

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aprepitant Medical Valley 125 mg hårda kapslar
Aprepitant Medical Valley 80 mg hårda kapslar
Aprepitant Medical Valley 125 mg + 80 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 125 mg kapsel innehåller 125 mg aprepitant.
En 80 mg kapsel innehåller 80 mg aprepitant.

Hjälpämne med känd effekt

En 125 mg kapsel innehåller 125 mg sackaros och 0,00026 mmol (0,006 mg) natrium.
En 80 mg kapsel innehåller 80 mg sackaros och 0,00022 mmol (0,005 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel)

125 mg hårda kapslar tillhandahålls som ogenomskinliga hårda gelatinkapslar av storlek 1 med rosa överdel och vit underdel, märkt "125mg" med svart bläck på underdelen.

80 mg hårda kapslar tillhandahålls som ogenomskinliga hårda gelatinkapslar av storlek 2 med vit överdel och vit underdel, märkt "80mg" med svart bläck på underdelen.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Aprepitant Medical Valley 125 mg+80 mg ges som en del av kombinationsbehandling (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Aprepitant Medical Valley ges i 3 dagar som en del av en regim som omfattar en kortikosteroid och en 5-HT₃-antagonist.

Rekommenderad dos är 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling dag 1 och 80 mg oralt en gång dagligen på morgonen dag 2 och 3.

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

Högemetogen cytostatikabehandling

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Aprepitant Medical Valley	125 mg oralt	80 mg oralt	80 mg oralt	inget

Dexametason	12 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt
5-HT ₃ -antagonister	Standarddos av 5-HT ₃ -antagonister. Se produktresumén för den valda 5-HT ₃ -antagonisten för lämplig doseringsinformation	inget	inget	inget

Dexametason ska ges 30 minuter före cytostatikabehandling dag 1 och på morgonen dag 2 till 4. Dosen dexametason är vald med hänsyn till interaktioner med den aktiva substansen.

Måttligt emetogen cytostatikabehandling

	Dag 1	Dag 2	Dag 3
Aprepitant Medical Valley	125 mg oralt	80 mg oralt	80 mg oralt
Dexametason	12 mg oralt	inget	inget
5-HT ₃ -antagonister	Standarddos av 5-HT ₃ -antagonister. Se produktresumén för den valda 5-HT ₃ -antagonisten för lämplig doseringsinformation	inget	inget

Dexametason ska ges 30 minuter före cytostatikabehandling dag 1. Dosen dexametason är vald med hänsyn till interaktioner med den aktiva substansen.

Pediatrisk population

Ungdomar (i åldern 12–17 år)

Aprepitant Medical Valley ges i 3 dagar som en del av en regim som omfattar en 5-HT₃-antagonist. Rekommenderad dos Aprepitant Medical Valley kapslar är 125 mg oralt dag 1 och 80 mg oralt dag 2 och 3. Aprepitant Medical Valley ges oralt 1 timme före cytostatika dag 1, 2 och 3. Om ingen cytostatika ges dag 2 och 3 ska Aprepitant Medical Valley ges på morgonen. Se produktresumén för den valda 5-HT₃-antagonisten för lämplig doseringsinformation. Om en kortikosteroid såsom dexametason ges samtidigt med Aprepitant Medical Valley ska kortikosteroiddosen ges som 50 % av den vanliga dosen (se avsnitten 4.5 och 5.1).

Säkerhet och effekt för 80 mg och 125 mg kapslar har inte fastställts hos barn under 12 år. Inga data finns tillgängliga. Ett pulver till oral suspension finns tillgängligt för lämplig dosering hos spädbarn, småbarn och barn i åldern 6 månader till under 12 år.

Allmänt

Effektdata för kombination med andra kortikosteroider och 5-HT₃-antagonister är begränsade. Se avsnitt 4.5 för mer information om samtidig administrering med kortikosteroider. Se produktresuméerna för de samtidigt administrerade 5-HT₃-antagonisterna.

Särskilda patientgrupper

Äldre (≥ 65 år)

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

Kön

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade och data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas.

Aprepitant ska användas med försiktighet hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning.

Den hårda kapseln ska sväljas hel.

Aprepitant Medical Valley kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med måttlig till kraftig leverfunktionsnedsättning

Data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade och data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Aprepitant Medical Valley ska användas med försiktighet hos denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

CYP3A4-interaktioner

Aprepitant Medical Valley användas med försiktighet till patienter som samtidigt behandlas med oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och har som ett smalt terapeutiskt fönster, såsom ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloidderivat, fentanyl och kinidin (se avsnitt 4.5). Dessutom bör samtidig administrering med irinotekan genomföras med särskild försiktighet, eftersom kombinationen kan leda till ökad toxicitet.

