FASS

Aprepitant STADA

MRx EF

STADA Nordic

Kapsel, hård 125 mg + 80 mg

(125 mg kapslarna är ogenomskinliga hårda gelatinkapslar storlek 1, med en rosa överdel och vit underdel, med ”125 mg” tryckt i svart bläck på underdelen. 80 mg kapslarna är ogenomskinliga hårda gelatinkapslar storlek 2, med vit under- och överdel, och med”80 mg” tryckt i svart bläck på underdelen.)

Antiemetika

Aktiv substans:
Aprepitant

ATC-kod:
A04AD12

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Aprepitant STADA kapsel, hård 125 mg + 80 mg, 80 mg och 125 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-05-24.

Indikationer

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

Aprepitant Stada 125 mg och 80 mg ges som del av kombinationsbehandling (se avsnitt ’Dosering’).

Kontraindikationer

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

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

Dosering

Dosering

Vuxna

Aprepitant Stada ges i 3 dagar som en del av en behandling inkluderande en kortikosteroid och en 5-HT_3-antagonist.
Den rekommenderade dosen är 125 mg oralt en gång dagligen en timme före påbörjande av cytostatikabehandling Dag 1 och 80 mg oralt en gång dagligen på morgonen Dag 2 och 3.

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

Högemetogen cytostatikabehandling

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
Aprepitant Stada	125 mg oralt	80 mg oralt	80 mg oralt	ingen
Dexametason	12 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt
5-HT_3-antagonister	Standarddos av 5-HT_3-antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT_3-antagonisten	ingen	ingen	ingen

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 aktiva substanser.

Måttligt emetogen cytostatikabehandling

	Dag 1	Dag 2	Dag 3
Aprepitant Stada	125 mg oralt	80 mg oralt	80 mg oralt
Dexametason	12 mg oralt	ingen	ingen
5-HT_3-antagonister	Standarddos av 5-HT_3-antagonister. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för den valda 5-HT_3-antagonisten	ingen	ingen

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

Pediatrisk population

Ungdomar (i åldern 12 till och med 17 år)
Aprepitant Stada ges i 3 dagar som del av en behandling inkluderande en 5-HT_3-antagonist. Den rekommenderade dosen av Aprepitant Stada kapslar är 125 mg oralt Dag 1 och 80 mg oralt Dag 2 och 3. Aprepitant Stada ges oralt en timme före cytostatika Dag 1, 2 och 3. Om cytostatika inte ges Dag 2 och 3 ska Aprepitant Stada ges på morgonen. Se produktresumén (SmPC) för den valda 5-HT_3-antagonisten avseende lämplig doseringsinformation. Om en kortikosteroid, såsom dexametason, ges samtidigt med Aprepitant Stada ska dosen av kortikosteroiden ges i 50% av den vanliga dosen (se avsnitt 'Interaktioner' och 'Farmakodynamik').
Säkerhet och effekt för 80 mg och 125 mg kapslar har inte fastställts hos barn yngre än 12 år. Inga data finns tillgängliga.

Allmänt
Effektdata för kombination med andra kortikosteroider och 5-HT_3-antagonister är begränsade. För ytterligare information om administrering tillsammans med kortikosteroider, se avsnitt 'Interaktioner'. För 5-HT_3-antagonister som administreras samtidigt hänvisas till SmPC för dessa läkemedel.

Särskilda patientgrupper
Äldre (≥65 år)
Dosjustering är inte nödvändig för äldre (se avsnitt 'Farmakokinetik').

Kön
Dosjustering är inte nödvändig baserat på kön (se avsnitt 'Farmakokinetik').
Nedsatt njurfunktion
Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller för patienter med njursjukdom i slutskedet och som genomgår hemodialys (se avsnitt 'Farmakokinetik').

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

Administreringssätt
Oral användning.
Den hårda kapseln ska sväljas hel.
Aprepitant Stada kan intas med eller utan mat.

Varningar och försiktighet

Patienter med måttlig till kraftig leverfunktionsnedsättning
Data för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion är begränsade och data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Aprepitant Stada ska användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 'Farmakokinetik').

CYP3A4-interaktioner
Aprepitant Stada ska användas med försiktighet till patienter som samtidigt använder oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloidderivat, fentanyl och kinidin (se avsnitt 'Interaktioner'). Dessutom bör samtidig administrering av irinotekan inledas med särskild försiktighet då kombinationen kan resultera i en ökad toxicitet.

