

 15. februar 2019

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aprepitant "Stada", hårde kapsler**

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

30828

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aprepitant "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 125 mg kapsel indeholder 125 mg aprepitant.

Hver 80 mg kapsel indeholder 80 mg aprepitant.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 125 mg kapsel indeholder 125 mg saccharose og 0,00026 mmol (0,006 mg) natrium.

Hver 80 mg kapsel indeholder 80 mg saccharose og 0,00022 mmol (0,005 mg) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

125 mg

Ugennemsigtige, hårde gelatinekapsler af størrelse nr 1, med lyserød overdel og hvid underdel med "125 mg" præget med sort blæk på underdelen.

80 mg

Ugennemsigtige, hårde gelatinekapsler af størrelse nr 2, med hvid overdel og hvid underdel med "80 mg" præget med sort blæk på underdelen.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse af kvalme og opkastning i forbindelse med højemetogen og moderat emetogen cancerkemoterapi hos voksne og unge fra 12-års alderen.

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

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Voksne

Aprepitant "Stada" gives i 3 dage som del af et behandlingsregime, som også omfatter et kortikosteroid samt en 5-HT3-antagonist.

Den anbefalede dosis er 125 mg oralt en gang daglig en time før start 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 moderat emetogen cancerkemoterapi:

*Højemetogen kemoterapi-behandlingsregime*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 | Dag 4 |
| Aprepitant "Stada" | 125 mg oralt | 80 mg oralt | 80 mg oralt | ingen |
| Dexamethasone | 12 mg oralt | 8 mg oralt | 8 mg oralt | 8 mg oralt |
| 5-HT3 antagonister | Standarddosering af 5-HT3-antagonister. Se produktinformatione n 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 lægemiddelinteraktioner.

*Moderat emetogen kemoterapi-behandlingsregime*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Dag 1 | Dag 2 | Dag 3 |
| Aprepitant "Stada" | 125 mg oralt | 80 mg oralt | 80 mg oralt |
| Dexamethasone | 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 indgives 30 minutter før kemoterapibehandling på dag 1. Dexamethasondosis tager højde for lægemiddelinteraktioner.

Pædiatrisk population

Unge (i alderen 12-17 år)

Aprepitant "Stada" gives i 3 dage som en del af et behandlingsregime, som inkluderer en 5-HT3-antagonist. Den anbefalede dosis for kapsler af Aprepitant "Stada" er 125 mg oralt på dag 1 og 80 mg oralt på dag 2 og 3. Aprepitant "Stada" administreres oralt 1 time før kemoterapi på dag 1, 2 og 3. Hvis der ikke gives kemoterapi på dag 2 og 3, skal Aprepitant "Stada" 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 "Stada", skal kortikosteroiddosis administreres ved 50 % af den sædvanlige dosis (se pkt. 4.5 og 5.1).

Sikkerheden og virkningen af 80 mg + 125 mg kapslen 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 SmPC for co-administrering af 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 til patienter med nedsat nyrefunktion eller til hæmodialysepatienter i det sene stadie (end stage) af nyresygdom (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig til 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**

Oral anvendelse.

Den hårde kapsel bør sluges hel.

Aprepitant "Stada" kan indtages 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 foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Aprepitant "Stada" bør derfor anvendes med forsigtighed til disse patienter (se pkt. 5.2).

CYP3A4-interaktioner

Aprepitant "Stada" bør anvendes med forsigtighed til patienter, som er i samtidig oral behandling med aktive substanser, der 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 med warfarin (et CYP2C9-substrat)

Hos patienter i kronisk warfarinbehandling bør International Normaliseret Ratio (INR) overvåges nøje under behandling med Aprepitant "Stada" og i 14 dage efter hvert 3-dages behandlingsregime med Aprepitant "Stada" (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af hormonale kontraceptiva

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

Hjælpestoffer

Aprepitant "Stada" indeholder saccharose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose-galactosemalabsorption eller sucrase-isomaltasemangel.

