aprepitant "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hårde kapsler (kapsler)

De hårde 125 mg-kapsler er uigennemsigtige, hårde gelatinekapsler i størrelse 1 med lyserød overdel og hvid underdel. Underdelen er påtrykt "125mg" med sort blæk.

De hårde 80 mg-kapsler er uigennemsigtige, hårde gelatinekapsler i størrelse 2 med hvid overdel og hvid underdel. Underdelen er påtrykt "80mg" med sort blæk.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med højemetogen og moderat emetogen cancer-kemoterapi hos voksne og unge på 12 år og derover.

Aprepitant "Medical Valley" 125 mg + 80 mg gives som del af en kombinationsbehandling (se pkt. 4.2).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med højemetogen og moderat emetogen cancer-kemoterapi hos voksne og unge på 12 år og derover.

Aprepitant "Medical Valley" 125 mg + 80 mg gives som del af en kombinationsbehandling (se pkt. 4.2).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Aprepitant "Medical Valley" gives i 3 dage som del af et behandlingsregime, som også omfatter et kortikosteroid og en 5‑HT‑antagonist.

Den anbefalede dosis er 125 mg oralt en gang daglig en time inden opstart af kemoterapi på dag 1 og 80 mg oralt en gang daglig på dag 2 og 3 om morgenen.

Følgende behandlingsregimer anbefales hos voksne til forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med emetogen cancerkemoterapi:

*Højemetogen kemoterapi-behandlingsregime*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 | Dag 4 |
| Aprepitant "Medical Valley" | 125 mg oralt | 80 mg oralt | 80 mg oralt | ingen |
| Dexamethason | 12 mg oralt | 8 mg oralt | 8 mg oralt | 8 mg oralt |
| 5‑HT3‑antagonister | Standarddosering af 5‑HT3‑antagonister.Se produkt­informationen for den valgte 5‑HT3‑antagonist for information om hensigtsmæssig dosering | ingen | ingen | ingen |

**Dexamethason** skal indgives 30 minutter før kemoterapibehandling på dag 1 og om morgenen på dag 2 til 4. Dexamethasondosis tager højde for interaktioner med den aktive substans.

*Moderat emetogen kemoterapi-behandlingsregime*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
| Aprepitant "Medical Valley" | 125 mg oralt | 80 mg oralt | 80 mg oralt |
| Dexamethason | 12 mg oralt | ingen | ingen |
| 5‑HT3‑antagonister | Standarddosering af 5-HT3-antagonister. Se produkt­informationen for den valgte 5‑HT3‑antagonist for information om hensigtsmæssig dosering | ingen | ingen |

**Dexamethason** skal administreres 30 minutter før kemoterapibehandling på dag 1.

Dexamethasondosis tager højde for interaktioner med den aktive substans.

*Pædiatrisk population*

*Unge (i alderen 12 til og med 17 år)*

Aprepitant "Medical Valley" gives i 3 dage som en del af et behandlingsregime, som inkluderer en 5‑HT3‑antagonist. Den anbefalede dosis for Aprepitant "Medical Valley" kapsler er 125 mg oralt på dag 1 og 80 mg oralt på dag 2 og 3. Aprepitant "Medical Valley" administreres oralt 1 time før kemoterapi på dag 1, 2 og 3. Hvis der ikke gives kemoterapi på dag 2 og 3, skal Aprepitant "Medical Valley" administreres om morgenen. Se produktresuméet (SmPC) for den valgte 5‑HT3‑antagonist for information om hensigtsmæssig dosering. Hvis et kortikosteroid, såsom dexamethason, administreres sammen med Aprepitant "Medical Valley", skal kortikosteroiddosis administreres ved 50 % af den sædvanlige dosis (se pkt. 4.5 og 5.1).

Sikkerheden og virkningen af kapslerne på 80 mg og 125 mg er ikke klarlagt hos børn under 12 år. Der foreligger ingen data.

*Generelt*

Data om virkningsgraden for kombinationen med andre kortikosteroider og 5‑HT3‑antagonister er begrænsede. For yderligere oplysninger om administration sammen med kortikosteroider, se pkt. 4.5. Se produktresumé for samtidigt indgivne 5-HT3-antagonister.

*Særlige populationer*

*Ældre (≥ 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre (se pkt. 5.2).

*Køn*

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion.

Aprepitant bør anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Til oral anvendelse.

Den hårde kapsel bør sluges hel.

Aprepitant "Medical Valley" kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion:

Der er begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Aprepitant "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.2).

CYP3A4-interaktioner

Aprepitant "Medical Valley" bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der samtidigt får oralt administrerede aktive substanser, som primært metaboliseres gennem CYP3A4, og som har et smalt terapeutisk virkningsområde, såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, sekalealkaloidderivater, fentanyl og quinidin (se pkt. 4.5). Endvidere bør der udvises særlig forsigtighed ved samtidig behandling med irinotecan, idet kombinationen kan resultere i øget toksicitet.

Samtidig administration af warfarin (CYP2C9-substrat)

Hos patienter i kronisk warfarinbehandling bør International Normaliseret Ratio (INR) overvåges nøje under behandling med Aprepitant "Medical Valley" og i 14 dage efter hver 3‑dages behandlingsregime med aprepitant (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af hormonale kontraceptiva

Effekten af hormonale kontraceptiva kan være nedsat under og i 28 dage efter administration af Aprepitant "Medical Valley". Alternative ikke-hormonale backup-kontraceptionsmetoder bør anvendes under behandling med Aprepitant "Medical Valley" og i 2 måneder efter den sidste dosis af Aprepitant "Medical Valley" (se pkt. 4.5).

Hjælpestoffer

Aprepitant "Medical Valley" kapsler indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucraseisomaltase­mangel.

Aprepitant "Medical Valley" kapsler indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Aprepitant (125 mg + 80 mg) er et substrat, en moderat hæmmer samt inducer af CYP3A4. Aprepitant inducerer også CYP2C9. CYP3A4 hæmmes under behandling med Aprepitant "Medical Valley". Efter afslutning af behandlingen forårsager Aprepitant "Medical Valley" en forbigående mild induktion af CYP2C9, CYP3A4 samt glukuronidering. Aprepitant ser ikke ud til at interagere med transportstoffet P-glykoprotein, som den udeblevne interaktion mellem aprepitant og digoxin viser.