Samtidig administrering med warfarin (ett CYP2C9-substrat)

Hos patienter som får kronisk warfarinbehandling ska International Normalised Ratio (INR) övervakas noggrant under behandlingen med Aprepitant Medical Valley i 14 dagar efter varje 3-dagarskur av Aprepitant Medical Valley (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av hormonella antikonceptionsmedel

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

Hjälpämnen

Aprepitant Medical Valley kapslar innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Aprepitant Medical Valley kapslar innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aprepitant (125 mg+80 mg) är ett substrat, en måttlig hämmare och en inducerare av CYP3A4. Aprepitant är även en CYP2C9-inducerare. Under behandling med Aprepitant Medical Valley hämmas CYP3A4. Efter avslutad behandling ger Aprepitant Medical Valley en övergående lätt induktion av

CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering. Aprepitant interagerar troligtvis inte med transportproteinet P-glykoprotein, vilket visats genom att aprepitant inte interagerar med digoxin.

Effekten av aprepitant på farmakokinetiken hos andra aktiva substanser

CYP3A4-hämning

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

Kortikosteroider

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

Metylprednisolon: Den vanliga intravenösa metylprednisolondosen ska minskas med cirka 25 % och den vanliga orala metylprednisolondosen ska minskas med cirka 50 % vid samtidig administrering med Aprepitant Medical Valley 125 mg+80 mg regimen. När aprepitant gavs som en regimen på 125 mg dag 1 och 80 mg/dag dagarna 2 och 3 ökade AUC för metylprednisolon, ett CYP3A4-substrat, 1,3-faldigt dag 1 och 2,5-faldigt dag 3 när metylprednisolon gavs samtidigt intravenöst i dosen 125 mg dag 1 och oralt i dosen 40 mg dagarna 2 och 3.

Under kontinuerlig behandling med metylprednisolon kan AUC för metylprednisolon minska vid senare tidpunkter inom 2 veckor efter inledning av aprepitantdosen på grund av aprepitants inducerande effekt på CYP3A4. Denna effekt kan förväntas vara mera uttalad för oralt administrerat metylprednisolon.

Cytostatika

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

Immunosuppressiva läkemedel

Under 3-dagarsregimen mot illamående och kräkningar orsakade av cytostatika förväntas en övergående måttlig ökning följt av en lätt minskad exponering av immunosuppressiva läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. ciklosporin, takrolimus, everolimus och sirolimus). Med tanke på 3-dagarsregimens korta längd och de tidsberoende begränsade förändringarna i exponering rekommenderas inte dosminskning av det immunosuppressiva läkemedlet under 3 dagars samtidig administrering med Aprepitant Medical Valley.

Midazolam

De potentiella effekterna av ökade plasmakoncentrationer av midazolam eller andra bensodiazepiner som metaboliseras via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) ska beaktas när dessa läkemedel ges samtidigt med Aprepitant Medical Valley (125 mg+80 mg).

Aprepitant ökade AUC för midazolam, ett känsligt CYP3A4-substrat, 2,3 gånger dag 1 och 3,3 gånger dag 5 när en oral engångsdos på 2 mg midazolam gavs samtidigt dag 1 och 5 under en behandling med aprepitant 125 mg dag 1 och 80 mg/dag dag 2–5.

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

I en tredje studie med intravenös och oral administrering av midazolam gavs aprepitant i dosen 125 mg dag 1 och 80 mg/dag dag 2 och 3 tillsammans med ondansetron 32 mg dag 1, dexametason 12 mg dag 1 och 8 mg dag 2–4. Denna kombination (d.v.s. aprepitant, ondansetron och dexametason) minskade AUC för oralt midazolam med 16 % dag 6, med 9 % dag 8, med 7 % dag 15 och med 17 % dag 22. Dessa effekter ansågs inte vara kliniskt betydelsefulla.

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

Induktion

Som en lätt inducerare av CYP2C9, CYP3A4 och glukuronidering kan aprepitant under två veckor efter inledning av behandling minska plasmakoncentrationerna av substrat som elimineras med hjälp av dessa system. Denna effekt kan bli påtaglig först efter att 3-dagarsregimen med Aprepitant Medical Valley avslutats. För CYP2C9- och CYP3A4-substrat är induktionen övergående med maximal effekt vid 3–5 dagar efter avslutad 3-dagarsbehandling med Aprepitant Medical Valley. Effekten kvarstår några få dagar, avtar sedan långsamt och saknar klinisk betydelse två veckor efter avslutad behandling med Aprepitant Medical Valley. Lätt induktion av glukuronidering ses också med 80 mg oral aprepitant som ges i 7 dagar. Data saknas avseende effekt på CYP2C8 och CYP2C19. Försiktighet rekommenderas när warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin eller andra aktiva substanser som man vet metaboliseras av CYP2C9 ges under denna tidsperiod.