Samtidig användning av warfarin (ett CYP2C9-substrat)
För patienter som står på kronisk warfarinbehandling ska International Normalised Ratio (INR) övervakas noggrant under behandling med Aprepitant Stada och i 14 dagar efter varje 3-dagarsbehandling med Aprepitant Stada (se avsnitt ’Interaktioner’).

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

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

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

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

Effekten av aprepitant på farmakokinetiken hos andra läkemedel
CYP3A4-hämning
Som en måttlig CYP3A4-hämmare kan aprepitant (125 mg/80 mg) öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade aktiva substanser och som metaboliseras via CYP3A4. Den totala exponeringen för oralt administrerade CYP3A4-substrat kan öka upp till 3-faldigt under en 3-dagars behandling med Aprepitant Stada. Effekten av aprepitant på plasmakoncentrationen av intravenöst administrerade CYP3A4-substrat förväntas vara mindre. Aprepitant Stada ska inte användas samtidigt med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt ’Kontraindikationer’). Aprepitants hämning av CYP3A4 kan resultera i förhöjda plasmakoncentrationer av dessa aktiva substanser, vilket kan orsaka allvarliga eller livshotande reaktioner. Försiktighet bör iakttas under samtidig administrering av Aprepitant Stada och oralt administrerade aktiva substanser som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4 och som har ett smalt terapeutiskt fönster, t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl och kinidin (se avsnitt ’Varningar och försiktighet’).

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

Metylprednisolon: Vid samtidig administrering med Aprepitant Stada 125 mg/80 mg regim bör den vanliga intravenösa dosen av metylprednisolon minskas med ca 25 %, och den vanliga orala dosen med ca 50 %.

När aprepitant gavs i en behandling om 125 mg Dag 1 + 80/dag Dagarna 2 och 3, ökade AUC för metylprednisolon, ett CYP3A4-substrat, 1,3 gånger Dag 1 och 2,5 gånger Dag 3 när 125 mg metylprednisolon samtidigt administrerades intravenöst Dag 1 och 40 mg oralt Dag 2 och 3.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Warfarin
För patienter som står på kronisk warfarin-behandling ska protrombintiden (INR) övervakas noggrant under behandling med Aprepitant Stada och i två veckor efter varje 3-dagarsbehandling med Aprepitant Stada vid illamående och kräkningar inducerade av cytostatikabehandling (se avsnitt ’Varningar och försiktighet’). När en engångsdos om 125 mg aprepitant administrerades Dag 1 och 80 mg/dag Dag 2 och 3 till friska frivilliga som var stabilt inställda på kronisk warfarinbehandling, sågs ingen effekt av aprepitant på plasma-AUC av R(+) eller S(-) warfarin uppmätt Dag 3. Det förekom dock en minskning med 34 % av dalvärdeskoncentrationen S(-) warfarin (ett CYP2C9-substrat) vilken åtföljdes av en minskning med 14 % av INR 5 dagar efter avslutad behandling.

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

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

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

5-HT$_3$-antagonister
I kliniska interaktionsstudier hade aprepitant ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken för ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (den aktiva metaboliten av dolasetron).

Andra läkemedels effekt på farmakokinetiken för aprepitant
Samtidig administrering av Aprepitant Stada och aktiva substanser som hämmar CYP3A4-aktivitet (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon och

proteashämmare) bör inledas försiktigt då kombinationen resulterar i flerfaldigt ökade plasmakoncentrationer av aprepitant (se avsnitt ’Varningar och försiktighet’).

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

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

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

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

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

Preventivmetoder för män och kvinnor
Effekten av hormonella antikonceptionsmedel kan minska under och 28 dagar efter administrering av Aprepitant Stada. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med Aprepitant Stada och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av Aprepitant Stada (se avsnitt ’Varningar och försiktighet’ och ’Interaktioner’).

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

Amning

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

Fertilitet

Sannolikheten för att aprepitant ska påverka fertiliteten har inte fastställts eftersom exponeringsnivåer över de terapeutiska exponeringsnivåerna hos människa inte kunnat uppnås i djurstudier.

Fertilitetsstudier indikerade inte direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller parningsförmåga, fertilitet, embryonal-/fosterutveckling eller spermieantal och spermierörlighet (se avsnitt ’Prekliniska uppgifter’).

