

EMEND

M R EF

MSD

Pulver till oral suspension 125 mg
(Tillhandahålls ej) (Rosa till ljusrosa pulver.)

Antiemetika.

Aktiv substans:

Aprepitant

ATC-kod:

A04AD12

Läkemedel från MSD omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 03/2024.

Indikationer

Profylax mot illamående och kräkningar vid högemetogen och måttligt emetogen cytostatikabehandling vid cancer hos barn, småbarn och spädbarn i åldern 6 månader till yngre än 12 år.

EMEND pulver till oral suspension 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 pimoqid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Endast hälso- och sjukvårdspersonal ska bereda och mäta upp dosen av den orala suspensionen.

Dosering

Pediatrik population

Spädbarn, småbarn och barn (i åldern 6 månader till yngre än 12 år, kroppsvikt minst 6 kg)

EMEND ges i 3 dagar som del av en behandling inkluderande en 5-HT₃-antagonist. Den rekommenderade dosen av EMEND pulver till oral suspension baseras på kroppsvikt, se tabellen nedan. EMEND ges oralt en timme före påbörjande av cytostatikabehandling Dag 1, 2 och 3. Om cytostatika inte ges Dag 2 och 3 ska EMEND ges på morgonen. Se produktresumén (SmPC) för den valda 5-HT₃-antagonisten avseende lämplig doseringsinformation. Om en kortikosteroid, såsom dexametason, ges samtidigt med EMEND ska dosen av kortikosteroiden ges i 50% av den vanliga dosen (se avsnitt Interaktioner och Farmakodynamik).

Rekommenderad dos av EMEND oral suspension hos pediatrika patienter i åldern 6 månader till yngre än 12 år

	Dag 1	Dag 2	Dag 3
EMEND oral suspension	3 mg/kg oralt Maximal dos 125 mg	2 mg/kg oralt Maximal dos 80 mg	2 mg/kg oralt Maximal dos 80 mg
25 mg/ml			

Effekten för 125 mg pulver till oral suspension har inte fastställts hos barn i åldern 12 år och äldre. För ungdomar i åldern 12-17 år finns EMEND kapslar som innehåller 80 mg eller 125 mg aprepitant.

Säkerhet och effekt för EMEND pulver till oral suspension har inte fastställts hos spädbarn yngre än 6 månader eller med en kroppsvikt mindre än 6 kg. Inga data finns tillgängliga.

Allmänt

Effektdata för kombination med andra kortikosteroider och 5-HT₃-antagonister är begränsade. För ytterligare information om administrering av EMEND tillsammans med kortikosteroider, se avsnitt Interaktioner. För 5-HT₃-antagonister som administreras samtidigt hänvisas till SmPC för dessa läkemedel.

Särskilda patientgrupper

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

Den orala suspensionen kan intas med eller utan mat.

För detaljer rörande beredning och administrering av suspensionen, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Patienter med måttlig till gravt nedsatt leverfunktion

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

CYP3A4-interaktioner

EMEND 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 EMEND och i 14 dagar efter varje 3-dagarsbehandling med EMEND (se avsnitt Interaktioner).

Samtidig användning av hormonella antikonceptionsmedel

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

Hjälpämnen

EMEND pulver till oral suspension innehåller sackaros och laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, fruktosintolerans, glukos-galaktos malabsorption, total laktasbrist eller sukras-isomaltasbrist.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. 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 EMEND hämmas CYP3A4. Efter avslutad behandling ger EMEND 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 3-faldigt under en 3-dagars behandling med EMEND. Effekten av aprepitant på plasmakoncentrationen av intravenöst administrerade CYP3A4-substrat förväntas vara mindre. EMEND 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 EMEND 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 EMEND 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 (CINV) valdes dosen dexametason med hänsyn till läkemedelsinteraktioner (se avsnitt Dosering).

När EMEND gavs i en behandling om 125 mg tillsammans med oralt administrerat dexametason 20 mg Dag 1, och när EMEND, 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 EMEND 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 EMEND gavs i en behandling om 125 mg Dag 1 och 80 mg per 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 EMEND. Denna effekt kan förväntas vara mer uttalad för oralt administrerat metylprednisolon.

Cytostatika

I farmakokinetiska studier, där EMEND 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 EMEND 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 EMEND.

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 EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND 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 EMEND 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag under Dag 2 till 5.