Warfarin

Hos patienter som får kronisk warfarinbehandling ska protrombintiden (INR) övervakas noga under behandlingen med Aprepitant Medical Valley och i 2 veckor efter varje 3-dagarskur av Aprepitant Medical Valley mot illamående och kräkningar orsakade av cytostatika (se avsnitt 4.4). När en engångsdos på 125 mg aprepitant gavs dag 1 och 80 mg/dag dag 2 och 3 till friska frivilliga som var stabilt inställda på kronisk warfarinbehandling, sågs ingen effekt av aprepitant på plasma-AUC av R(+)- eller S(-)-warfarin uppmätt dag 3. Det förekom dock en 34 % minskning av dalkoncentrationen för S(-)-warfarin (ett CYP2C9-substrat) vilken åtföljdes av en 14 % minskning av INR 5 dagar efter avslutad behandling med aprepitant.

Tolbutamid

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

Hormonella antikonceptionsmedel

Effekten av hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av Aprepitant Medical Valley. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör

användas under behandling med Aprepitant Medical Valley och i ytterligare 2 månader efter den sista dosen av Aprepitant Medical Valley.

I en klinisk studie gavs engångsdoser av ett oralt antikonceptionsmedel innehållande etinylestradiol och noretisteron dagarna 1–21 tillsammans med aprepitant i en regim med 125 mg dag 8 och 80 mg/dag dagarna 9 och 10. Dessutom gavs ondansetron 32 mg intravenöst dag 8 och oralt dexametason 12 mg dag 8 och 8 mg/dag dagarna 9, 10 och 11. Under dagarna 9–21 i denna studie minskade dalkoncentrationerna av etinylestradiol med så mycket som 64 % och dalkoncentrationerna av noretisteron med så mycket som 60 %.

5-HT₃-antagonister

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

Andra läkemedels effekt på farmakokinetiken för aprepitant

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

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

Samtidig administrering av Aprepitant Medical Valley och (traditionella) växtbaserade läkemedel innehållande johannesört (*Hypericum perforatum*) rekommenderas inte.

Ketokonazol

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

Rifampicin

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Preventivmetoder för män och kvinnor

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

Graviditet

Inga data från exponering under graviditet finns tillgängliga för aprepitant. Aprepitants potential för reproduktionstoxicitet har inte beskrivits fullständigt, eftersom exponeringsnivåer högre än den terapeutiska exponeringen hos människa med dosen 125 mg+80 mg inte kunde uppnås i djurstudier. Dessa studier tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryo-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3). De potentiella effekterna på reproduktion av förändringar av neurokininregleringen är okända. Aprepitant Medical Valley ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Aprepitant utsöndras i mjölken hos digivande råttor. Det är okänt om aprepitant utsöndras i bröstmjolk. Amning rekommenderas därför inte under behandling med Aprepitant Medical Valley.

Fertilitet

Aprepitants eventuella effekter på fertilitet har inte beskrivits fullständigt, eftersom exponeringsnivåer högre än den terapeutiska exponeringen hos människa inte kunde uppnås i djurstudier. Dessa fertilitetsstudier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller parningsförmåga, fertilitet, embryo-/fosterutveckling eller spermieantal och spermierörlighet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för aprepitant utvärderades hos ca 6 500 vuxna i över 50 studier och hos 184 barn och ungdomar i 2 pivotala pediatrika kliniska studier.

De vanligaste biverkningar som rapporterades med högre frekvens hos vuxna behandlade med aprepitantregim än med standardbehandling hos patienter som fick högemetogen cytostatikabehandling (HEC) var hicka (4,6 % mot 2,9 %), ökat ALAT (2,8 % mot 1,1 %), dyspepsi (2,6 % mot 2,0 %), förstoppning (2,4 % mot 2,0 %), huvudvärk (2,0 % mot 1,8 %) och minskad aptit (2,0 % mot 0,5 %). De vanligaste biverkningar som rapporterades med högre frekvens vid behandling med aprepitantregim än med standardbehandling hos patienter som fick måttligt emetogen cytostatikabehandling (MEC) var trötthet (1,4 % mot 0,9 %).

De vanligaste biverkningar som rapporterades med en högre frekvens hos pediatrika patienter behandlade med aprepitantregim än med kontrollregim under emetogen cytostatikabehandling vid cancer var hicka (3,3 % mot 0,0 %) och flush (1,1 % mot 0,0 %).

Biverkningstabell

Följande biverkningar observerades i en sammantagen analys av HEC- och MEC-studierna med högre frekvens med aprepitant än med standardbehandling hos vuxna eller pediatrika patienter eller vid användning efter godkännandet av läkemedlet. Frekvenskategorierna som ges i tabellen är baserade på studier med vuxna; de observerade frekvenserna i de pediatrika studierna var liknande eller lägre om de inte visas i tabellen. Vissa mindre vanliga biverkningar i den vuxna populationen sågs inte i de pediatrika studierna.