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

Biverkningstabell

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

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

Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	candidiasis, stafylokockinfektion	sällsynt
Blodet och lymfsystemet	febril neutropeni, anemi	mindre vanlig
Immunsystemet	överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaktiska reaktioner	ingen känd
Metabolism och nutrition	aptitnedsättning	vanlig
	polydipsi	sällsynt

Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens
Psykiska störningar	ångest	mindre vanlig
	desorientering, euforisk sinnesstämning	sällsynt
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	vanlig
	yrsel, somnolens	mindre vanlig
	kognitiv störning, letargi, dysgeusi	sällsynt
Ögon	konjunktivit	sällsynt
Öron och balansorgan	tinnitus	sällsynt
Hjärtat	palpitationer	mindre vanlig
	bradykardi, hjärt-kärlsjukdom	sällsynt
Blodkärl	värmevallningar/flush	mindre vanlig
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	hicka	vanlig
	orofaryngeal smärta, nysningar, hosta, postnasalt dropp, halsirritation	sällsynt
Magtarmkanalen	förstoppning, dyspepsi	vanlig
	rapning, illamående+, kräkningar+, gastroesofagal refluxsjukdom, buksmärta, muntorrhet, flatulens	mindre vanlig
	perforerande duodenalsår, stomatit, bukspänning, hård avföring, neutropen kolit	sällsynt
Hud och subkutan vävnad	utslag, akne	mindre vanlig
	fotosensitivitetsreaktion, hyperhidros, seborré, hudförändring, kliande utslag, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys	sällsynt
	klåda, urtikaria	ingen känd
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelsvaghet, muskelspasmer	sällsynt
Njurar och urinvägar	dysuri	mindre vanlig
	pollakisuri	sällsynt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet	vanlig
	asteni, sjukdomskänsla	mindre vanlig
	ödem, obehagskänsla i bröstet, gångstörning	sällsynt
Undersökningar	förhöjt ALAT	vanlig
	förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfatas	mindre vanlig
	positivt test för röda blodkroppar i urinen, minskat natrium i blodet, viktminskning, minskat antal neutrofiler, glukosuri, ökad	sällsynt

Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens
	urinmängd	

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

Aprepitant är inte dialyserbart.

Farmakodynamik

Aprepitant är en selektiv antagonist med hög affinitet till humana substans P-neurokinin-1-(NK_1)-receptorer.

3-dagars behandling med aprepitant hos vuxna
I två randomiserade, dubbelblinda studier innefattande totalt 1094 vuxna patienter som fick cytostatikabehandling inkluderande cisplatin >70 mg/m^2, jämfördes aprepitant i kombination med ondansetron/dexametason behandling (se avsnitt ’Dosering’) med standardterapi (placebo plus intravenöst ondansetron 32 mg intravenöst under Dag 1 samt oralt dexametason 20 mg under Dag 1 och 8 mg två gånger dagligen under Dag 2 till 4). Trots att dosen ondansetron 32 mg intravenöst användes i kliniska studier, är detta inte längre den rekommenderade dosen. För lämplig doseringsinformation hänvisas till produktinformationen för vald 5-HT_3-receptorantagonist.