I en annan studie med intravenös administrering av midazolam, gavs EMEND 125 mg Dag 1 och 80 mg/dag under Dag 2 och 3. Midazolam 2 mg gavs intravenöst före administreringen av 3-dagarsbehandlingen med EMEND och Dag 4, 8 och 15. EMEND 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 EMEND 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 EMEND, 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 EMEND har avslutats. 2 mg intravenöst midazolam gavs 1 timme efter oral administrering av en engångsdos av EMEND 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-dagarsbehandling med EMEND avslutats. För CYP2C9- och CYP3A4-substrat är induktionen övergående med en maximal effekt 3-5 dagar efter en avslutad 3-dagarsbehandling med EMEND. Effekten kvarstår under några dagar, avtar därefter långsamt och saknar klinisk betydelse två veckor efter avslutad behandling med EMEND. 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 läkemedelssubstanter som man vet metaboliseras av CYP2C9 bör försiktighet iaktas vid administrering under denna tidsperiod.

Warfarin

För patienter som står på kronisk warfarin-behandling ska protrombintiden (INR) övervakas noggrant under behandling med EMEND och i två veckor efter varje 3-dagarsbehandling med EMEND vid illamående och kräkningar inducerade av cytostatikabehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet). När en engångsdos om 125 mg EMEND 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 EMEND 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 EMEND 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 EMEND och Dag 4, 8 och 15.

Hormonella antikonnptionsmedel

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

I en klinisk studie gavs en engångsdos oralt antikonnptionsmedel innehållande etinylestradiol och noretindron under dagarna 1 till 21, tillsammans med EMEND, 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 till 21 i denna studie, minskade

dalvärdeskoncentrationerna av etinylestradiol med så mycket som 64% och dalvärdeskoncentrationerna av noretindron 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 EMEND 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 Varningar och försiktighet).

Samtidig administrering av EMEND 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 EMEND. Samtidig administrering av EMEND och 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 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 EMEND. Alternativa icke-hormonella kompletterande preventivmetoder bör användas vid behandling med EMEND och ytterligare 2 månader efter den sista dosen av EMEND (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 okända. EMEND 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 EMEND.

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

EMEND kan ha mindre effekt på förmågan att cykla och använda maskiner. Yrsel och trötthet kan förekomma efter administrering av EMEND (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 2 pivotala pediatrika kliniska studier.

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

Biverkningstabell

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

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

Systemorganklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	candidiasis, stafylokockinfektion	sällsynt
Blodet och lymfsystemet	febril neutropeni, anemi	mindre vanlig
Immunsystemet	överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaktiska reaktioner	inte känd

Metabolism and nutrition	aptitnedsättning	vanlig
	polydipsi	sällsynt
Psykiska störningar	ångest	mindre vanlig
	desorientering, euforisk sinnesstämning	sällsynt
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	vanlig
	yrsel, somnolens	mindre vanlig
	kognitiv störning, letargi, dysgeusi	sällsynt
Ögon	konjunktivit	sällsynt
Öron och balansorgan	tinnitus	sällsynt
Hjärtat	palpitationer	mindre vanlig
	bradykardi, hjärt-kärlsjukdom	sällsynt
Blodkärl	värmevallningar/flush	mindre vanlig
Andningsvägar, bröstorg och medi astinum	hicka	vanlig
	orofaryngeal smärta, nysningar, hosta, postnasalt dropp, halsirritation	sällsynt
Mag-tarmkanalen	förstoppning, dyspepsi	vanlig
	rapning, illamående [†] , kräkningar [†] , gastroesofagal refluxsjukdom, buksmärta, muntorrhet, flatulens	mindre vanlig
	perforerande duodenalsår, stomatit , bukspänning, hård avföring, neutr open kolit	sällsynt
Hud och subkutan vävnad	utslag, akne	mindre vanlig
	fotosensitivitetsreaktion, hyperhidr os, seborré, hudförändring, kliande utslag, Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys	sällsynt
	klåda, urtikaria	inte känd
Muskuloskeletala systemet och bindväv	muskelsvaghet, muskelpasmer	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, viktnedgång, minskat antal neutr ofiler, glukosuri, ökad urinmängd	sällsynt

[†]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 patienter som fick aprepitant och HEC var biverkningsprofilen i allmänhet lik den som setts i de andra HEC studierna med aprepitant.

Icke-CINV-studier

Ytterligare biverkningar har observerats hos patienter som behandlats med 40 mg engångsdos aprepitant mot postoperativt illamående och kräkningar (PONV) med incidenser högre än för ondansetron: övre buksmärtor, onormala tarmljud, förstoppning*, dysartri, dyspné, hypestesi, insomni, 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

Överdoser

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

Aprepitant är inte dialyserbart.