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

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	kandidos, stafylokockinfektion	sällsynta
Blodet och lymfsystemet	febril neutropeni, anemi	mindre vanliga
Immunsystemet	överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska reaktioner	ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	minskad aptit	vanliga
	polydipsi	sällsynta
Psykiska störningar	ångest	mindre vanliga
	desorientering, euforisk sinnestämning	sällsynta
Centrala och perifera	huvudvärk	vanliga

nervsystemet	yrsel, sömnighet	mindre vanliga
	kognitiv störning, letargi, dysgeusi	sällsynta
Ögon	konjunktivit	sällsynta
Öron och balansorgan	tinnitus	sällsynta
Hjärtat	palpitationer	mindre vanliga
	bradykardi, hjärt-kärlsjukdom	sällsynta
Blodkärl	värmevallning/flush	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	hicka	vanliga
	orofaryngeal smärta, nysning, hosta, postnasalt dropp, svalgirritation	sällsynta
Magtarmkanalen	förstoppning, dyspepsi	vanliga
	rapning, illamående [†] , kräkningar [†] , gastroesofageal refluxsjukdom, buksmärta, torr mun, flatulens	mindre vanliga
	perforerande duodenalsår, stomatit, bukspänning, hård avföring, neutropen kolit	sällsynta
Hud och subkutan vävnad	utslag, akne	mindre vanliga
	fotosensitivitetsreaktion, hyperhidros, seborré, hudförändring, kliande utslag, Stevens–Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys	sällsynta
	klåda, urtikaria	ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelsvaghet, muskelkramper	sällsynta
Njurar och urinvägar	dysuri	mindre vanliga
	pollakisuri	sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet	vanliga
	asteni, sjukdomskänsla	mindre vanliga
	ödem, obehagskänsla i bröstet, gångstörning	sällsynta
Undersökningar	förhöjt ALAT	vanliga
	förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfatas (AFOS)	mindre vanliga
	positivt test för röda blodkroppar i urinen, minskad natriumhalt i blodet, viktninskning, minskat antal neutrofiler, glukosuri, ökad urinmängd	sällsynta

[†]Illamående och kräkningar var effektparametrar under de första 5 dagarna av behandling efter cytostatikabehandling och rapporterades som biverkningar endast därefter.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Icke-CINV-studier

Ytterligare biverkningar sågs hos vuxna patienter behandlade med en 40 mg engångsdos aprepitant mot postoperativt illamående och kräkningar, med incidenser högre än för ondansetron: övre buksmärtor, avvikande tarmljud, förstoppning*, dysartri, dyspné, hypestesi, sömnlöshet, mios, illamående, sensorisk störning, magbesvär, sub-ileus*, nedsatt synskärpa, väsande andning.

*Rapporterade hos patienter som tog en högre dos aprepitant.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid överdosering ska Aprepitant Medical Valley sättas ut och allmän stödjande behandling ges samt övervakning ske. Eftersom aprepitant verkar antiemetiskt, kan framkallning av kräkning med hjälp av läkemedel vara verkningslöst.

Aprepitant är inte dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, ATC-kod: A04AD12

Aprepitant är en selektiv antagonist med hög affinitet till humana substans P-neurokinin-1-(NK₁)-receptorer.

3-dagarsbehandling med aprepitant hos vuxna

I 2 randomiserade, dubbelblindade studier innefattande totalt 1 094 vuxna patienter som fick cytostatikabehandling inkluderande cisplatin ≥ 70 mg/m² jämfördes aprepitant i kombination med en ondansetron/dexametason-behandling (se avsnitt 4.2) med standardterapi (placebo plus intravenöst ondansetron 32 mg under dag 1 samt oralt dexametason 20 mg under dag 1 och 8 mg två gånger dagligen under dag 2–4). Trots att dosen ondansetron 32 mg intravenöst användes i kliniska studier är detta inte längre den rekommenderade dosen. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för vald 5-HT₃-antagonist.

Effekten baserades på utvärdering av följande sammansatta mått: fullständigt svar (definierat som inga emetiska episoder och ingen användning av reservbehandling) främst under cykel 1. Resultaten utvärderades för varje enskild studie och för de två studierna i kombination.

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

Tabell 1

Andel vuxna patienter som fick högemetogen cytostatikabehandling, med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas – behandlingscykel 1

	Aprepitantregim (N = 521) [†]	Standardbehandling (N = 524) [†]	Skillnader*	
	%	%	%	(95 % CI)
SAMMANSATTA MÅTT				
Fullständigt svar (inga kräkningar och ingen undsättande behandling)				
Totalt (0–120 timmar)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)

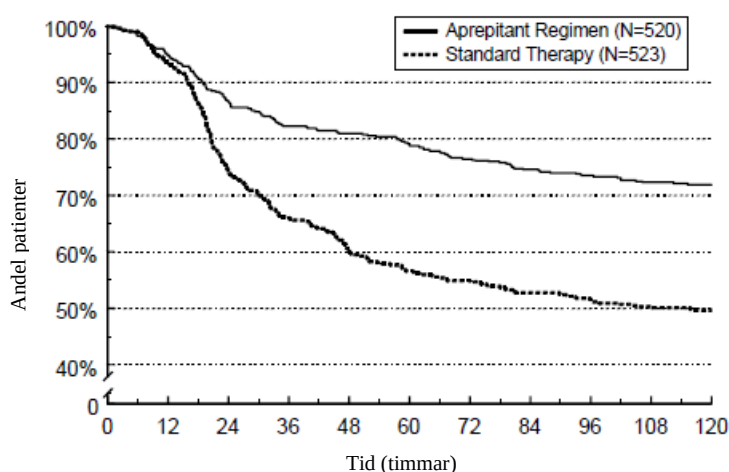
0–24 timmar	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 timmar	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
INDIVIDUELLA MÅTT				
Inga kräkningar (inga kräkningsepisoder oberoende av användning av undsättande behandling)				
Totalt (0–120 timmar)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0–24 timmar	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 timmar	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Inget signifikant illamående (max. VAS < 25 mm på skalan 0–100 mm)				
Totalt (0–120 timmar)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 timmar	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

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

†En patient i aprepitantgruppen hade endast data för den akuta fasen och uteslöts från den totala analysen och analysen av fördröjd fas; en patient i standardbehandlingsgruppen hade endast data för den fördröjda fasen och uteslöts från den totala analysen och analysen av den akuta fasen.

Den uppskattade tiden till första kräkning i den kombinerade analysen framställs med Kaplan-Meier-diagram i figur 1.

Figur 1
Andel vuxna patienter som fick högemetogen cytostatikabehandling som förblir kräkningsfria över tid – cykel 1



Statistiskt signifikanta skillnader i effekt sågs också i de 2 individuella studierna.

I samma 2 kliniska studier fortsatte 851 vuxna patienter i förlängningsstudien med upp till 5 ytterligare cytostatikacykler. Effekten av aprepitantregimen upprätthölls synbarligen under alla cykler.

I en randomiserad, dubbelblindad studie med totalt 866 vuxna patienter (864 kvinnor, 2 män) som fick cytostatikabehandling inkluderande cyklofosamid 750–1 500 mg/m²; eller cyklofosamid 500–1 500 mg/m² och doxorubicin (≤ 60 mg/m²) eller epirubicin (≤ 100 mg/m²) jämfördes aprepitant i kombination med en ondansetron/dexametasonregim (se avsnitt 4.2) med standardbehandling (placebo plus ondansetron 8 mg oralt [två gånger dag 1 och var 12:e timme dag 2 och 3] plus dexametason 20 mg oralt dag 1).

Effekten baserades på utvärdering den sammansatta åtgärden: fullständigt svar (definierat som inga kräkningsepisoder och ingen användning av reservbehandling) främst under cykel 1.

En sammanfattning av de huvudsakliga studieresultaten visas i tabell 2.

Tabell 2
Andel vuxna patienter med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas – cykel 1
Måttligt emetogen cytostatikabehandling

	Aprepitantregim (N = 433) [†]	Standardbehandling (N=424)	Skillnader*	
	%	%	%	(95 % CI)
SAMMANSATTA MÅTT				
Fullständigt svar (inga kräkningar och ingen undsättande behandling)				
Totalt (0–120 timmar)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0–24 timmar	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25–120 timmar	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
INDIVIDUELLA MÅTT				
Inga kräkningar (inga kräkningsepisoder oberoende av användning av undsättande behandling)				
Totalt (0–120 timmar)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0–24 timmar	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25–120 timmar	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Inget signifikant illamående (max. VAS < 25 mm på skalan 0–100 mm)				
Totalt (0–120 timmar)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0–24 timmar	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25–120 timmar	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Konfidensintervallen beräknades utan justering för ålderskategori (< 55 år, ≥ 55 år) och prövargrupp, vilka ingick i den primära analysen av oddskvoter och logistiska modeller.

[†] En patient i aprepitantgruppen hade endast data för den akuta fasen och uteslöts från den totala analysen och analysen av den fördröjda fasen.

I samma kliniska studie fortsatte 744 vuxna patienter i förlängningsstudien med upp till 3 ytterligare cytostatikacykler. Effekten av aprepitantregimen upprätthölls synbarligen under alla cykler.

I en annan randomiserad, dubbelblindad klinisk multicenterstudie i parallella grupper jämfördes aprepitantregimen med standardbehandling hos 848 vuxna patienter (652 kvinnor, 196 män) som fick en cytostatikabehandling med intravenös dos av oxaliplatin, karboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotekan, daunorubicin, doxorubicin; cyklofosfamid intravenöst (< 1,500 mg/m²); eller cytarabin intravenöst (> 1 g/m²). Patienterna som fick aprepitantregimen fick cytostatikabehandling mot ett antal olika tumörtyper: 52 % hade bröstcancer, 21 % magtarmcancer såsom tjock- och ändtarmscancer, 13 % lungcancer och 6 % gynekologiska cancertyper. Aprepitantregimen i kombination med en ondansetron/dexametasonregim (se avsnitt 4.2) jämfördes med standardbehandling (placebo i kombination med ondansetron 8 mg oralt [två gånger dag 1 och var 12:e timme dag 2 och 3] plus dexametason 20 mg oralt dag 1).