Aprepitants effekt på andre aktive substansers farmakokinetik

*CYP3A4-hæmning*

Som en moderat hæmmer af CYP3A4 kan aprepitant (125 mg + 80 mg) øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede aktive substanser, som metaboliseres gennem CYP3A4. Den totale eksponering af oralt administrerede CYP3A4-substrater kan øges op til ca. 3 gange under 3‑dages behandlingen med aprepitant. Virkningen af aprepitant på plasmakoncentrationen af intravenøst administrerede CYP3A4-substrater forventes at være mindre. Aprepitant "Medical Valley" må ikke anvendes samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.3). Aprepitants hæmning af CYP3A4 kan medføre forhøjet plasmakoncentration af disse aktive substanser, hvilket kan medføre alvorlige eller livstruende reaktioner. Det tilrådes at udvise forsigtighed ved samtidig administration af Aprepitant "Medical Valley" og oralt administrerede aktive substanser, der primært metaboliseres gennem CYP3A4, og som har et smalt terapeutisk virkningsområde såsom ciclosporin, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og quinidin (se pkt. 4.4).

*Kortikosteroider*

Dexamethason: Den normale orale dexamethasondosis bør reduceres med ca. 50 %, når den administreres samtidig med Aprepitant "Medical Valley" 125 mg + 80 mg-dosisregime. Dexamethasondosis blev i kliniske undersøgelser af kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi valgt for at tage højde for lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.2). Når aprepitant blev administreret som et behandlingsregime med 125 mg indgivet samtidig med 20 mg dexamethason oralt på dag 1, og aprepitant indgivet som 80 mg/dag med dexamethason 8 mg indgivet samtidig oralt på dag 2 til 5, forhøjedes AUC for dexamethason, et CYP3A4-substrat, 2,2 gange på dag 1 og 5.

Methylprednisolon: Den normale intravenøse methylprednisolondosis bør reduceres med ca. 25 %, og den normale orale methylprednisolondosis bør reduceres med ca. 50 %, når de administreres samtidig med Aprepitant "Medical Valley" 125 mg + 80 mg dosisregime Når aprepitant blev administreret som et behandlingsregime med 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 sammen med methylprednisolon 125 mg intravenøst på dag 1 og 40 mg oralt på dag 2 og 3, øgedes AUC for methylprednisolon, et CYP3A4-substrat, 1,3 gange på dag  1 og 2,5 gange på dag 3.

På grund af aprepitants inducerende virkning på CYP3A4 kan AUC for methylprednisolon ved kontinuerlig administration af methylprednisolon, mindskes i op til 2 uger efter behandlingsstart med aprepitant. Denne virkning forventes at være mere udtalt for oralt administreret methylprednisolon.

*Kemoterapeutika*

Når aprepitant i farmakokinetiske undersøgelser blev givet som et regimen på 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3, påvirkede det ikke docetaxels farmakokinetik, når dette blev administreret intravenøst på dag 1, eller vinorelbin, når dette blev administreret intravenøst på dag 1 eller dag 8. Da effekten af aprepitant på oralt administrerede CYP3A4-substraters farmakokinetik er større end aprepitants effekt på intravenøst administrerede CYP3A4-substraters farmakokinetik, kan interaktion med oralt administrerede kemoterapeutika, som metaboliseres primært eller delvist af CYP3A4 (fx etoposid, vinorelbin) ikke udelukkes. Forsigtighed tilrådes, og yderligere monitorering kan være nødvendig hos patienter, som får lægemidler, der primært eller delvist metaboliseres af CYP3A4 (se pkt. 4.4). Efter markedsføring er der rapporteret om neurotoksicitet, der er en potentiel bivirkning af ifosfamid, efter samtidig administration af aprepitant og ifosfamid.

*Immunsuppressiva*

Under det 3‑dages CINV-regime kan en forbigående moderat stigning efterfulgt af et let fald i eksponering af immunsuppressiva, der metaboliseres af CYP3A4 (fx ciclosporin, tacrolimus, everolimus og sirolimus) forventes. På grund af den korte varighed af 3‑dages regimet og de tidsafhængige begrænsede ændringer i eksponeringen anbefales dosisreduktion af det immunsuppressive lægemiddel ikke i de tre dage med samtidig administration af Aprepitant "Medical Valley".

*Midazolam*

Potentielle virkninger af de øgede plasmakoncentrationer af midazolam eller andre benzodiazepiner, som metaboliseres gennem CYP3A4 (alprazolam, triazolam), bør overvejes, når disse lægemidler administreres sammen med Aprepitant "Medical Valley" (125 mg + 80 mg).

Aprepitant øgede AUC af midazolam, et sensitivt CYP3A4-substrat, 2,3 gange på dag 1 og 3,3 gange på dag 5, når en enkelt oral dosis af 2 mg midazolam blev administreret på dag 1 og 5 samtidig med et aprepitantregime på 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 til 5.

I et andet studie med intravenøs administration af midazolam blev aprepitant givet som 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3, og midazolam blev givet intravenøst inden administration af det 3‑dages aprepitantregime og på dag 4, 8 og 15. Aprepitant øgede midazolams AUC med 25 % på dag 4 og reducerede midazolams AUC med 19 % på dag 8 og med 4 % på dag 15. Disse effekter vurderedes ikke at være klinisk vigtige.

I et tredje studie med intravenøs og oral administration af midazolam blev aprepitant givet som 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 sammen med ondansetron 32 mg på dag 1, dexamethason 12 mg på dag 1 og 8 mg på dag 2‑4. Denne kombination (dvs. aprepitant, ondansetron og dexamethason) sænkede AUC for oral midazolam med 16 % på dag 6, 9 % på dag 8, 7 % på dag 15 og 17 % på dag 22. Disse virkninger vurderes ikke at være af klinisk betydning.

Et supplerende studie blev udført med intravenøs administration af midazolam og aprepitant. Intravenøs midazolam 2 mg blev givet 1 time efter oral administration af en enkelt dosis aprepitant 125 mg. Plasma-AUC for midazolam øgedes 1,5 gange. Denne virkning blev ikke anset for at være klinisk signifikant.