Farmakodynamik

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

3-dagars behandling med aprepitant hos vuxna

I två randomiserade, dubbelblinda studier innefattande totalt 1 094 vuxna patienter som fick cytostatika inkluderande cisplatin ≥ 70 mg/m² jämfördes aprepitant i kombination med ondansetron/dexametasonbehandling (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-HT₃-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.				
SAMMANSATTA MÅTT	Aprepitantregim (N= 521) [†] %	Standardterapi (N= 524) [†] %	Skillnader*	
			%	(95% Konfidensintervall)
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)
INDIVIDUELLA MÅTT				
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)

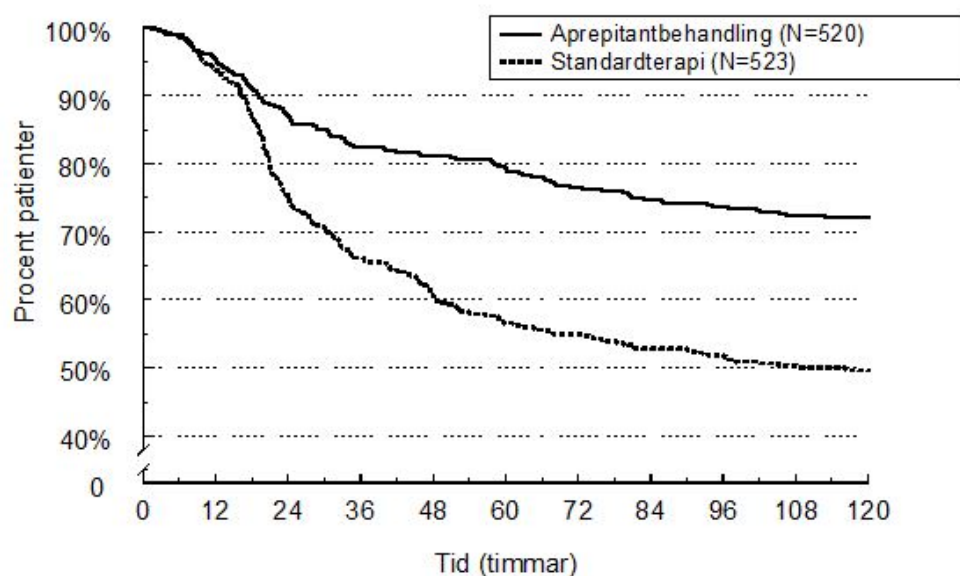
* Konfidensintervallen beräknades utan justering för kön och samtidig cytostatikabehandling, vilka inkluderades i den primära analysen av oddskvoten och logistiska modeller.

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

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

Figur 1

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



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

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

I en randomiserad, dubbel-blind studie med totalt 866 vuxna patienter (864 kvinnor, 2 män) som fick cytostatika inkluderande cyklofosfamid 750 - 1 500 mg/m²; eller cyklofosfamid 500-1 500 mg/m² och doxorubicin (≤ 60 mg/m²) eller epirubicin (≤ 100 mg/m²), jämfördes aprepitant i kombination med en ondansetron/dexametasonbehandling (se avsnitt Dosering) med standardterapi (placebo plus ondansetron 8 mg oralt (två gånger Dag 1 och var 12:e timme Dagarna 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				
SAMMANSATTA MÅTT	Aprepitant-regim (N= 433) %	Standard-terapi (N= 424) %	Skillnader*	
			%	(95% konfidensinter vall)
Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling)				
Generellt (0-120 tim mar)	50,8 75,7	42,5 69,0	8,3 6,7	(1,6; 15,0) (0,7; 12,7)
0-24 timmar	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
25-120 timmar				
INDIVIDUELLA MÅTT				

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

*Konfidensintervallen beräknades utan justering för ålderskategori (< 55 år, ≥ 55 år) och prøvargrupp, 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 upp till 3 ytterligare behandlingscykler med cytostatika. Effekten av aprepitantregimen upprätthölls under alla behandlingscykler.