Effekten baserades på utvärdering av följande primära och sekundära resultatmått: Inga kräkningar under hela perioden (0–120 timmar efter cytostatikabehandling), utvärdering av säkerhet och tolerabilitet av aprepitantregimen för illamående och kräkningar orsakade av cytostatikabehandling (CINV) och fullständigt svar (definierat som inga kräkningar och ingen användning av undsättande behandling) under hela perioden (0–120 timmar efter cytostatikabehandling). Dessutom utvärderades inget signifikant illamående under hela perioden (0–120 timmar efter cytostatikabehandling) som ett explorativt resultatmått och i de akuta och fördröjda faserna som en post-hoc-analys.

En sammanfattning av huvudresultaten visas i tabell 3.

Tabell 3

Andel vuxna patienter med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas för studie 2 – cykel 1
Måttligt emetogen cytostatikabehandling

	Aprepitantregim (N = 425)	Standardbehandling (N=406)	Skillnader*	
	%	%	%	(95 % CI)
Fullständigt svar (inga kräkningar och ingen undsättande behandling)				
Totalt (0–120 timmar)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0–24 timmar	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25–120 timmar	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Inga kräkningar (inga kräkningsepisoder oberoende av användning av undsättande behandling)				
Totalt (0–120 timmar)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0–24 timmar	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25–120 timmar	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Inget signifikant illamående (max. VAS < 25 mm på skalan 0–100 mm)				
Totalt (0–120 timmar)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0–24 timmar	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25–120 timmar	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Konfidensintervallen beräknades utan justering för kön och region, vilka ingick i den primära analysen med logistiska modeller.

Nytan av aprepitantkombinationsbehandling i hela studiepopulationen var främst beroende av resultaten som sågs hos patienter med dålig kontroll med standardbehandling såsom hos kvinnor, trots att resultaten var numeriskt bättre oberoende av ålder, tumörtyp eller kön. Fullständigt svar på aprepitantregim och standardbehandling uppnåddes hos 209/324 (65 %) respektive 161/320 (50 %) av kvinnorna och 83/101 (82 %) respektive 68/87 (78 %) av männen.

Pediatrik population

I en randomiserad, dubbelblindad, kontrollerad klinisk studie med aktiv jämförelse som inkluderade 302 barn och ungdomar (i åldern 6 månader till 17 år) som fick måttligt emetogen eller högemetogen cytostatikabehandling jämfördes aprepitantregimen mot en kontrollregim för profylax mot illamående och kräkningar orsakade av cytostatikabehandling. Effekten av aprepitantregimen utvärderades efter en enskilda behandlingscykel (cykel 1). Patienterna hade möjlighet att få öppen aprepitantbehandling i efterföljande cykler (frivillig behandlingscykel 2–6), emellertid utvärderades inte effekten i dessa frivilliga cykler. Aprepitantregimen för ungdomar i åldern 12–17 år (n = 47) bestod av aprepitantkapslar 125 mg oralt dag 1 och 80 mg/dag dag 2 och 3 i kombination med ondansetron på dag 1. Aprepitantregimen för barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år (n = 105) bestod av aprepitantpulver till oral suspension 3,0 mg/kg (upp till 125 mg) oralt dag 1 och 2,0 mg/kg (upp till 80 mg) oralt dag 2 och 3 i kombination med ondansetron på dag 1. Kontrollregimen hos ungdomar i åldern 12–17 år (n = 48) och barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år (n = 102) bestod av placebo i stället för aprepitant på dag 1, 2 och 3 i kombination med ondansetron dag 1. Aprepitant eller placebo samt ondansetron gavs 1 timme respektive 30 minuter före påbörjande av cytostatikabehandling. Dexametason givet intravenöst var efter beslut av läkaren tillåtet som del av den antiemetiska behandlingen hos pediatrika patienter i båda åldersgrupperna. En dosreduktion (50 %) av dexametason krävdes för pediatrika patienter som fick aprepitant. Ingen dosreduktion krävdes för pediatrika patienter som fick kontrollregimen. Bland de pediatrika patienterna använde 29 % i aprepitantregimen och 28 % i kontrollregimen dexametason som del av behandlingen i behandlingscykel 1.