Aprepitant "Stada" 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 "Stada". Efter afsluttet behandling forårsager Aprepitant "Stada" 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 oralt administrerede aktive substanser, som metaboliseres gennem CYP3A4. Den totale eksponering for oralt administrerede CYP3A4-substrater kan øges op til ca. 3 gange under 3-dages behandlingen med Aprepitant "Stada". Virkningen af aprepitant på plasmakoncentrationen af intravenøst administrerede CYP3A4-substrater forventes at være mindre. Aprepitant "Stada" må ikke anvendes samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.3). Aprepitants hæmning af CYP3A4 kan resultere i forhøjet plasmakoncentration af disse aktive substanser, hvilket kan medføre potentielt alvorlige eller livstruende reaktioner. Det tilrådes at udvise forsigtighed ved samtidig administration af Aprepitant "Stada" og orale 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 samtidig administreres med Aprepitant "Stada" 125 mg/80 mg dosisregime. Dexamethasondosis blev i kliniske undersøgelser for 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 "Stada" 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 doxetaxels 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-regimen forventes en forbigående moderat stigning efterfulgt af et let fald i eksponeringen af immunsuppressiva, der metaboliseres af CYP3A4 (fx ciclosporin, tacrolimus, everolimus og sirolimus). På grund af 3-dages regimets korte varighed og de tidsbestemte begrænsede ændringer i eksponeringen frarådes dosisreduktion af immunsuppressiva i de 3 dage, hvor Aprepitant "Stada" også administreres.

Midazolam

Ved samtidig administration af Aprepitant "Stada" (125 mg+80 mg) og midazolam eller andre benzodiazepiner som metaboliseres via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) bør muligheden for forhøjede plasmakoncentrationer af midazolam eller andre benzodiazepiner overvejes.

Aprepitant forhøjede AUC for midazolam, et følsomt CYP3A4-substrat, 2,3 gange på dag 1 og 3,3 gange på dag 5, når en oral enkeltdosis midazolam 2 mg administreredes samtidig på dag 1 og dag 5 med et aprepitant behandlingsregime på 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2-5.

I en anden undersøgelse 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 2 mg blev indgivet intravenøst inden administration af 3 dages aprepitant -behandlingsregime og på dag 4, 8 og 15. aprepitant øgede AUC for midazolam med 25 % på dag 4 og nedsatte AUC for midazolam med 19 % på dag 8 og 4 % på dag 15. Disse effekter vurderedes ikke at være klinisk vigtige

I en tredje undersøgelse 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 16 % på dag 6, 9 % på dag 8, 7 % på dag 15 og 17 % på dag 22. Disse effekter vurderedes ikke at være klinisk vigtige.

En supplerende undersøgelse blev udført med intravenøs administration af midazolam og aprepitant. Intravenøs midazolam 2 mg blev givet 1 time efter oral administation 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 er elimineret på denne måde inden for to uger efter behandlingsstart. Denne virkning viser sig eventuelt først efter afslutning af en 3-dages behandling med Aprepitant "Stada". For CYP2C9 og CYP3A4-substrater er induktionen forbigående, og maksimal effekt opnås efter 3-5 dage efter afslutning af 3-dages Aprepitant "Stada" behandling. Effekten opretholdes i nogle få dage, aftager derefter langsomt og er uden klinisk signifikans to uger efter afslutning af Aprepitant "Stada" behandling. 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 prothrombintiden (INR) overvåges nøje under behandling med Aprepitant "Stada" og i 2 uger efter hvert 3 dages behandlingsregime med Aprepitant "Stada" til kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi (se pkt. 4.4). Når en enkelt dosis Aprepitant "Stada" 125 mg administreredes på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3 til raske personer, som var stabiliseret på kronisk warfarinbehandling, var der ikke virkning af aprepitant på plasma AUC for R(+) eller S(-)warfarin bestemt på dag 3; der var imidlertid et 34 % fald i S(-)warfarins (et CYP2C9 substrat) dalkoncentration fulgt af et 14 % fald i INR 5 dage efter afsluttet behandling med aprepitant.

Tolbutamid

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

Hormonale kontraceptiva

Virkningen af hormonale kontraceptiva kan være nedsat i op til 28 dage efter administration af Aprepitant "Stada". Der bør anvendes alternative ikke-hormonale back-up kontraceptionsmetoder under behandling med Aprepitant "Stada" og i 2 måneder efter den sidste dosis Aprepitant "Stada".

I en klinisk undersøgelse blev der i 21 dage givet enkelte doser oral kontraception, indeholdende ethinyløstradiol og norethindron. aprepitant blev samtidigt givet som 125 mg på dag 8 og som 80 mg /dag på dag 9 og 10 sammen med ondansetron 32 mg intravenøst på dag 8 og oral dexamethason givet som 12 mg på dag 8 og som 8 mg/dag på dag 9, 10 og 11. I dette studie var der fra dag 9 til og med dag 21 op til 64 % fald i dalkoncentrationen for etinyløstradiol og et fald på op til 60 % i dalkoncentrationen for norethindron.