I en andra klinisk multicenter, randomiserad, dubbelblind, parallellgruppsstudie jämfördes aprepitantregimen med standardterapi hos 848 vuxna patienter (652 kvinnor, 196 män) som fick en cytostatikaregim med intravenös dos av oxaliplatin, karboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotekan, daunorubicin, doxorubicin; cyclofosfamid intravenöst (< 1 500 mg/m²) eller cytarabin intravenöst (> 1 g/m²). Patienter som fick aprepitantregimen fick cytostatika mot ett antal olika tumörer, däribland 52% bröstcancer, 21% gastrointestinala cancerformer inklusive kolorektal cancer, 13% lungcancer och 6% gynekologiska cancerformer. Aprepitantregimen 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 12:e timme Dagarna 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 aprepitantregimen mot illamående och kräkningar inducerade av cytostatika (CINV) och fullständigt behandlingssvar (definierat som avsaknad av emesis och ingen användning av undsättande behandling) under den generella perioden (0 till 120 timmar efter cytostatika). Därutöver utvärderades inget signifikant illamående under den generella perioden (0 till 120 timmar efter cytostatika) 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				
	Aprepitant-regim (N= 425)	Standard-terapi (N= 406)	Skillnader*	
	%	%	%	(95% KI)
Fullständigt svar (ingen emesis och ingen användning av undsättande behandling)				
	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)

Tabell 3 Procentandel vuxna patienter med behandlingssvar uppdelat i behandlingsgrupp och fas i studie 2 - Behandlingscykel 1 Måttlig emetogen cytostatikabehandling				
	Aprepitant-regim (N= 425)	Standard-terapi (N= 406)	Skillnader*	
	%	%	%	(95% KI)
Generellt	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
(0-120 timmar)	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
0-24 timmar				
25-120 timmar				
Ingen emesis (ingen emesis oavsett användning av undsättande behandling)				
Generellt	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
(0-120 timmar)	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
0-24 timmar	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
25-120 timmar				
Inget signifikant illamående (maximalt VAS < 25 mm på en skala 0-100 mm)				
Generellt	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
(0-120 timmar)	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
0-24 timmar	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)
25-120 timmar				

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

Nyttn av kombinationsbehandling med aprepitant i den totala studiepopulationen berodde huvudsakligen på resultat hos patienter med otillräcklig kontroll med standardregim, såsom hos kvinnor, även om resultaten var numeriskt överlägsna standardterapi oberoende av ålder, tumörtyp eller kön. Fullständigt svar på aprepitantregimen 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 EMEND 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 EMEND 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. EMEND 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

pediatriska 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.

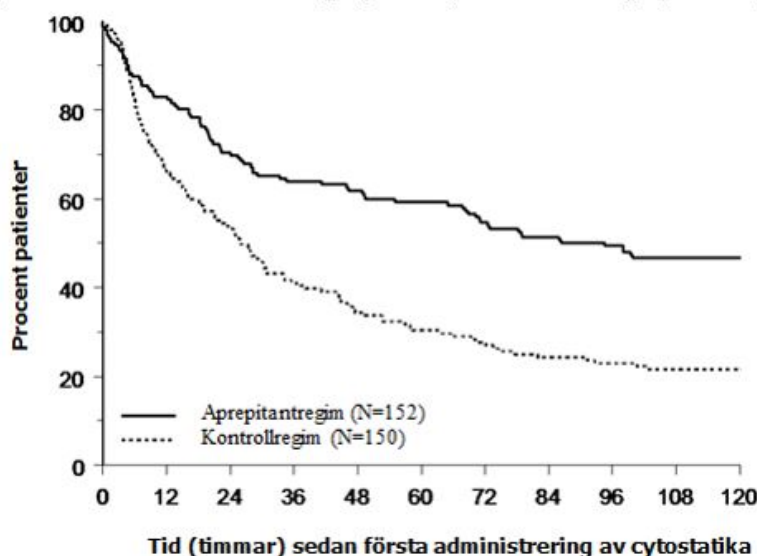
Den antiemetiska aktiviteten för EMEND utvärderades under en 5-dagarsperiod (120 timmar) efter initiering av cytostatikabehandling på Dag 1. Det primära effektmåttet var fullständigt svar i den fördröjda fasen (25 till 120 timmar efter påbörjande av cytostatika) i cykel 1. En sammanfattning av huvudresultaten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

Tabell 4 Antal (%) pediatrika patienter med fullständigt behandlingssvar och ingen emesis uppdelat efter behandlingsgrupp och fas - Behandlingscykel 1 (Intent to treat population)		
	Aprepitantregim n/m (%)	Kontrollregim n/m (%)
PRIMÄRT EFEKTMÅTT		
Fullständigt svar* - fördröjd fas	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
ANDRA FÖRUTBESTÄMDA EFEKTMÅTT		
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 - pediatrika patienter i den generella fasen – Behandlingscykel 1 (Intent to treat population)



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

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 genom 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 EMEND Dag 1 och 80 mg dagligen Dag 2 och 3, var AUC_{0-24hr} (medelvärde + SD) 19,6 + 2,5 $\mu g \cdot h/ml$ respektive 21,2 + 6,3 $\mu g \cdot h/ml$ Dag 1 och 3. C_{max} var 1,6 + 0,36 $\mu g/ml$ och 1,4 + 0,22 $\mu g/ml$ Dag 1 respektive Dag 3.