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

Tabell 4

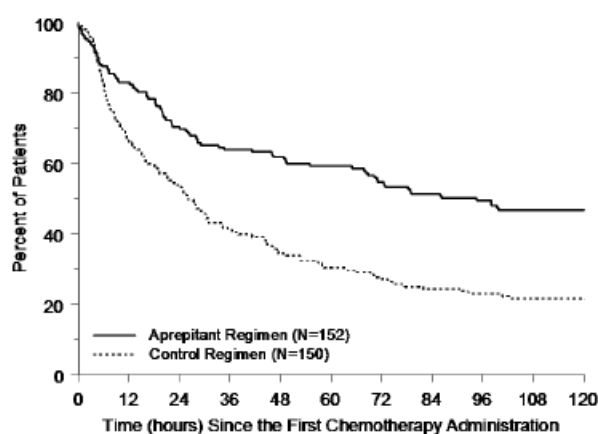
Antal (%) pediatrika patienter med fullständigt svar och inga kräkningar uppdelat i behandlingsgrupp och fas – cykel 1 (intent-to-treat-population)

	Aprepitantregim n/m (%)	Kontrollregimen n/m (%)
PRIMÄRT RESULTATMÅTT		
Fullständigt svar* – fördröjd fas	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
ANDRA FÖRUTBESTÄMDA RESULTATMÅTT		
Fullständigt svar* – akut fas	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Fullständigt svar* – total fas	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Inga kräkningar [§] – total fas	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Fullständigt svar = Inga kräkningar eller kväljningar eller ulkningar och ingen användning av undsättande behandling. [†] p < 0,01 jämfört med kontrollregimen [‡] p < 0,05 jämfört med kontrollregimen [§] Inga kräkningar = Inga kräkningar eller kväljningar eller ulkningar n/m = Antal patienter med önskat svar/antal patienter inkluderade vid tidpunkten. Akut fas: 0–24 timmar efter påbörjande av cytostatika. Fördröjd fas: 25–120 timmar efter påbörjande av cytostatika. Total fas: 0–120 timmar efter påbörjande av cytostatika.		

Den uppskattade tiden till första kräkning efter påbörjande av cytostatika var längre med aprepitantregimen (uppskattad mediantid till första kräkning var 94,5 timmar) jämfört med kontrollregimen (uppskattad mediantid till första kräkning var 26,0 timmar) som Kaplan-Meier-kurvorna i figur 2 visar.

Figur 2

Tid till första kräkningsepisod från start av administrering av cytostatika – pediatrika patienter i den totala fasen – behandlingscykel 1 (intent-to-treat-population)



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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Farmakokinetiken för aprepitant är icke-linjär i hela det kliniska dosintervallet. Hos friska unga vuxna var ökningen av $AUC_{0-\infty}$ 26 % högre än dosproportionell ökning mellan engångsdoser på 80 mg och 125 mg som gavs efter matintag.

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

Distribution

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

Metabolism

Aprepitant genomgår omfattande metabolism. Hos friska unga vuxna står aprepitant för ca 19 % av radioaktiviteten i plasma under 72 timmar efter intravenös administrering av en 100 mg engångsdos av [^{14}C]-fosaprepitant, en prodrug av aprepitant. Detta indikerar en påtaglig närvaro av metaboliter i plasman. Tolv metaboliter av aprepitant har identifierats i plasma hos människa. Metabolismen av aprepitant sker till stor del via oxidation av morfolinringen och dess sidokedjor, och de resulterande metaboliterna är enbart svagt aktiva. *In vitro*-studier på levermikrosomer från människa indikerar att aprepitant metaboliseras primärt av CYP3A4 och potentiellt med ett mindre bidrag av CYP1A2 och CYP2C19.

Eliminering

Aprepitant utsöndras inte oförändrat i urinen. Metaboliterna utsöndras i urinen och via gallvägarna i feces. Efter en intravenöst administrerad 100 mg engångsdos av [^{14}C]-fosaprepitant, en prodrug av aprepitant, till friska frivilliga återfanns 57 % av radioaktiviteten i urinen och 45 % i feces.

Aprepitants plasmaclearance är dosberoende, minskar med ökad dos och varierar från ca 60 till 72 ml/min i det terapeutiska doseringsintervallet. Halveringstiden för eliminering var cirka 9–13 timmar.

Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

Äldre: Efter oral administrering av en 125 mg engångsdos aprepitant dag 1 och 80 mg dagligen dag 2–5 var $AUC_{0-24\text{hr}}$ för aprepitant 21 % högre dag 1 och 36 % högre dag 5 hos äldre (≥ 65 år) jämfört med yngre vuxna. $C_{\max}$ var 10% högre dag 1 och 24% högre dag 5 hos äldre jämfört med yngre vuxna. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt betydelsefulla. Ingen dosjustering av Aprepitant Medical Valley är nödvändig för äldre patienter.

Kön: Efter oral administrering av en 125 mg engångsdos aprepitant är $C_{\max}$ för aprepitant 16 % högre för kvinnor jämfört med män. Aprepitants halveringstid är 25 % lägre för kvinnor jämfört med män och $t_{\max}$ inträffar vid ungefär samma tidpunkt. Dessa skillnader anses inte vara kliniskt betydelsefulla. Ingen dosjustering av Aprepitant Medical Valley är nödvändig baserat på kön.