*Induktion*

Som en mild inducer af CYP2C9, CYP3A4 og glukuronidering kan aprepitant nedsætte plasmakoncentrationen af substrater, der elimineres på denne måde inden for to uger efter behandlingsstart. Denne virkning viser sig eventuelt først efter afslutning af en 3‑dages behandling med Aprepitant "Medical Valley". For CYP2C9- og CYP3A4-substrater er induktionen forbigående, og maksimal effekt opnås 3‑5 dage efter afslutning af 3‑dages behandling med Aprepitant "Medical Valley". Effekten opretholdes i nogle få dage, aftager derefter langsomt og er uden klinisk signifikans to uger efter afslutning af behandling med Aprepitant "Medical Valley". Mild induktion af glukuronidering ses også med 80 mg oral aprepitant givet i 7 dage. Der mangler data vedrørende effekt på CYP2C8 og CYP2C19. Der bør udvises forsigtighed, når warfarin, acenocoumarol, tolbutamid, phenytoin eller andre aktive substanser, som vides at blive metaboliseret af CYP2C9, administreres i denne periode.

*Warfarin*

Hos patienter i kronisk warfarinbehandling bør protrombintiden (INR) overvåges nøje under behandling med aprepitant og i 2 uger efter hvert 3‑dages behandlingsregime med Aprepitant "Medical Valley" for kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi (se pkt. 4.4). Når en enkelt 125 mg dosis aprepitant blev administreret på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 til raske forsøgspersoner, som var stabile på kronisk warfarinbehandling, var der ingen virkning af aprepitant på AUC af R(+) eller S(-) warfarin i plasma på dag 3; der var dog et fald på 34 % i dalkoncentrationen af S(-) warfarin (et CYP2C9-substrat) ledsaget af et fald på 14 % i INR 5 dage efter afslutning af aprepitantbehandlingen.

*Tolbutamid*

Når aprepitant blev givet som 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3, faldt tolbutamids (et CYP2C9-substrat) AUC med 23 % på dag 4, 28 % på dag 8 og 15 % på dag 15, når en enkelt dosis
tolbutamid 500 mg blev administreret oralt før administration af 3‑dages regimet med aprepitant på dag 4, 8 og 15.

*Hormonale kontraceptiva*

Virkningen af hormonale kontraceptiva kan være nedsat under og i 28 dage efter administration af Aprepitant "Medical Valley". Alternative ikke-hormonale backup-kontraceptionsmetoder bør anvendes under behandling med Aprepitant "Medical Valley" og i 2 måneder efter den sidste dosis af Aprepitant "Medical Valley".

I et klinisk studie blev der givet enkeltdoser af et oralt kontraceptivt lægemiddel indeholdende ethinylestradiol og norethindron fra dag 1 til og med dag 21 sammen med aprepitant. Aprepitant blev givet som et regime på 125 mg på dag 8 og 80 mg/dag på dag 9 og 10 sammen med ondansetron 32 mg i.v. på dag 8 og oral dexamethason som 12 mg på dag 8 og 8 mg/dag på dag 9, 10 og 11. Fra dag 9 til og med dag 21 i dette studie var der et fald på 64 % i ethinylestradiols dalkoncentration og et fald på 60 % i norethindrons dalkoncentration.

*5‑HT3‑antagonister*

I kliniske interaktionsstudier havde aprepitant ingen klinisk betydningsfuld virkning på farmakokinetikken af ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (dolasetrons aktive metabolit).

Andre lægemidlers virkning på aprepitants farmakokinetik

Samtidig administration af Aprepitant "Medical Valley" og aktive substanser, som hæmmer CYP3A4-aktivitet (fx ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, clarithromycin, telithromycin, nefazodon og proteasehæmmere), bør kun ske med forsigtighed, idet kombinationen forventes at medføre mangedobbelt forhøjede plasmakoncentrationer af aprepitant (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af Aprepitant "Medical Valley" og aktive substanser, som er stærke inducere af CYP3A4-aktivitet (fx rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital), bør undgås, idet kombinationen medfører reducerede plasmakoncentrationer af aprepitant, der kan nedsætte virkningen af aprepitant.

Aprepitant "Medical Valley" og naturlægemidler med perikon (*Hypericum perforatum*) bør ikke administreres samtidigt.

*Ketoconazol*

Når en enkelt 125 mg dosis aprepitant blev administreret på dag 5 af et 10‑dages behandlingsregime med 400 mg/dag ketoconazol, der er en stærk CYP3A4-hæmmer, steg aprepitants AUC ca. 5 gange, og aprepitants gennemsnitshalveringstid steg ca. 3 gange.

*Rifampicin*

Når en enkelt 375 mg dosis aprepitant blev administreret på dag 9 i et 14‑dages behandlingsregime med 600 mg/dag rifampicin, der er en stærk CYP3A4-inducer, faldt aprepitants AUC med 91 %, og gennemsnitshalveringstiden faldt med 68 %.

*Pædiatrisk population*

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Antikonception hos mænd og kvinder

Virkningen af hormonale kontraceptiva kan være nedsat under og i 28 dage efter administration af Aprepitant "Medical Valley". Alternative ikke-hormonale backup-kontraceptionsmetoder bør anvendes under behandling med Aprepitant "Medical Valley" og i 2 måneder efter den sidste dosis af Aprepitant "Medical Valley" (se pkt. 4.4 og 4.5).

Graviditet

Der er ingen tilgængelige kliniske data for aprepitant på eksponerede graviditeter. Muligheden for reproduktionstoksicitet med aprepitant er ikke fuldt beskrevet, idet eksponeringsniveauer over den terapeutiske eksponering hos mennesker ved doser på 125 mg + 80 mg ikke kunne opnås i dyreforsøg. I disse forsøg var der ingen indikation af direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal-/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Den mulige virkning på reproduktion af forandringer i neurokininreguleringen er ikke kendt. Aprepitant "Medical Valley" bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Aprepitant udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det er ukendt, om aprepitant udskilles i human mælk; derfor bør man ikke amme under behandling med Aprepitant "Medical Valley".