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

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

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

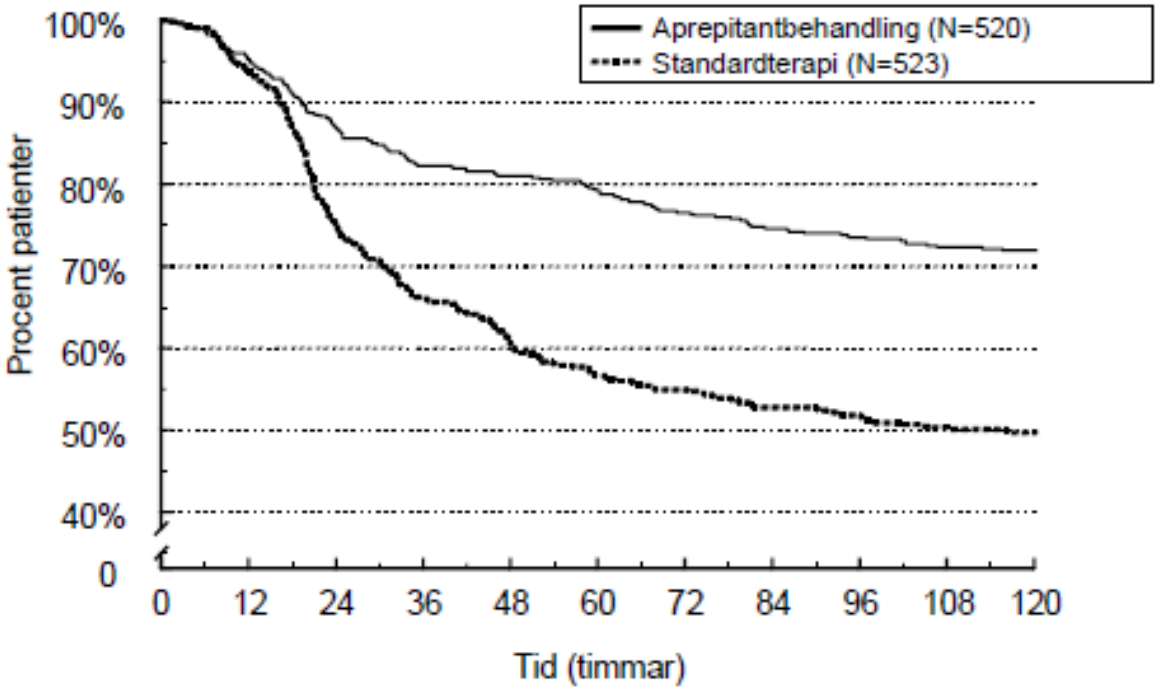
	Aprepitantbehandling (N= 521)+	Standardterapi (N= 524)+	Skillnader*	
	%	%	%	(95 % KI)
SAMMANSATTA MÅTT				
Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling)				
Generellt (0-120 timmar)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 timmar	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 timmar	71,5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

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

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

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

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



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

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

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

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

En sammanfattning av de huvudsakliga studieresultaten visas i tabell 2:

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

	Aprepitant-behandling (N= 433)$^+$	Standardterapi (N=424)	Skillander*	
	%	%	%	(95 % KI)
SAMMANSATTA MÅTT				
Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling)				
	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)

Generellt (0-120 timmar)				
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)
INDIVUDUELLA MÅTT				
Ingen emesis (inga episoder av emesis oavsett användning av undsättande behandling)				
Generellt (0-120 timmar)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 timmar	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 timmar	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
Inget signifikant illamående (maximalt VAS <25 mm på en skala 0–100 mm)				
Generellt (0-120 timmar)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 timmar	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 timmar	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

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

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

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

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

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

En sammanfattning av huvudresultaten visas i tabell 3.

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

	Aprepitantbehandling (N= 425)	Standard terapi (N=406)	Skillnader*	
	%	%	%	(95 % KI)
Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling)				
Generellt (0-120 timmar)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 timmar	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 timmar	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
Ingen emesis (ingen emesis oavsett användning av undsättande behandling)				
Generellt (0-120 timmar)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 timmar	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 timmar	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
Inget signifikant illamående (maximalt VAS <25 mm på en skala 0–100 mm)				
Generellt (0-120 timmar)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 timmar	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 timmar	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

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

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

Pediatrisk population

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

Aprepitantregimen för ungdomar i åldern 12 till och med 17 års ålder (n=47) bestod av aprepitant kapslar 125 mg oralt på Dag 1 och 80 mg/dag på Dag 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. Aprepitantregimen för barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år (n=105) bestod av aprepitant pulver till oral suspension 3,0 mg/kg (upp till 125 mg) oralt på Dag 1 och 2,0 mg/kg (upp till 80 mg) oralt på Dag 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. Kontrollregimen hos ungdomar i åldern 12 år till och med 17 år (n=48) och barn i åldern 6 månader till yngre än 12 år (n=102) bestod av placebo för aprepitant på Dag 1, 2 och 3 i kombination med ondansetron på Dag 1. aprepitant eller placebo samt ondansetron gavs 1 timme respektive 30 minuter före påbörjande av cytostatikabehandling. Dexametason givet intravenöst var

efter beslut av läkaren tillåtet som del av den antiemetiska behandlingen hos pediatriska patienter i båda åldersgrupperna. En dosreduktion (50%) av dexametason krävdes för pediatriska patienter som fick aprepitant. Ingen dosreduktion krävdes för pediatriska patienter som fick kontrollregimen. Bland de pediatriska patienterna använde 29% i aprepitantregimen och 28% i kontrollregimen dexametason som del av behandlingen i behandlingscykel 1.