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

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

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

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

Pediatrisk population: Som en del av en 3-dagarsregim gav dosering av aprepitantkapslar (125/80/80 mg) hos ungdomar (i åldern 12–17 år) en $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ över $17 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ dag 1 med koncentrationer (C_{min}) över $0,4 \mu\text{g/ml}$ i slutet av dag 2 och 3 hos majoriteten av patienterna. Medianvärdet för de högsta plasmakoncentrationerna (C_{max}) var cirka $1,3 \mu\text{g/ml}$ dag 1 och inträffade efter cirka 4 timmar. Som en del av en 3-dagarsregim gav dosering av aprepitant pulver till oral suspension (3/2/2 mg/kg) hos patienter i åldern 6 månader till under 12 år en $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ över $17 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ dag 1 med koncentrationer (C_{min}) över $0,1 \mu\text{g/ml}$ i slutet av dag 2 och 3 hos majoriteten av patienterna. Medianvärdet för de högsta plasmakoncentrationerna (C_{max}) var cirka $1,2 \mu\text{g/ml}$ dag 1 och inträffade efter 5–7 timmar.

En populationsfarmakokinetisk analys av aprepitant hos pediatrika patienter (i åldern 6 månader till under 17 år) tyder på att kön och etnisk bakgrund inte har någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för aprepitant.

Förhållande mellan koncentration och effekt

Med användning av en högspecifik NK_1 -receptormarkör har positronemissionstomografi (PET)-studier med friska unga män visat att aprepitant penetrerar hjärnan och upptar NK_1 -receptorer på ett dos- och plasmakoncentrationsberoende sätt. De plasmakoncentrationer av Aprepitant Medical Valley som uppnåddes med 3-dagarsbehandlingen med aprepitant hos vuxna förutspås uppta mer än 95 % av hjärnans NK_1 -receptorer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Det bör dock noteras att systemexponeringen hos vuxna hanrättor var liknande eller lägre än terapeutisk exponering hos människa vid 125 mg+80 mg doser. Det bör också särskilt noteras att trots att inga biverkningar sågs i reproduktionsstudier vid exponeringsnivåerna för människa är djurexponeringarna inte tillräckliga för att göra en adekvat riskbedömning hos människa.

I en toxicitetsstudie med unga råttor som behandlats från postnatal dag 10 till dag 63, ledde aprepitant från 250 mg/kg 2 gånger dagligen till en tidigare vaginalöppning hos honor och från 10 mg/kg 2 gånger dagligen till en fördröjd preputial separation hos hanar. Det fanns inga marginaler till kliniskt relevant exponering. Det fanns inga behandlingsrelaterade effekter på parning, fertilitet eller embryonal/fetal överlevnad och inga patologiska förändringar i de reproduktiva organen. I en toxicitetsstudie med unga hundar som behandlats från postnatal dag 14 till dag 42 sågs en minskad testikelvikt och storlek på Leydig-celler hos hanar vid 6 mg/kg/dag och ökad livmodervikt, hypertrofi av uterus och cervix samt ödem i vaginalvävnad hos hondjur från 4 mg/kg/dag. Det fanns inga marginaler till kliniskt relevant exponering för aprepitant. Vid korttidsbehandling i enlighet med rekommenderad dosregim anses det osannolikt att dessa fynd är kliniskt relevanta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll

Hypromellos

Poloxamer

Sackaros

Mikrokristallin cellulosa

Kapselhölje (125 mg)

Gelatin

Natriumlaurilsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Kapselhölje (80 mg)

Gelatin

Natriumlaurilsulfat (E487)

Titandioxid (E171)

Svart tryckbläck

Shellack

Svart järnoxid (E172)

Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aprepitant Medical Valley är förpackade i en kartong som innehåller lämpligt antal OPA/ALU/PVC-aluminiumfolieblister samt en bipacksedel.

Aprepitant Medical Valley 125 mg hårda kapslar tillhandahålls i följande förpackningsstorlekar:

- Aluminiumblister som innehåller en 125 mg kapsel
- 5 aluminiumblister som innehåller en 125 mg kapsel var

Aprepitant Medical Valley 80 mg hårda kapslar tillhandahålls i följande förpackningsstorlekar:

- Aluminiumblister som innehåller en 80 mg kapsel
- 2-dagarsbehandlingsförpackning som innehåller två 80 mg kapslar
- 5 aluminiumblister som innehåller en 80 mg kapsel var

Aprepitant Medical Valley 125 mg och 80 mg hårda kapslar tillhandahålls i följande förpackningsstorlek:

- 3-dagarsbehandlingsförpackning som innehåller en 125 mg kapsel och två 80 mg kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

80 mg: 56642
125 mg: 56643
80 mg+125 mg: 56650

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-01-25/2023-12-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-02