Distribution

Aprepitant binds i hög grad till plasmaproteiner, i genomsnitt 97%. Den genomsnittliga distributionsvolymen 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

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 EMEND är nödvändig baserat på kön.

Nedsatt leverfunktion: Lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh 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 ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$) 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 farmakokinetik en för aprepitant; mindre än 0,2% av dosen återfanns i dialysatet.

Dosjustering av EMEND 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) $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ över $17 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ på Dag 1 med koncentrationer ($C_{\min}$) vid slutet av Dag 2 och 3 över $0,4 \mu\text{g/ml}$ hos en majoritet av patienter. Medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) var ungefär $1,3 \mu\text{g/ml}$ 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 $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ över $17 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ på Dag 1 med koncentrationer ($C_{\min}$) vid

slutet av Dag 2 och 3 över 0,1 µg/ml hos en majoritet av patienter. Medianvärdet för den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) var ungefär 1,2 µg/ml på Dag 1 och inträffade efter 5 till 7 timmar.

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

Förhållande mellan koncentration och effekt

Med hjälp av användning av en högspecifik NK_1 -receptor markör, har positronemissionstomografi (PET)-studier med friska unga män visat att aprepitant penetrerar hjärnan och upptar NK_1 -receptorer på ett dos- och plasma-koncentrationsberoende sätt. De plasmakoncentrationer av aprepitant som uppnåddes med 3-dagarsregimen med EMEND 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 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

En dospåse innehåller 125 mg aprepitant. Efter beredning innehåller 1 ml oral suspension 25 mg aprepitant.

Hjälpämne med känd effekt

En dospåse innehåller ungefär 125 mg sackaros och 468,7 mg laktos (vattenfritt).

Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Natriumlaurilsulfat

Sackaros

Laktos (vattenfritt)

Röd järnoxid (E172)

Natriumstearylumarat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Aprepitant

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:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100-R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100-R)$$

$$\text{PEC} = 0.0005 \mu\text{g/L}$$

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 = 10^6

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):

EC₅₀ 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

EC₅₀ 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

LC₅₀ 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 CO₂ 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

Oöppnad dospåse: 2 år.

Efter beredning: Den orala suspensionen kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30°C) i upp till 3 timmar. Den kan även förvaras i kylskåp (mellan 2°C och 8°C) i upp till 72 timmar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt Hållbarhet.

Särskilda anvisningar för destruktions

Innehållet från en dospåse för engångsbruk ska lösas upp i 4,6 ml vatten vilket ger en färdig koncentration om 25 mg per ml.

- För ytterligare detaljer rörande beredning och administrering av suspensionen, se bipacksedeln och instruktionen för sjukvårdspersonal för beredning av den orala suspensionen
- Använd den 5 ml orala doseringssprutan för att mäta upp 4,6 ml vatten. Häll sedan vattnet i blandningsbägaren
- Häll hela innehållet från dospåsen i vattnet och blanda
- Efter att innehållet i bägaren har blandats, mät upp den rekommenderade volymen (dosen) av suspension med den orala doseringssprutan. Välj den orala doseringsspruta som är lämpligast för den ordinerade dosen. Använd 1 ml doseringsspruta om dosen är 1 ml eller mindre och använd 5 ml doseringsspruta om dosen är mer än 1 ml. Ge dosen oralt. Om dosen inte administreras omedelbart efter uppmätning, kan den fyllda orala doseringssprutan förvaras i kylskåp (mellan 2 °C och 8 °C) i upp till 72 timmar innan användning.
- Den orala suspensionen kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30 °C) i upp till 3 timmar innan administrering.
- Kassera eventuell kvarvarande suspension och avfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till oral suspension.

Rosa till ljusrosa pulver.

Förpackningsinformation

Pulver till oral suspension 125 mg Rosa till ljusrosa pulver.
dospåse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*