Fertilitet

Aprepitants mulige virkning på fertiliteten er ikke fuldt beskrevet, idet eksponerings­niveauer over den terapeutiske eksponering hos mennesker ikke kunne opnås i dyreforsøg. I disse fertilitetsstudier var der ingen indikation af direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til parringsaktivitet, fertilitet, embryonal/føtal udvikling eller spermtal og -motilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Aprepitant Medical kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj, cykle og betjene maskiner. Svimmelhed og træthed kan forekomme efter indtagelse af Aprepitant "Medical Valley" (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen for aprepitant blev undersøgt hos ca. 6.500 voksne i flere end 50 studier og 184 børn og unge i 2 betydningsfulde kliniske studier med pædiatriske patienter.

Højemetogen kemoterapibehandling (HEC): De almindeligste bivirkninger, som blev rapporteret med højere incidens hos voksne, der blev behandlet med aprepitantregimet, end hos de patienter, der fik standardbehandling, var: hikke (4,6 % mod 2,9 %), forhøjet ALAT (2,8 % mod 1,1 %), dyspepsi (2,6 % mod 2,0 %), obstipation (2,4 % mod 2,0 %), hovedpine (2,0 % mod 1,8 %) og nedsat appetit (2,0 % mod 0,5 %). Moderat emetogen kemoterapibehandling (MEC): Den almindeligste bivirkning, som blev rapporteret med højere incidens hos de patienter, der blev behandlet med aprepitantregimet, end hos de patienter, der fik standardbehandling, var træthed (1,4 % mod 0,9 %).

De hyppigst forekomne bivirkninger, som blev rapporteret med højere incidens ved aprepitantbehandling end ved kontrolbehandling hos de pædiatriske patienter, mens de fik emetogen cancerkemoterapi, var hikke (3,3 % versus 0,0 %) og ansigtsrødme (1,1 % versus 0,0 %).

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger blev observeret i en poolet analyse af HEC- og MEC-studier med højere incidens ved aprepitant end ved standardbehandling hos voksne eller pædiatriske patienter eller ved anvendelse efter markedsføring. Hyppighedskategorierne i tabellen er baseret på studier med voksne; de observerede hyppigheder i pædiatriske studier var den samme eller lavere, medmindre andet er angivet i tabellen. Nogle mindre almindelige bivirkninger i den voksne population blev ikke observeret i de pædiatriske studier.

Hyppighederne er defineret som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Candidiasis, stafylokokinfektion | Sjælden |
| Blod og lymfesystem | Febril neutropeni, anæmi | Ikke almindelig |
| Immunsystemet | Overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaktiske reaktioner | Ikke kendt |
| Metabolisme og ernæring | Nedsat appetit | Almindelig |
| Polydipsi | Sjælden |
| Psykiske forstyrrelser | Angst | Ikke almindelig |
| Desorientering, eufori | Sjælden |
| Nervesystemet | Hovedpine | Almindelig |
| Svimmelhed, døsighed | Ikke almindelig |
| Kognitiv forstyrrelse, letargi, dysgeusi | Sjælden |
| Øjne | Conjunctivitis | Sjælden |
| Øre og labyrint | Tinnitus | Sjælden |
| Hjerte | Hjertebanken | Ikke almindelig |
| Bradykardi, kardiovaskulær sygdom | Sjælden |
| Vaskulære sygdomme | Hedeture/rødmen | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax ogMediastinum | Hikke | Almindelig |
| Orofaryngeale smerter, nysen, hoste, postnasalt dryp, halsirritation | Sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Obstipation, dyspepsi. | Almindelig |
| Opstød, kvalme†, opkastning†,gastroøsofageal reflukslidelse, mavesmerter, mundtørhed, flatulens | Ikke almindelig |
| Perforeret duodenalulcus, stomatitis, oppustethed, hård afføring, neutropen colitis | Sjælden |
| Hud og subkutane væv | Udslæt, akne | Ikke almindelig |
| Lysfølsomhed, hyperhidrose, seborré, hudlæsioner, kløende udslæt, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse | Sjælden |
| Pruritus, urticaria | Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelsvækkelse, muskelkramper | Sjælden |
| Nyrer og urinveje | Dysuri | Ikke almindelig |
| Pollakisuri | Sjælden |
| Almene symptomer og reaktioner administrationsstedet | Træthed | Almindelig |
| Asteni, utilpashed | Ikke almindelig |
| Ødemer, gener i brystet, gangforstyrrelse | Sjælden |
| Undersøgelser | Stigning i ALAT | Almindelig |
| Stigning i ASAT, øget alkalisk fosfatase i blodet | Ikke almindelig |
| Positiv test for røde blodceller i urinen, fald i natrium i blodet, vægttab, fald i neutrofiltal, glucose i urinen, øget diurese | Sjælden |

†Kvalme og opkastning var effektparametre de første 5 dage efter kemoterapibehandling og først derefter indberettet som bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkningsprofilen hos voksne i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) i HEC- og MEC-studierne i op til 6 efterfølgende kemoterapicykler var generelt de samme, som sås i første cyklus. I et supplerende aktivt-kontrolleret klinisk studie hos 1.169 voksne patienter, der fik aprepitant og HEC, var bivirkningsprofilen generelt den samme, som sås i de andre HEC-studier med aprepitant.

Non-CINV studier

Der sås yderligere bivirkninger hos voksne patienter, som blev behandlet med en enkelt 40 mg dosis aprepitant mod postoperativ kvalme og opkastning (PONV), med højere incidens end for ondansetron: smerter i øvre del af abdomen, anormale tarmlyde, obstipation\*, dysartri, dyspnø, hypæstesi, søvnløshed, myosis, kvalme, sensoriske forstyrrelser, mavegener, subileus\*, nedsat synsskarphed, hvæsende vejrtrækning.

\*Rapporteret hos patienter, der tog en højere dosis aprepitant.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering bør Aprepitant "Medical Valley" seponeres og almindelig understøttende behandling og monitorering iværksættes. På grund af aprepitants antiemetiske virkning vil lægemiddelinduceret opkastning sandsynligvis ikke være effektiv.

Aprepitant kan ikke fjernes ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og kvalmestillende lægemidler.

ATC-kode: A 04 AD 12.

Aprepitant er en selektiv højaffinitets antagonist på humane substans P neurokinin‑1 (NK1)‑receptorer.