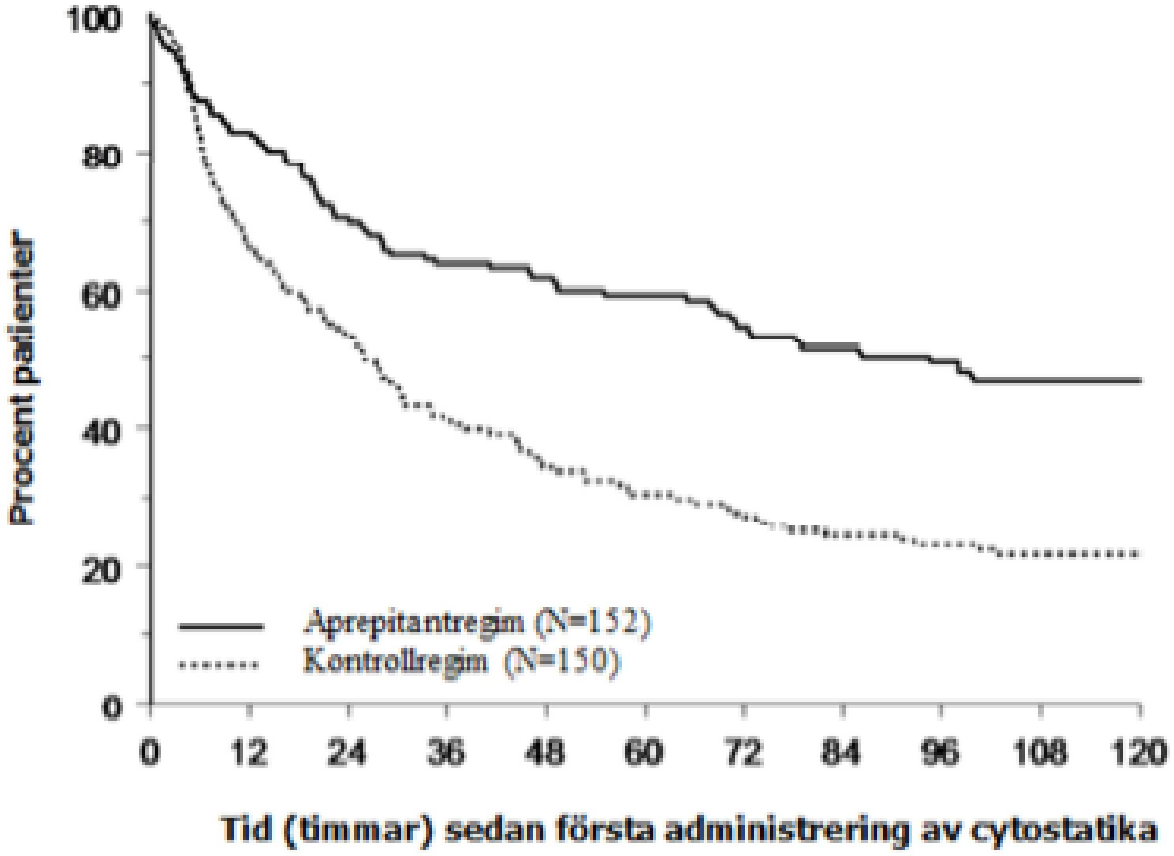
Den antiemetiska aktiviteten för aprepitant utvärderades under en 5-dagarsperiod (120 timmar) efter initiering av cytostatikabehandling på Dag 1. Det primära effektmåttet var fullständigt svar i den fördröjda fasen (25 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika) i cykel 1. En sammanfattning av huvudresultaten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

Tabell 4: Antal (%) pediatriska patienter med fullständigt behandlingssvar och ingen emesis uppdelat efter behandlingsgrupp och fas – Behandlingscykel 1 (Intent to treat population)

	Aprepitantregim n/m (%)	Kontrollregim n/m (%)
PRIMÄRT EFFEKTMÅTT		
Fullständigt svar* – fördröjd fas	77/152 (50,7)+	39/150 (26,0)
ANDRA FÖRUTBESTÄMDA EFFEKTMÅTT		
Fullständigt svar * – akut fas	101/152 (66,4)-	78/150 (52,0)
Fullständigt svar * – generell fas	61/152 (40,1)+	30/150 (20,0)
Ingen emesis§ – generell fas	71/152 (46,7)+	32/150 (21,3)
* Fullständigt svar = Ingen emesis eller kväljningar eller ulkningar och ingen användning av undsättande läkemedel. + p <0,01 jämfört med kontrollregim - p <0,05 jämfört med kontrollregim § Ingen emesis = Ingen emesis eller kväljning eller ulkning n/m = Antal patienter med önskat svar/antal patienter inkluderade vid tidpunkt Akut fas: 0 till 24 timmar efter påbörjande av cytostatika Fördröjd fas: 25 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika Generell fas: 0 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika		