5-HT3 -antagonister

I kliniske interaktionsundersøgelser havde aprepitant ingen vigtig klinisk virkning på farmakokinetikken for ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (dolasetrons aktive metabolit).

**Andre lægemidlers virkning på aprepitants farmakokinetik**

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

Samtidig administration af Aprepitant "Stada" og lægemidler, som er stærke inducere af CYP3A4-aktivitet (fx rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital), bør undgås, idet kombinationen resulterer i reducerede plasmakoncentrationer af aprepitant. Dette kan nedsætte virkningen af Aprepitant "Stada".

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

Ketoconazol

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

Rifampicin

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

**Pædiatrisk population**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Kontraception hos mænd og kvinder

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

Graviditet

Der er for aprepitant ingen kliniske data vedrørende eksponerede graviditeter. Risikoen for reproduktionstoksicitet på grund af aprepitant er ikke tilstrækkeligt belyst, idet der i dyreundersøgelser ikke kunne opnås resultater for eksponering over terapeutiske doser til mennesker med 125 mg+80 mg dosering. Disse undersøgelser indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal-/føtaludvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Den mulige virkning på reproduktion af forandringer i neurokininregulering er ikke kendt. Aprepitant "Stada" bør ikke anvendes under graviditet, med mindre det er klart nødvendigt.

Amning

Aprepitant udskilles i mælken hos diegivende rotter. Det vides ikke, om aprepitant udskilles i human modermælk. Derfor bør man ikke amme under behandling med Aprepitant "Stada".

Fertilitet

Risikoen for indvirkning af aprepitant på fertilitet er ikke tilstrækkeligt belyst, idet der i dyreforsøg ikke kunne opnås resultater for eksponering over terapeutiske doser til mennesker. Disse fertilitetsstudier viste ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til parringsaktivitet, fertilitet, embryonal-/føtaludvikling eller sædkvalitet og motilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning

Aprepitant "Stada" kan have en mindre indvirkning på evnen til at køre bil, cykle og betjene maskiner. Svimmelhed og træthed kan forekomme efter administration af Aprepitant "Stada" (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.

De almindeligste bivirkninger, som blev rapporteret med større incidens hos voksne behandlet med aprepitant end hos voksne i standardbehandling med Højemetogen kemoterapibehandling (HEC) var: Hikke (4,6 % mod 2,9 %), forhøjet alanin aminotransferase (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 %). Den mest almindelige bivirkning, som blev rapporteret med største incidens hos patienter behandlet med aprepitant, end patienter i standardbehandling med Moderat emetogen kemoterapibehandling (MEC) var træthed (1,4 % mod 0,9 %).

De hyppigst forekomne bivirkninger, som blev rapporteret med højere incidens hos pædiatriske patienter i 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 en højere incidens med aprepitant end med standardbehandling hos voksne eller pædiatriske patienter eller ved anvendelse efter markedsføring. Frekvenskategorierne, der er angivet i tabellen, er baseret på studier med voksne; de frekvenser, som blev observeret i studierne med pædiatriske patienter, var sammelignelige eller lavere, medmindre det er angivet i tabellen. Nogle mindre almindelige bivirkninger i den voksne population blev ikke observeret i de pædiatriske studier.

Frekvenser defineres 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) og Meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Frekvens** |
| 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 kendt  |
| Desorientering, euforisk stemning | Sjælden |
| Nervesystemet | Hovedpine | Almindelig |
| Svimmelhed, døsighed | Ikke almindelig |
| Kognitiv forstyrrelse, letargi, dysgeusi | Sjælden |
| Øjne | Conjunctivitis | Sjælden |
| Øre og labyrint | Tinnitus | Sjælden |
| Hjerte | Palpitationer | Ikke almindelig |
| Bradykardi, kardiovaskulær sygdom | Sjælden |
| Vaskulære sygdomme | Hedeture/ansigtsrødme | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hikke | Almindelig |
| Orofaryngeale smerter, nysen, hoste, næseflåd, halsirritation | Sjælden |
| Mave-tarmkanalen | Obstipation, dyspepsi | Almindelig |
| Ructus, kvalme† , opkastning† ,gastroesophageal refluxlidelse, mavesmerter, mundtørhed, flatulens | Ikke almindelig |
| Perforeret dudenalulcus, stomatitis, oppustethed, hård afføring, neutropen colitis. | Sjælden |
| Hud og subkutane væv | Udslæt, akne | Ikke almindelig |
| Lysfølsomhedsreaktion, hyperhidrose, seborré, hudlæsioner, kløende udslæt, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse | Sjælden |
| Pruritus, urticaria | Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskelsvækkelse, muskelspasmer | Sjælden |
| Nyrer og urinveje | Dysuri | Ikke almindelig |
| Pollakiuria | Sjælden |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed | Almindelig |
| Asteni, utilpashed | Ikke almindelig |
| Ødemer, gener i brystet, gangforstyrrelser | Sjælden |
| Undersøgelser | Stigning ALAT | Almindelig |
|  | Stigning i ASAT, øget alkalisk fosfatase i blodet | Ikke almindelig |
|  | Positiv test for røde blodlegemer i urinen, hyponatriæmi, vægttab, fald i neutrofiltal, glucose i urinen, øget urinmængde | Sjælden |

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkningsprofilen hos voksne i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) i HEC- og MECundersøgelserne i op til 6 efterfølgende kemoterapicykler var de samme som sås i første cyklus.

I et supplerende aktivt kontrolleret klinisk studie med 1.169 voksne patienter, der fik aprepitant og HEC, var bivirkningsprofilen generelt den samme som i andre HEC-studier med aprepitant.

Der blev observeret yderligere bivirkninger hos de voksne patienter, som blev behandlet med aprepitant mod postoperativ kvalme og opkastning (PONV) og med højere incidens end for ondansetron: Smerter i øvre del af abdomen, anormale øvre tarmlyde, obstipation\*, dysartri, dyspnø, hypoæstesi, søvnløshed, myosis, kvalme, sensorisk forstyrrelse, mavegener, sub-ileus\*, 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering bør Aprepitant "Stada" seponeres og almindelig understøttende behandling og overvågning 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**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 04 AD 12. Antiemetika og kvalmestillende lægemidler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

3-dages aprepitantregime hos voksne

I 2 randomiserede, dobbeltblindede undersøgelser omfattende totalt 1.094 voksne patienter, der fik kemoterapi, inkluderende cisplatin ≥ 70 mg/m2 , blev aprepitant i kombination med et ondansetron/dexamethason behandlingsregime (se pkt. 4.2) sammenlignet med standardbehandlingsregime (placebo plus ondansetron 32 mg intravenøst på dag 1 plus dexamethason 20 mg oralt på dag 1 og 8 mg oralt to gange daglig 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 emetiske episoder og ingen brug af erstatningsterapi) primært i cyklus 1. Resultaterne evalueredes for hver enkelt undersøgelse og kombineret for begge undersøgelser.

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

Tabel 1

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

Højemetogen kemoterapibehandling

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Aprepitantregime (N= 521) †% | Standardbehandling (N= 524) †% | % | Forskelle\*(95% CI) |
| SAMMENSATTE MÅL |
|  |
| Komplet respons (ingen opkastning og ingen erstatningsterapi) |
| Total (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)** |
| Total (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)** |
| Total (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 kemoterapibehandling, som var inkluderet i den primære analyse af odds ratio og logistiske modeller.

† En patient i aprepitantregimet havde kun data i den akutte fase og blev ekskluderet fra analyserne fra den totale og forsinkede fase; en patient i standardregimet havde kun data i den forsinkede fase og 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

Procent voksne patienter, som forbliver opkastningfrie over tid - cyklus 1

Højemetogen kemoterapibehandling



Statistisk signifikante forskelle i virkning observeredes i hver af de to individuelle undersøgelser.

I samme to kliniske undersøgelser fortsatte 851 voksne patienter i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) og op til 5 yderligere kemoterapibehandlinger. Virkningen af aprepitant behandlingsregimet vedligeholdtes tilsyneladende i alle behandlingerne.

I en randomiseret, dobbeltblindet undersøgelse omfattende totalt 866 voksne patienter (864 kvinder, 2 mænd), der fik kemoterapi, inkluderende 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 standardbehand-lingsregime (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 emetiske episoder og ingen brug af erstatningsterapi) primært i cyklus 1.

En opsummering af nøgleresultaterne for den kombinerede analyse kan ses i tabel 2.

Tabel 2

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

Moderat emetogen kemoterapibehandling

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Aprepitant behandlingsregime(N= 433) † | Standard behandling(N=424) | Forskelle \* |
| % | % | % | (95 % CI) |
| SAMMENSATTE MÅL |
| **Komplet respons (ingen opkastning og ingern erstatningsterapi)** |
| Total (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 episoder uden hensyn til brug af erstatningsterapi)** |
| Total (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)** |
| Total (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 (< 55 år, ≥ 55 år) og investigatorgruppe, som var inkluderet i den primære analyse af odds ratio og logistiske modeller.

† En patient i aprepitantregimet havde kun data i den akutte fase og blev ekskluderet fra analyserne fra den totale og forsinkede fase.

I samme kliniske undersøgelse fortsatte 744 voksne patienter i gentagne kemoterapibehandlinger (multi-cyklus) og op til 3 yderligere kemoterapibehandlinger. Virkningen af aprepitant behandlingsregimet vedligeholdtes tilsyneladende i alle behandlingerne.

I en anden randomiseret, dobbeltblindet, klinisk multicenterundersøgelse 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, intravenøst cyclophosphamid (<1.500 mg/m2); eller intravenøst cytarabin (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) i hele perioden (0- 120 timer efter kemoterapi). Desuden vurderedes "no significant nausea" 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 fra undersøgelserne fremgår af tabel 3.

Tabel 3

Procent voksne patienter, som responderer pr. behandlingsgruppe og-fase i undersøgelse 2 – cyklus 1

Moderat emetogen kemoterapi

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Aprepitant behandlingsregime(N= 425)  | Standard behandling(N=406)  | Forskelle\* |
| % | % | % | (95 % CI) |
| **Komplet Respons (ingen opkastning og ingen erstatningsterapi)** |
| Total (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 episoder uden hensyn til brug af erstatningsterapi)** |
| Overall (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)** |
| Total (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) blev beregnet uden justering for køn og region, som blev inkluderet i den primære analyse med anvendelse af logistiske modeller.

Fordelen ved aprepitant-kombinationsterapi i den totale undersøgelsespopulation 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.

Aprepitant antiemetiske aktivitet blev vurderet over en 5-dags (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 fhase | 77/152 (50.7)† | 39/150 (26.0) |
| ANDRE FORUDSPECIFICEREDE 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 opkastningsfornemmelser n/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, aprepitantregimet gav 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 øgning 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 en gang daglig 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 intravenøs 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 omdannet i urinen. Metabolitterne udskilles i urinen og via galdevejene over i fæces. Efter en enkelt intravenøs 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 en gang daglig 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 "Stada" 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 "Stada" er ikke nødvendig baseret på 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 (ChildPughklasse 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 "Stada" 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 med 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 48 timer efter dosering havde ingen signifikant virkning på farmakokinetikken for aprepitant; mindre end 0,2 % af dosis genfandtes i dialysatet.

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

*Pædiatrisk population*

Som en del af et 3-dags 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-dags 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 har ingen klinisk betydningsfuld effekt på aprepitants farmakokinetik.

Relation mellem koncentration og effekt

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

**5.3 Prækliniske 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 doser, 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 daglig og til en forsinket præputial separation hos hanner fra 10 mg/kg to gange daglig. Der var ingen margin for klinisk 44 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 kortidsbehandling i henhold til det anbefalede dosisregime.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Hypromellose

Poloxamer

Saccharose

Cellulose, mikrokrystallinsk

Kapselskal (125 mg)

Gelatine

Natriumlaurylsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Rød jernoxid (E172)

Kapselskal (80 mg)

Gelatine

Natriumlaurylsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Prægeblæk

Shellac

Sort jernoxid (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 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

OPA/ALU/PVC-Aluminiumfolieblister, i æske, med en indlægsseddel.

Pakningsstørrelser

*125 mg*

1 og 5 blistre, hvert med en 125 mg kapsel.

*80 mg*

1 og 5 blistre, hvert med en 80 mg kapsel.

2-dages behandlingspakke med to 80 mg kapsler.

*125+80 mg*

3-dages behandlingspakke med en 125 mg kapsel og to 80 mg kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Stada Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

125 mg: 59789

80 mg: 59788

125+80 mg: 62282

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

15. februar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-