3‑dages aprepitantregime hos voksne

I 2 randomiserede, dobbeltblindede studier med i alt 1.094 voksne patienter, der fik kemoterapi, herunder cisplatin ≥ 70 mg/m2, blev aprepitant i kombination med et ondansetron/dexamethason-behandlingsregime (se pkt. 4.2) sammenlignet med et standardbehandlingsregime (placebo plus ondansetron 32 mg i.v. på dag 1 plus dexamethason 20 mg oralt på dag 1 og 8 mg oralt to gange dagligt på dag 2 til 4). Selvom en intravenøs ondansetrondosis på 32 mg blev anvendt i kliniske studier, er dette ikke længere den anbefalede dosis. Se produktinformationen for den valgte 5‑HT3‑antagonist for information om hensigtsmæssig dosering.

Virkningen var baseret på evaluering af følgende sammensatte mål: Komplet respons (defineret som ingen opkastningsepisoder og ingen brug af erstatningsterapi) primært i cyklus 1. Resultaterne evalueredes for hvert enkelt studie og kombineret for begge studier.

En opsummering af nøgleresultaterne for den kombinerede analyse kan ses i tabel 1.

Tabel 1

Procentdel af voksne patienter, som responderer

pr. behandlingsgruppe og fase - cyklus 1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Aprepitantregime(N=521) † | Standardbehandling(N=524) † | Forskelle\* |
| % | % | % | (95 % CI) |
| SAMMENSATTE MÅL |
| **Komplet respons (ingen opkastning og ingen erstatningsterapi)** |
| Totalt (0‑120 timer) | 67,7 | 47,8 | 19,9 | (14,0; 25,8) |
| 0‑24 timer | 86,0 | 73,2 | 12,7 |  (7,9; 17,6) |
| 25‑120 timer | 71,5 | 51,2 | 20,3 | (14,5; 26,1) |
| INDIVIDUELLE MÅL |
| **Ingen opkastning (ingen opkastning uden hensyn til brug af erstatningsterapi)** |
| Totalt (0‑120 timer) | 71,9 | 49,7 | 22,2 | (16,4; 28,0) |
| 0‑24 timer | 86,8 | 74,0 | 12,7 |  (8,0; 17,5) |
| 25‑120 timer | 76,2 | 53,5 | 22,6 |  (17,0; 28,2) |
| **Ingen signifikant kvalme (maks. VAS < 25 mm på en skala fra 0‑100 mm)** |
| Totalt (0‑120 timer) | 72,1 | 64,9 | 7,2 | (1,6; 12,8) |
| 25‑120 timer | 74,0 | 66,9 | 7,1 |  (1,5; 12,6) |

\*Konfidensintervallerne (CI) er ikke korrigeret for køn og samtidig kemoterapi, som var inkluderet i den primære analyse af odds ratio og logistiske modeller.

† For en patient i aprepitantregimet var der kun data i den akutte fase, og patienten blev ekskluderet fra analyserne fra den totale og forsinkede fase; for en patient i standardregimet var der kun data i den forsinkede fase, og patienten blev ekskluderet fra analyserne fra den totale og akutte fase.

Den anslåede tid indtil første opkastning i den kombinerede analyse er vist ved Kaplan-Meier-plot i figur 1.

Figur 1

Procentdel af voksne patienter i højemetogen kemoterapi,

som forbliver opkastningsfrie over tid - cyklus 1



Statistisk signifikante forskelle i virkning sås også i hvert af de to individuelle studier.

I de samme to kliniske undersøgelser fortsatte 851 voksne patienter i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) og op til 5 yderligere kemoterapibehandlinger. Virkningen af aprepitantregimet så ud til at blive opretholdt i alle behandlingerne.

I et randomiseret, dobbeltblindet studie med i alt 866 voksne patienter (864 kvinder, 2 mænd), der fik kemoterapi, herunder cyclophosphamid 750‑1500 mg/m2; eller cyclophosphamid 500‑1500 mg/m2 og doxorubicin (< 60 mg/m2) eller epirubicin (< 100 mg/m2), blev aprepitant i kombination med et ondansetron/dexamethason-behandlingsregime (se pkt. 4.2) sammenlignet med standardbehandling (placebo plus ondansetron 8 mg oralt (to gange på dag 1 og hver 12. time på dag 2 og 3) plus dexamethason 20 mg oralt på dag 1).

Virkningen var baseret på evaluering af følgende sammensatte mål: Komplet respons (defineret som ingen opkastningsepisoder og ingen brug af erstatningsterapi) primært i cyklus 1.

En opsummering af nøgleresultaterne ses i tabel 2.

Tabel 2

Procentdel af voksne patienter, som responderer pr. behandlingsgruppe og fase - cyklus 1

Moderat emetogen kemoterapibehandling

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Aprepitantregime(N=433) † | Standardbehandling(N=424) | Forskelle\* |
| % | % | % | (95 % CI) |
| SAMMENSATTE MÅL |
| **Komplet respons (ingen opkastning og ingen erstatningsterapi)** |
| Totalt (0‑120 timer) | 50,8 | 42,5 | 8,3 | (1,6; 15,0) |
| 0‑24 timer | 75,7 | 69,0 | 6,7 |  (0,7; 12,7) |
| 25‑120 timer | 55,4 | 49,1 | 6,3 | (-0,4; 13,0) |
| INDIVIDUELLE MÅL |
| **Ingen opkastning (ingen opkastning uden hensyn til brug af erstatningsterapi)** |
| Totalt (0‑120 timer) | 75,7 | 58,7 | 17,0 | (10,8; 23,2) |
| 0‑24 timer | 87,5 | 77,3 | 10,2 |  (5,1; 15,3) |
| 25‑120 timer | 80,8 | 69,1 | 11,7 |  (5,9; 17,5) |
| **Ingen signifikant kvalme (maks. VAS < 25 mm på en skala fra 0‑100 mm)** |
| Totalt (0‑120 timer) | 60,9 | 55,7 | 5,3 | (-1,3; 11,9) |
| 0‑24 timer | 79,5 | 78,3 | 1,3 | (-4,2; 6,8) |
| 25‑120 timer | 65,3 | 61,5 | 3,9 |  (-2,6; 10,3) |

\*Konfidensintervallerne (CI) er ikke korrigeret for køn (< 55år, ≥ 55 år) og investigatorgruppe, som var inkluderet i den primære analyse af odds ratio og logistiske modeller.

† For en patient i aprepitantregimet var der kun data i den akutte fase, og patienten blev ekskluderet fra analyserne fra den totale og forsinkede fase.

I samme kliniske studie fortsatte 744 voksne patienter i gentagne kemoterapibehandlinger (multicyklus) og op til 3 yderligere kemoterapibehandlinger. Virkningen af aprepitantregimet så ud til at blive opretholdt i alle behandlingerne.

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, klinisk multicenterstudie med parallelle grupper blev aprepitantregimet sammenlignet med standardbehandling hos 848 voksne patienter (652 kvinder, 196 mænd), som fik et kemoterapiregime, der inkluderede i.v.-behandling med oxaliplatin, carboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotecan, daunorubicin, doxorubicin, cyclophosphamid i.v. (< 1.500 mg/m2) eller cytarabin i.v. (> 1 g/m2). De patienter, der fik aprepitantregimet, fik kemoterapi for forskellige tumortyper, herunder 52 % med brystcancer, 21 % med gastrointestinal cancer, herunder kolorektal cancer, 13 % med lungecancer og 6 % med gynækologisk cancer. Aprepitantregimet i kombination med et ondansetron/dexamethason-regime (se pkt. 4.2) blev sammenlignet med standardbehandlingen (placebo i kombination med ondansetron 8 mg oralt (to gange på dag 1 og hver 12. time på dag 2 og 3) plus dexamethason 20 mg oralt på dag 1).

Virkningen var baseret på vurderingen af følgende primære og vigtige sekundære endepunkter: Ingen opkastning i hele perioden (0‑120 timer efter kemoterapi), vurdering af sikkerhed og tolerabilitet af aprepitantregimet mht. kvalme og opkastning i forbindelse med kemoterapi (CINV) samt komplet respons (defineret som ingen opkastning og ingen anvendelse af erstatningsterapi) totalt i perioden (0‑120 timer efter kemoterapi). Desuden vurderedes "ingen signifikant kvalme" i hele perioden (0‑120 timer efter kemoterapi) som et eksplorativt endepunkt, og i de akutte og forsinkede faser som en post-hoc-analyse.

En opsummering af nøgleresultaterne ses i tabel 3.

Tabel 3

Procentdel af voksne patienter, som responderer pr. behandlingsgruppe og

-fase i undersøgelse 2 - cyklus 1

Moderat emetogen kemoterapibehandling

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Aprepitantregime(N=425)  | Standardbehandling(N=406)  | Forskelle\* |
| % | % | % | (95 % CI) |
| **Komplet respons (ingen opkastning og ingen erstatningsterapi)** |
| Totalt (0‑120 timer) | 68,7 | 56,3 | 12,4 | (5,9; 18,9) |
| 0‑24 timer | 89,2 | 80,3 | 8,9 |  (4,0; 13,8) |
| 25‑120 timer | 70,8 | 60,9 | 9,9 | (3,5; 16,3) |
| **Ingen opkastning (ingen opkastning uden hensyn til brug af erstatningsterapi)** |
| Totalt (0‑120 timer) | 76,2 | 62,1 | 14,1 | (7,9; 20,3) |
| 0‑24 timer | 92,0 | 83,7 | 8,3 |  (3,9; 12,7) |
| 25‑120 timer | 77,9 | 66,8 | 11,1 |  (5,1; 17,1) |
| **Ingen signifikant kvalme (maks. VAS < 25 mm på en skala fra 0‑100 mm)** |
| Totalt (0‑120 timer) | 73,6 | 66,4 | 7,2 | (1,0; 13,4) |
| 0‑24 timer | 90,9 | 86,3 | 4,6 |  (0,2; 9,0) |
| 25‑120 timer | 74,9 | 69,5 | 5,4 |  (-0,7; 11,5) |

\*Konfidensintervallerne (CI) er ikke korrigeret for køn og region, som blev inkluderet i den primære analyse med anvendelse af logistiske modeller.

Fordelen ved aprepitant-kombinationsterapi i den totale studiepopulation var hovedsageligt drevet af de resultater, der sås hos patienter, der blev dårligt kontrolleret med standardregimet, som for eksempel hos kvinder, selvom resultaterne numerisk var bedre, når man så bort fra alder, tumortype eller køn. Komplet respons på aprepitantregimet og standardbehandlingen opnåedes hos henholdsvis 209/324 (65 %) og 161/320 (50 %) blandt kvinderne og hos 83/101 (82 %) og 68/87 (78 %) blandt mændene.

Pædiatrisk population

I et randomiseret, dobbeltblindet, aktivt komparatorkontrolleret klinisk studie, som inkluderede 302 børn og unge (i alderen 6 måneder til 17 år), der fik moderat emetogen eller højemetogen kemoterapi, blev aprepitantregimet sammenlignet med et kontrolregime mht. forebyggelse af CINV. Virkningen af aprepitantregimet blev evalueret i en enkelt cyklus (cyklus 1). Patienterne fik mulighed for at få ikke-blindet aprepitant i efterfølgende cyklusser (valgfrie cyklusser 2‑6); virkningen blev dog ikke vurderet i disse valgfrie cyklusser. Aprepitantregimet for unge i alderen 12 til 17 år (n=47) bestod af aprepitant kapsler 125 mg oralt på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 i kombination med ondansetron på dag 1. Aprepitantregimet for børn i alderen 6 måneder til under 12  år (n=105) bestod af aprepitant pulver til oral suspension 3,0 mg/kg (op til 125 mg) oralt på dag 1 og 2,0 mg/kg (op til 80 mg) oralt på dag 2 og 3 i kombination med ondansetron på dag 1. Kontrolregimet for unge i alderen 12 til 17 år (n=48) og børn i alderen 6 måneder til under 12 år (n=102) bestod af placebo for aprepitant på dag 1, 2 og 3 i kombination med ondansetron på dag 1. Henholdsvis aprepitant eller placebo og ondansetron blev administreret 1 time og 30 minutter før initiering af kemoterapi. Brug af intravenøs dexamethason blev tilladt som en del af antiemetika-regimet for pædiatriske patienter i begge aldersgrupper efter lægens vurdering. En dosisreduktion (50 %) af dexamethason var påkrævet for pædiatriske patienter, der fik aprepitant. Ingen dosisreduktion var påkrævet for pædiatriske patienter, der fik kontrolregimet. 29 % af de pædiatriske patienter i aprepitantregimet og 28 % i kontrolregimet brugte dexamethason som en del af regimet i cyklus 1.

Aprepitants antiemetiske aktivitet blev vurderet over en 5‑dages (120 timer) periode efter initiering af kemoterapi på dag 1. Det primære endepunkt var komplet respons i den forsinkede fase (25 til 120 timer efter initiering af kemoterapi) i cyklus 1. En opsummering af nøgleresultaterne i studierne fremgår af tabel 4.

Tabel 4

Antal (%) pædiatriske patienter med komplet respons og ingen opkastning ud fra behandlingsgruppe og -fase - cyklus 1 (Intent-to-treat-population)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Aprepitantregimen/m (%) | Kontrolregimen/m (%) |
| PRIMÆRT ENDEPUNKT |
| Komplet respons\* – Forsinket fase | 77/152 (50,7)† | 39/150 (26,0) |
| ANDRE PRÆSPECIFICEREDE ENDEPUNKTER |
| Komplet respons\* – Akut fase | 101/152 (66,4)‡ | 78/150 (52,0) |
| Komplet respons\* – Total fase | 61/152 (40,1)† | 30/150 (20,0) |
| Ingen opkastning§ – Total fase | 71/152 (46,7)† | 32/150 (21,3) |
| \*Komplet respons = Ingen opkastning eller opkastningsfornemmelser og ingen brug af erstatningsterapi.†p < 0,01 ved sammenligning med kontrolregimet‡p < 0,05 ved sammenligning med kontrolregimet§Ingen opkastning = Ingen opkastning eller opkastningsfornemmelsern/m = Antal patienter med ønsket respons/antal inkluderede patienter på dette tidspunkt.Akut fase: 0 til 24 timer efter initiering af kemoterapi.Forsinket fase: 25 til 120 timer efter initiering af kemoterapi.Total fase: 0 til 120 timer efter initiering af kemoterapi. |

Den anslåede tid til første opkastning efter initiering af kemoterapibehandling var længere med aprepitantregimet (anslået mediantid til første opkastning var 94,5 timer) sammenlignet med kontrolregimet (anslået mediantid til første opkastning var 26,0 timer) som vist i Kaplan-Meierkurverne i figur 2.

Figur 2

Tid til første opkastningsepisode fra start af administration af kemoterapi -

pædiatriske patienter i den totale fase - cyklus 1 (Intent to treat-population)



En analyse af virkningen i subpopulationerne i cyklus 1 viste at, uanset alderskategori, køn, brug af dexamethason til antiemetika-profylakse og kemoterapiens emetogenicitet, gav aprepitantregimet bedre kontrol end kontrolregimet med hensyn til endepunkterne for komplet respons.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Aprepitant udviser nonlineær farmakokinetik. Såvel clearance som absolut biotilgængelighed falder ved øget dosis.

Absorption

Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed for aprepitant er 67 % for 80 mg kapslen og 59 % for 125 mg kapslen. Den gennemsnitlige peakplasmakoncentration (Cmax) for aprepitant fremkom efter ca. 4 timer (tmax). Oral administration af kapslerne sammen med et normalt morgenmåltid på ca. 800 kilokalorier resulterede i en øgning på op til 40 % i AUC for aprepitant Denne stigning ansås ikke for værende klinisk relevant.

Farmakokinetikken for aprepitant er nonlineær i det kliniske dosisområde. For raske unge voksne var øgningen i AUC0‑∞ 26 % højere end dosisproportionaliteten mellem 80 mg og 125 mg enkeltdoser administreret på fuld mave.

Efter oral administration af en enkelt 125 mg dosis af aprepitant på dag 1 og 80 mg én gang dagligt på dag 2 og 3 var AUC0‑24 timer (middel ±SD) henholdsvis 19,6±2,5 μg•t/ml på dag 1 og 21,2±6,3 μg•t/ml på dag 3. Cmax var henholdsvis 1,6±0,36 μg/ml på dag 1 og 1,4± 0,22 μg/ml på dag 3.

Fordeling

Aprepitant er stærkt proteinbundet, med et gennemsnit på 97 %. Den geometriske gennemsnitsværdi af distributionsvolumen ved steady state (Vdss) er ca. 66 liter hos mennesker.

Biotransformation

Aprepitant metaboliseres i stort omfang. Hos raske, unge voksne tegner aprepitant sig for ca. 19 % af radioaktiviteten i plasma over 72 timer efter en enkelt intravenøst administreret 100 mg dosis af [14C]‑fosaprepitant, der er et prodrug for aprepitant, hvilket indikerer en væsentlig tilstedeværelse af metabolitter i plasma. Der er identificeret tolv metabolitter af aprepitant i human plasma. Metabolisme af aprepitant finder hovedsagelig sted via oxidation i morfolinringen og i sidekæderne, og de resulterende metabolitter var kun svagt aktive. *In vitro*‑undersøgelser, som anvendte humane levermikrosomer, indikerer, at aprepitant hovedsagelig metaboliseres via CYP3A4 og muligvis med mindre deltagelse via CYP1A2 og CYP2C19.

Elimination

Aprepitant udskilles ikke uomdannet i urinen. Metabolitterne udskilles i urinen og via galdevejene over i fæces. Efter en enkelt intravenøst administreret 100 mg dosis af [14C]‑fosaprepitant, der er et prodrug for aprepitant, til raske personer genfandtes 57 % af radioaktiviteten i urinen og 45 % i fæces.

Plasmaclearance af aprepitant er dosisafhængig, idet clearance faldt ved øget dosis og varierede fra ca. 60 til 72 ml/min i det terapeutiske dosisområde. Den terminale halveringstid varierede fra ca. 9 til 13 timer.

Farmakokinetik hos specielle populationer

*Ældre:* Efter oral administration af en enkelt 125 mg dosis af aprepitant på dag 1 og 80 mg én gang dagligt på dag 2 til 5 er AUC0‑24 timer for aprepitant 21 % højere på dag 1 og 36 % højere på dag 5 hos ældre (≥ 65 år) set i forhold til yngre voksne. Cmax var 10 % højere på dag 1 og 24 % højere på dag 5 hos ældre i forhold til yngre voksne. Disse forskelle anses ikke for at være klinisk relevante.

Dosisjustering af aprepitant er ikke nødvendig til ældre patienter.

*Køn:* Efter oral administration af en enkelt 125 mg dosis aprepitant er Cmax for aprepitant 16 % højere hos kvinder sammenlignet med mænd. Halveringstiden for aprepitant er 25 % lavere hos kvinder sammenlignet med mænd, og tmax ses cirka samtidig. Disse forskelle anses ikke for at være klinisk relevante.

Dosisjustering af aprepitant er ikke nødvendig set i forhold til køn.

*Nedsat leverfunktion:* Let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) har ingen klinisk relevant indflydelse på farmakokinetikken for aprepitant. Dosisjustering er ikke nødvendig til patienter med let nedsat leverfunktion. Konklusioner vedrørende indflydelse af moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) på farmakokinetikken for aprepitant kan ikke udledes af de tilgængelige data. Der er ingen kliniske eller farmakokinetiske data for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).

*Nedsat nyrefunktion:* En enkelt 240 mg dosis af aprepitant blev administreret til patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCl < 30 ml/min) og til hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom.

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion faldt AUC0‑∞ for total-aprepitant (ubunden og proteinbundet) med 21 %, og Cmax faldt med 32 %, set i forhold til raske personer. For hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom faldt AUC0‑∞ af total-aprepitant med 42 %, og Cmax faldt med 32 %. Grundet beskedne fald i proteinbindingen for aprepitant hos patienter med nyresygdom påvirkedes AUC for det farmakologisk aktive, ubundne aprepitant ikke signifikant hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer. Hæmodialyse påbegyndt 4 eller 48timer efter dosering havde ingen signifikant virkning på farmakokinetikken for aprepitant; mindre end 0,2 % af dosis genfandtes i dialysatet.

Dosisjustering af Aprepitant "Medical Valley" er ikke nødvendig til patienter med nedsat nyrefunktion eller for hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom.

*Pædiatrisk population:* Som en del af et 3‑dages regime resulterede dosering af aprepitant-kapsler (125/80/80 mg) hos unge patienter (i alderen 12 til 17 år) i et AUC0‑24t på over 17 μg•t/ml på dag 1 med koncentrationer (Cmin) ved afslutningen af dag 2 og 3 på over 0,4 μg/ml hos størstedelen af patienterne. Den gennemsnitlige peakplasmakoncentration (Cmax) var cirka 1,3 μg/ml på dag 1, og forekom efter cirka 4 timer. Som en del af et 3‑dages regime resulterede dosering af aprepitant pulver til oral suspension (3/2/2 mg/kg) hos patienter i alderen 6 måneder til under 12 år i et AUC0‑24t på over 17 μg•t/ml på dag 1 med koncentrationer (Cmin) ved afslutningen af dag 2 og 3 på over 0,1 μg/ml hos størstedelen af patienterne. Den gennemsnitlige peakplasmakoncentration (Cmax) var cirka 1,2 μg/ml på dag 1, og forekom efter mellem 5 og 7 timer.

En farmakokinetisk populationsanalyse af aprepitant hos pædiatriske patienter (i alderen 6 måneder til og med 17 år) tyder på, at køn og race ikke har nogen klinisk betydningsfuld effekt på aprepitants farmakokinetik.

Relation mellem koncentration og effekt:

Ved brug af en høj-specifik NK1‑receptortracer har positron-emissionstomografi (PET)-undersøgelser hos raske unge mænd vist, at aprepitant penetrerer hjernebarrieren og sætter sig på NK1‑receptorer på en dosis- og plasmakoncentrationsafhængig måde. Plasmakoncentrationer af aprepitant opnået efter 3‑dages behandlingsregimet med Aprepitant "Medical Valley" hos voksne anses for at optage mere end 95 % af hjernens NK1‑receptorer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter enkelt dosis og gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Det bør imidlertid anføres, at systemisk eksponering til gnavere var den samme eller lavere end terapeutisk eksponering til mennesker ved 125 mg + 80 mg dosering. Selvom der ikke sås bivirkninger i reproduktionsundersøgelser med humane eksponeringsniveauer, er optagelsen hos dyr ikke tilstrækkelig til at udføre en sikker risikovurdering for mennesker.

I et toksicitetsstudie med unge rotter, som blev behandlet fra dag 10 til dag 63 postnatalt, førte aprepitant til en tidligere vaginalåbning hos hunner fra 250 mg/kg to gange dagligt og til en forsinket præputial separation hos hanner fra 10 mg/kg to gange dagligt. Der var ingen margin for klinisk relevant eksponering. Der var ingen behandlingsrelateret indvirkning på parring, fertilitet eller embryonal- og fosteroverlevelse og ingen patologiske ændringer i de reproduktive organer. I et toksicitetsstudie med unge hunde, som blev behandlet fra dag 14 til dag 42 postnatalt, blev der set reduceret testikelvægt og størrelse af Leydig-celler hos hanner ved 6 mg/kg/dag, og øget uterusvægt, hypertrofi af livmoderen og livmoderhalsen og ødemer i det vaginale væv blev set hos hunner fra 4 mg/kg/dag. Der var ingen margin for klinisk relevant eksponering for aprepitant. Disse fund anses ikke for at være kliniske relevante ved korttidsbehandling i henhold til det anbefalede dosisregime.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Hypromellose

Poloxamer

Saccharose

Cellulose, mikrokrystallinsk

Kapselskal (125 mg)

Gelatine

Natriumlaurilsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Jernoxid, rød (E172)

Kapselskal (80 mg)

Gelatine

Natriumlaurilsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Sort trykblæk

Shellac

Jernoxid, sort (E172)

Propylenglycol (E1520)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aprepitant "Medical Valley" er pakket i kartoner, der indeholder det relevante antal OPA/ALU/PVC-aluminiumfolieblistere og en indlægsseddel.

Aprepitant "Medical Valley" 80 mg hårde kapsler fås i følgende pakningsstørrelser:

1. Aluminiumsblister med én 80 mg-kapsel.
2. 2-dages behandlingspakke med to 80 mg-kapsler
3. 5 aluminiumsblistere med én 80 mg-kapsel i hver.

Aprepitant "Medical Valley" 125 mg og 80 mg hårde kapsler fås i følgende pakningsstørrelser:

1. 3‑dages behandlingspakke med én 125 mg-kapsel og to 80 mg-kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

80 mg: 59816

125 mg+80 mg: 62565

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 3. maj 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 11. december 2023