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

Figur 2: Tid till första episod av emesis från start av administrering av cytostatika - pediatriska patienter i den generella fasen – Behandlingscykel 1 (Intent to treat population)



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

Farmakokinetik

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

Absorption

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

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

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

Distribution

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

Metabolism

Aprepitant genomgår omfattande metabolism. Hos friska unga vuxna står aprepitant för ca 19% av radioaktiviteten i plasma under 72 timmar efter intravenös administrering av en 100 mg engångsdos av [^{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 oförändrad i urinen. Metaboliterna utsöndras i urinen och via gallvägarna i faeces. 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 faeces.

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

Farmakokinetiken hos särskilda patientgrupper

Äldre: Efter oral administrering av en 125 mg engångsdos aprepitant Dag 1 och 80 mg dagligen Dag 2 till 5 var $AUC_{0\text{-}24hr}$ 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 Stada 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 Stada är nödvändig baserat på kön.

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

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

Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion minskade $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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 $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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 farmakokinetik en för aprepitant; mindre än 0,2% av dosen återfanns i dialysatet.

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

Pediatrisk population: Som del av en 3-dagarsregim gav dosering med aprepitant kapslar (125/80/80 mg) hos ungdomar (i åldern 12 till och med 17 år) AUC_{0-24hr} över 17 µg°h/ml på Dag 1 med koncentrationer (C_{min}) vid slutet av Dag 2 och 3 över 0,4 µg/ml hos en majoritet av patienter. Medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var ungefär 1,3 µg/ml på Dag 1 och inträffade efter ungefär 4 timmar. Som del av en 3-dagarsregim gav dosering med aprepitant pulver till oral suspension (3/2/2 mg/kg) hos patienter i åldern 6 månader till yngre än 12 år AUC_{0-24hr} över 17 µg°h /ml på Dag 1 med koncentrationer (C_{min}) vid slutet av Dag 2 och 3 över 0,1 µg/ml hos en majoritet av patienter. Medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var ungefär 1,2 µg/ml på Dag 1 och inträffade efter 5 till 7 timmar.

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

Förhållande mellan koncentration och effekt
Med hjälp av användning av en högspecifik NK_1-receptor markör, har positronemissionstomografi (PET)-studier med friska unga män visat att aprepitant penetrerar hjärnan och upptar NK1-receptorer på ett dos- och plasma-koncentrationsberoende sätt. De plasmakoncentrationer av aprepitant som uppnåddes med 3-dagarsbehandlingen med Aprepitant Stada hos vuxna förutspås uppta mer än 95% av hjärnans NK_1-receptorer.

Prekliniska uppgifter

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
Varje 125 mg kapsel innehåller 125 mg aprepitant.
Varje 80 mg kapsel innehåller 80 mg aprepitant.

Hjälpämne med känd effekt
Varje 125 mg kapsel innehåller 125 mg sackaros och 0,00026 mmol (0,006 mg) natrium.
Varje 80 kapsel innehåller 80 mg sackaros och 0,00022 mmol (0,005 mg) natrium.

Fullständig förteckning över hjälpämnen
Kapselns innehåll
Hypromellose
Poloxamer
Sackaros
Mikrokristallin cellulosa

Kapsel hölje (125 mg)
Gelatin
Natriumlaurilsulfat (E487)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Kapsel hölje (80 mg)
Gelatin
Natriumlaurilsulfat (E487)
Titandioxid (E171)

Tryckbläck
Shellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för aprepitant är framtagen av företaget MSD för EMEND

Miljörisk: Användning av aprepitant har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Aprepitant är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Aprepitant har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A^{*}10^{9*}(100-R))/(365^{*}P^{*}V^{*}D^{*}100) = 1.37^{*}10^{-6*}A(100-R)$

PEC = 0.0005 µg/L

Where:
A = 3.3 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, IQVIA) (Ref. I)
R = 0 % removal rate (worst case assumption)
P = number of inhabitants in Sweden = $10^{*}10^{6}$
V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)
D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Due to the low solubility, tests were conducted using solvent and solvent control (approx. 0.55 mg/L in aqueous solution).

Algae, green algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*) OECD 201 (Ref III):
EC_{50} 72 hr (growth; yield) > 0.184 mg/L; no toxicity up to the limit of solubility
NOEC 72 hr (growth; yield) = 0.184 mg/L; no toxicity up to the limit of solubility

Crustacean, water flea (Daphnia magna):
Acute toxicity
EC_{50} 48 h (mortality) > 0.345 mg/L; no toxicity up to limit of solubility (OECD 202) (Ref. IV)

Chronic toxicity
21 day NOEC (growth) = 0.018 mg/L (OECD 211) (Ref. V)

Fish, Fathead minnow (Pimephales promelas):
Acute toxicity
LC_{50} 96 h (mortality) > 0.462 mg/L (OECD 203) no toxicity up to limit of solubility (Ref.VI)

Chronic toxicity
33 day NOEC (dry weight) = 0.195 mg/L (OECD 210) no toxicity up to the limit of solubility (Rev VII)

PNEC = 1.8 µg/L based on the chronic NOEC for the most sensitive species (*D. magna*) divided by an assessment factor of 10, per the Guidance.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0005/1.8 = 0.0003, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of aprepitant has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Biodegradation *in sludge:*
Test results 50% degradation in 66 days based on CO_2 evolution (not rapidly degradable) (OECD 314) (Ref. VIII)

Justification of chosen degradation phrase:
Based on the data presented above, the phrase, “Aprepitant is potentially persistent” is chosen.

Bioaccumulation
Bioconcentration Factor (BCF), bluegill sunfish, (Lepomis macrochirus)(OECD 305)
Steady state BCF (whole fish) 39.2 - 47.9 (Ref. IX)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since measured BCF range < 500, the substance has low potential for bioaccumulation.

References

I. Data from IQVIA ”Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2023 (data 2022)”.
II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
III. Smithers Viscient AG, 2011. "Aprepitant: Growth Inhibition Test with *Pseudokirchneriella subcapitata* (syn. *Selenastrum capricornutum*) under Static Conditions, Following OECD Guideline 201," Study No. 1115.005.430, SV, Horn, Switzerland, 6 June 2011.
IV. Toxikon Corporation 2003. "Aprepitant: Acute Toxicity to the Water Flea, *Daphnia magna*, Under Static Conditions," Study No., 03J0004a, TOX, Jupiter, FL, USA 10 November 2003.
V. Smithers Viscient AG, 2011. "Aprepitant: Full Life Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna*, Under Static Renewal Conditions, Following OECD Guideline #211," Study No. 1115.005.230, SV, Horn, Switzerland, 29 June 2011.
VI. Toxikon Corporation 2003. "Aprepitant: Acute Toxicity to Fathead Minnow, *Pimephales promelas*, Under Static Conditions," Study No., 03J0004b, TOX, Jupiter, FL, USA 6 November 2003.
VII. Smithers Viscient AG, 2011. "Aprepitant: Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*) Following OECD Guideline #210," Study No. 1115.005.122, SV, Horn, Switzerland, 27 October 2011.
VIII. Smithers Viscient AG 2011. "Aprepitant: Determination of the Biodegradability in Activated Sludge Based on Procedures of OECD Method 314," Study No., 1115.005.791, SV, Horn, Switzerland 28 January 2011.
IX. Smithers Viscient AG, 2011. "Aprepitant: Flow-through Bioconcentration Study with Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*)," Study No. 1115.005.135, SV, Horn, Switzerland, 18 November 2011.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
30 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion
Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 125 mg + 80 mg 125 mg kapslarna är ogenomskinliga hårda gelatinkapslar storlek 1, med en rosa överdel och vit underdel, med ”125 mg” tryckt i svart bläck på underdelen. 80 mg kapslarna är

ogenomskinliga hårda gelatinkapslar storlek 2, med vit under- och överdel, och med”80 mg” tryckt i svart bläck på underdelen.
3 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare
Kapsel, hård 80 mg Ogenomskinliga hårda gelatinkapslar storlek 2, med vit under- och överdel, och med”80 mg” tryckt i svart bläck på underdelen.
5 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare
Kapsel, hård 125 mg Ogenomskinliga hårda gelatinkapslar storlek 1, med en rosa överdel och vit underdel, med ”125 mg” tryckt i svart bläck på underdelen
5 x 1 kapsel/kapslar blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare