

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

EMEND 125 mg kapsler, harde

EMEND 80 mg kapsler, harde

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 125 mg kapsel inneholder 125 mg aprepitant. Hver 80 mg kapsel inneholder 80 mg aprepitant.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver kapsel inneholder 125 mg sukrose (i 125 mg kapselen).

Hver kapsel inneholder 80 mg sukrose (i 80 mg kapselen).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsler, harde.

125 mg kapslene er ugjennomsiktige med hvit hoveddel og rosa deksel med "462" og "125 mg" trykket radially på hoveddelen med sort skrift. 80 mg kapslene er ugjennomsiktige med hvit hoveddel og deksel med "461" og "80 mg" trykket radially på hoveddelen med sort skrift.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med sterkt og moderat emetogen cancer-kjemoterapi hos voksne og ungdom fra 12 år.

EMEND 125 mg/80 mg gis som en del av en kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.2).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### Voksne

EMEND gis i 3 dager som del av et regime som inkluderer et kortikosteroid og en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist. Anbefalt dose er 125 mg oralt en gang daglig en time før oppstart av kjemoterapi på dag 1 og 80 mg oralt en gang daglig på dag 2 og 3 på morgenen.

Følgende doseringsregimer anbefales til voksne til forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med emetogen cancer-kjemoterapi:

### *Regime ved sterkt emetogen kjemoterapi*

	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4
EMEND	125 mg oralt	80 mg oralt	80 mg oralt	ingen
Deksametason	12 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt	8 mg oralt
5-HT <sub>3</sub> -antagonister	Standarddose av 5-HT <sub>3</sub> -antagonister. Se produktinformasjon for aktuell 5-HT <sub>3</sub> -antagonist for riktig doseringsinformasjon.	ingen	ingen	ingen

**Deksametason** skal gis 30 minutter før kjemoterapibehandling på dag 1 og om morgenen på dagene 2 til 4. Dosen av deksametason tar hensyn til virkestoffinteraksjoner.

### *Regime ved moderat emetogen kjemoterapi*

	Dag 1	Dag 2	Dag 3
EMEND	125 mg oralt	80 mg oralt	80 mg oralt
Deksametason	12 mg oralt	ingen	ingen
5-HT <sub>3</sub> -antagonister	Standarddose av 5-HT <sub>3</sub> -antagonister. Se produktinformasjon for aktuell 5-HT <sub>3</sub> -antagonist for riktig doseringsinformasjon.	ingen	ingen

**Deksametason** skal gis 30 minutter før kjemoterapibehandling på dag 1. Dosen av deksametason tar hensyn til virkestoffinteraksjoner.

### Pediatrik populasjon

#### *Ungdom (i alderen 12 til 17 år)*

EMEND gis i 3 dager som en del av et regime som inkluderer en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist. Anbefalt dosering av kapsler med EMEND er 125 mg oralt på dag 1 og 80 mg på dag 2 og 3. EMEND administreres oralt 1 time før kjemoterapi på dag 1, 2 og 3. EMEND bør administreres på morgenen hvis det ikke gis kjemoterapi på dag 2 og 3. Se preparatomtalen (SmPC) til den valgte 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten for hensiktsmessig doseringsinformasjon. Hvis et kortikosteroid, som deksametason, blir administrert samtidig med EMEND, skal kortikosteroiddosen administreres ved 50 % av vanlig dose (se pkt. 4.5 og 5.1).

Sikkerhet og effekt av 80 mg og 125 mg kapsel hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Se SmPC for pulver til mikstur, suspensjon for hensiktsmessig dosering til nyfødte, spedbarn og barn i alderen 6 måneder opptil 12 år.

### Generelt

Det er begrenset med effektdata for kombinasjoner med andre kortikosteroider og 5-HT<sub>3</sub>-antagonister. Se pkt. 4.5 for mer informasjon om samtidig administrering med kortikosteroider. Det henvises til SmPC for de 5-HT<sub>3</sub>-antagonister som administreres samtidig.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre (≥ 65 år)*

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre (se pkt. 5.2).

#### *Kjønn*

Ingen dosejustering er nødvendig på grunn av kjønn (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller for pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 5.2).

### Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild nedsatt leverfunksjon. Det er begrenset med data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Aprepitant må brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

### Administrasjonsmåte

Kapslene svelges hele.

EMEND kan tas uavhengig av måltid.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset med data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. EMEND må brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt 5.2).

### CYP3A4-interaksjoner

EMEND må gis med forsiktighet til pasienter som samtidig står på oralt administrert behandling med virkestoff som primært metaboliseres via CYP3A4 og som har smalt terapeutisk vindu, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloidderivater, fentanyl og kinidin (se pkt. 4.5). I tillegg må samtidig behandling med irinotekan utøves med spesiell forsiktighet da denne kombinasjonen kan resultere i økt toksisitet.

### Samtidig administrering med warfarin (et CYP2C9-substrat)

Hos pasienter som står på kronisk behandling med warfarin må International Normalized Ratio (INR) overvåkes nøye i løpet av behandlingen med EMEND og i 14 dager etter oppstart av hver 3-dagers kur med EMEND (se pkt. 4.5).

### Samtidig administrering av hormonelle antikonseptiva

Effekten av hormonelle antikonseptiva kan bli redusert under bruk og i 28 dager etter avsluttet bruk av EMEND. Alternative ikke-hormonelle metoder for prevensjon bør brukes under behandlingen med EMEND og i 2 måneder etter siste dose med EMEND (se pkt. 4.5).

### Innholdsstoffer

EMEND kapsler inneholder sukrose. Pasienter med de sjeldne arvelige sykdommene fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel må ikke ta dette legemidlet.

### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, og er så godt som ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Aprepitant (125 mg/80 mg) er et substrat, en moderat hemmer, og en induser av CYP3A4. Aprepitant er også en induser av CYP2C9. I løpet av behandlingen med EMEND er CYP3A4 hemmet. Etter behandlingens slutt forårsaker EMEND en forbigående mild induksjon av CYP2C9, CYP3A4 og glukuronidering. Aprepitant ser ikke ut til å interagere med P-glykoprotein-transportøren, som antydnet ut fra manglende interaksjon mellom aprepitant og digoksin.

## Effekt av aprepitant på farmakokinetikken til andre virkestoffer

### CYP3A4-hemming

Som en moderat hemmer av CYP3A4, kan aprepitant (125 mg/80 mg) øke plasmakonsentrasjonene av virkestoff som gis samtidig og som metaboliseres via CYP3A4. Total eksponering for oralt administrerte CYP3A4-substrater kan bli opp til ca. 3 ganger høyere i løpet av en 3-dagers behandling med EMEND; effekten av aprepitant på plasmakonsentrasjonene av intravenøst administrerte CYP3A4-substrater antas å være mindre. EMEND må ikke brukes samtidig med pimozyd, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.3). Hemming av CYP3A4 forårsaket av aprepitant kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse virkestoffene, og potensielt forårsake alvorlige eller livstruende reaksjoner. Forsiktighet anbefales ved samtidig behandling av EMEND og oralt administrerte virkestoffer som primært metaboliseres via CYP3A4 og som har smalt terapeutisk vindu, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og kinidin (se pkt. 4.4).

### *Kortikosteroider*

Deksametason: Den vanlige orale dosen av deksametason må reduseres med ca. 50 % når den gis sammen med EMEND 125 mg/80 mg. Det ble tatt hensyn til virkestoffinteraksjoner ved valg av dosen med deksametason til bruk i kliniske studier hos personer med kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV) (se pkt. 4.2). Under behandling med EMEND 125 mg på dag 1 samtidig med 20 mg deksametason oralt, og 80 mg/dag på dagene 2 til 5 samtidig med deksametason 8 mg oralt, ble AUC for deksametason, et CYP3A4-substrat, 2,2 ganger høyere på dagene 1 og 5.

Metylprednisolon: Den vanlige intravenøse dosen av metylprednisolon må reduseres med ca. 25 %, og den vanlige orale dosen av metylprednisolon må reduseres med ca. 50 % når den gis sammen med EMEND 125 mg/80 mg. Under behandling med EMEND 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 og 3, ble AUC for metylprednisolon, et CYP3A4-substrat, 1,3 ganger høyere på dag 1 og 2,5 ganger høyere på dag 3, når samtidig administrering av metylprednisolon 125 mg ble gitt intravenøst på dag 1 og 40 mg oralt på dagene 2 og 3.

Under kontinuerlig behandling med metylprednisolon, kan AUC for metylprednisolon reduseres i løpet av de to første ukene etter doseringsstart av EMEND, på grunn av aprepitants induserende effekt på CYP3A4. Denne effekten forventes å være mer uttalt for oralt administrert metylprednisolon.

### *Kjemoterapeutiske legemidler*

EMEND påvirket ikke farmakokinetikken til docetaxel gitt intravenøst på dag 1 eller vinorelbin gitt intravenøst på dag 1 og dag 8, da EMEND i farmakokinetiske studier ble gitt med doseringen 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3. Fordi effekten av EMEND på farmakokinetikken til CYP3A4-substrater gitt oralt er større enn effekten av EMEND på farmakokinetikken til CYP3A4-substrater gitt intravenøst, kan det ikke utelukkes interaksjon med oralt administrerte kjemoterapeutiske legemidler som metaboliseres primært eller delvis via CYP3A4 (f.eks. etoposid, vinorelbin). Det anbefales forsiktighet og nøye overvåking av pasienter som får legemidler som metaboliseres primært eller delvis av CYP3A4 (se pkt. 4.4). Tilfeller av nevrotoksisitet etter markedsføring, en potensiell bivirkning av ifosfamid, er blitt rapportert etter at aprepitant og ifosfamid ble administrert sammen.

### *Immunosuppressiva*

I løpet av det 3 dager lange behandlingsregimet ved kvalme- og oppkastfremkallende kjemoterapi er det forventet en forbigående moderat økning, etterfulgt av en mild nedgang, i eksponeringen av immunosuppressiva som metaboliseres via CYP3A4 (f. eks. ciklosporin, takrolimus, everolimus og sirolimus). Som følge av den korte varigheten av 3-dagers regimet og den tidsavhengige begrensede eksponeringsendringen, er reduksjon i dosen av immunosuppressiva ikke anbefalt i løpet av de 3 dagene med samtidig administrering med EMEND.

### *Midazolam*

De potensielle effektene av økte plasmakonsentrasjoner av midazolam eller andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) må vurderes når disse legemidlene gis sammen med EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND førte til at AUC for midazolam, som er et sensitivt CYP3A4-substrat, ble 2,3 ganger høyere på dag 1 og 3,3 ganger høyere på dag 5, når en oral enkeltdose av 2 mg midazolam ble gitt på dag 1 og dag 5 sammen med EMEND 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 til 5.

I en annen studie med intravenøs administrering av midazolam ble EMEND 125 mg gitt på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 og 3, og 2 mg midazolam ble gitt intravenøst før start av 3-dagers behandlingen med EMEND, samt på dagene 4, 8 og 15. EMEND økte AUC for midazolam med 25 % på dag 4 og reduserte AUC for midazolam med 19 % på dag 8 og med 4 % på dag 15. Disse effektene ble ikke ansett å være av klinisk betydning.

I en tredje studie med intravenøs og oral administrering av midazolam ble EMEND 125 mg gitt på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 og 3 sammen med ondansetron 32 mg på dag 1, deksametason 12 mg på dag 1 og 8 mg på dagene 2-4. Denne kombinasjonen (det vil si EMEND, ondansetron og deksametason) reduserte AUC for oral midazolam med 16 % på dag 6, 9 % på dag 8, 7 % på dag 15 og 17 % på dag 22. Disse effektene ble ikke ansett å være av klinisk betydning.

Ytterligere en studie ble gjennomført med intravenøs administrering av midazolam og EMEND. Midazolam 2 mg ble gitt intravenøst én time etter oral administrering av en enkeltdose EMEND 125 mg. AUC i plasma for midazolam ble 1,5 ganger høyere. Effekten ble ikke ansett å være av klinisk betydning.

### Induksjon

Som mild induser av CYP2C9, CYP3A4 og glukuronidering, kan aprepitant redusere plasmakonsentrasjonen av substrater som elimineres via disse veiene innen to uker etter oppstart av behandling. Denne effekten blir først synlig etter 3 dagers behandling med EMEND. For CYP2C9 og CYP3A4 er induksjonen forbigående med maksimum effekt oppnådd 3-5 dager etter avsluttet 3 dagers behandling med EMEND. Effekten opprettholdes i noen få dager, deretter reduseres den sakte og er klinisk ubetydelig to uker etter avsluttet behandling med EMEND. Mild induksjon av glukuronidering er også sett når 80 mg aprepitant gis oralt i 7 dager. Data mangler vedrørende effekt på CYP2C8 og CYP2C19. Forsiktighet anbefales når warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin eller andre virkestoff som er kjent for og metaboliseres via CYP2C9 gis i løpet av denne tidsperioden.

### *Warfarin*

Hos pasienter som står på kronisk behandling med warfarin må protrombintid (INR) overvåkes nøye i løpet av behandlingen med EMEND og i 2 uker etter hver 3-dagers kur med EMEND mot kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (se pkt. 4.4). En enkel 125 mg dose av EMEND ble gitt på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 og 3 til friske forsøkspersoner som var stabilisert på kronisk behandling med warfarin. Til tross for at det ikke var noen effekt av EMEND på plasma-AUC av R(+) eller S(-) warfarin bestemt på dag 3, så var det en 34 % reduksjon i laveste konsentrasjon av S(-) warfarin (et CYP2C9-substrat) fulgt av en 14 % reduksjon av INR 5 dager etter avsluttet dosering av EMEND.

### *Tolbutamid*

Når EMEND 125 mg ble gitt på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 og 3, ble AUC for tolbutamid (et CYP2C9-substrat) redusert med 23 % på dag 4, 28 % på dag 8 og 15 % på dag 15 når en enkeltdose tolbutamid 500 mg oralt ble gitt før start av 3-dagers behandlingen med EMEND, samt på dagene 4, 8 og 15.

### *Hormonelle antikonseptiva*

Effekten av hormonelle antikonseptiva kan bli redusert i løpet av og i 28 dager etter administrering av EMEND. Alternative ikke-hormonelle metoder for prevensjon bør benyttes under behandling med EMEND og i 2 måneder etter siste dose med EMEND.

I en klinisk studie ble enkeltdoser av et oralt antikonseptivum som inneholdt etinyløstradiol og noretindron gitt fra dag 1 til 21 samtidig med EMEND gitt som et regime bestående av 125 mg på dag 8 og 80 mg/dag på dagene 9 og 10, og samtidig med ondansetron 32 mg intravenøst på dag 8 og deksametason gitt som 12 mg på dag 8 og 8 mg/dag på dagene 9, 10 og 11. I løpet av dagene fra 9 til

21 i denne studien var det så mye som en 64 % reduksjon av etinyløstradiols bunnkonsentrasjon og så mye som en 60 % reduksjon av noretindrons bunnkonsentrasjon.

#### *5-HT<sub>3</sub>-antagonister*

I kliniske interaksjonsstudier hadde ikke aprepitant klinisk viktige effekter på farmakokinetikken til ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (den aktive metabolitten av dolasetron).

#### Effekten av andre legemidler på aprepitants farmakokinetikk

Samtidig behandling med EMEND og virkestoff som hemmer CYP3A4-aktivitet (f.eks. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og proteasehemmere) bør utøves med forsiktighet da denne kombinasjonen er forventet å resultere i flere ganger økte plasmakonsentrasjoner av aprepitant (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med EMEND og virkestoff som sterkt induserer CYP3A4-aktivitet (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital) må unngås da denne kombinasjonen kan resultere i reduserte plasmakonsentrasjoner av aprepitant som kan føre til redusert effekt av EMEND. Samtidig administrering av EMEND og urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), anbefales ikke.

#### *Ketokonazol*

Når en enkeltdose på 125 mg aprepitant ble gitt på dag 5 av en 10-dagers behandling med 400 mg/dag av ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, økte AUC for aprepitant ca. 5-ganger og gjennomsnittlig terminal halveringstid for aprepitant økte med ca. 3 ganger.

#### *Rifampicin*

Når en enkeltdose på 375 mg aprepitant ble gitt på dag 9 av et 14-dagers regime med 600 mg/dag av rifampicin, en sterk CYP3A4-induser, minsket AUC for aprepitant med ca. 91 % og gjennomsnittlig terminal halveringstid minsket med 68 %.

#### Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Prevensjon hos menn og kvinner

Effekten av hormonelle antikonseptiva kan bli redusert i løpet av og i 28 dager etter administrering av EMEND. Alternative ikke-hormonelle metoder for prevensjon bør benyttes under behandling med EMEND og i 2 måneder etter siste dose med EMEND (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Graviditet

Det finnes ingen kliniske data på bruk av aprepitant under graviditet. Muligheten for at aprepitant kan ha reproduksjonstoksiske effekter er ikke klarlagt da det i dyrestudiene ikke ble oppnådd eksponeringsnivåer over den terapeutiske eksponeringen hos mennesker med dosering 125 mg/80 mg. Disse studiene indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Mulige effekter på reproduksjon på grunn av endringer i neurokininreguleringen er ukjent. EMEND skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

#### Amming

Aprepitant utskilles i melk hos diende rotter. Det er ikke kjent om aprepitant utskilles i morsmelk. Amming anbefales ikke under behandling med EMEND.

#### Fertilitet

Muligheten for at aprepitant kan ha effekter på fertilitet er ikke klarlagt da det i dyrestudier ikke ble oppnådd eksponeringsnivåer over den terapeutiske eksponeringen hos mennesker. Disse fertilitetsstudiene indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til paring, fertilitet, embryo-/føtal utvikling eller spermie mengde og -motilitet (se pkt. 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

EMEND kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil, sykle og bruke maskiner. Svimmelhet og tretthet kan forekomme etter inntak av EMEND (se pkt. 4.8).

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til aprepitant har blitt evaluert hos ca. 6500 voksne i mer enn 50 studier, og 184 barn og ungdommer i 2 pivotale pediatriiske kliniske studier.

De vanligste bivirkningene rapportert med høyere insidens hos voksne behandlet med aprepitant-regimet sammenlignet med standard behandling ved sterkt emetogen kjemoterapi (HEC, Highly Emetogenic Chemotherapy) var: hikke (4,6 % versus 2,9 %), økning i alaninaminotransferase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsi (2,6 % versus 2,0 %) forstoppelse (2,4 % versus 2,0 %), hodepine (2,0 % versus 1,8 %), redusert appetitt (2,0 % versus 0,5 %). Den vanligste bivirkningen rapportert med høyere insidens hos pasienter behandlet med aprepitant-regimet sammenlignet med standard behandling ved moderat emetogen kjemoterapi (MEC, Moderately Emetogenic Chemotherapy) var tretthet (1,4 % versus 0,9 %).

De vanligste bivirkningene rapportert med høyere insidens hos pediatriiske pasienter behandlet med aprepitant-regimet sammenlignet med kontroll-regimet mens de ble behandlet med emetogen kjemoterapi mot kreft var hikke (3,3 % versus 0,0 %) og rødming (1,1 % versus 0,0 %).

##### Bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger ble observert i en samlet analyse av både HEC- eller MEC-studier med en høyere insidens med aprepitant enn ved standard behandling hos voksne eller pediatriiske pasienter, eller ved bruk etter markedsføring. Frekvenskategoriene vist i tabellen er fra studier hos voksne. Bivirkninger ble observert ved tilsvarende eller lavere frekvenser i de pediatriiske studiene, hvis ikke vist i tabellen. Noen mindre vanlige bivirkninger i den voksne populasjonen ble ikke observert i de pediatriiske studiene.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	kandidose, stafylokokkinfeksjon	sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	febril neutropeni, anemi	mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner	ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	redusert appetitt	vanlige
	polydipsi	sjeldne
Psykiatriske lidelser	engstelse	mindre vanlige
	desorientering, euforisk sinnstemning	sjeldne
Nevrologiske sykdommer	hodepine	vanlige
	svimmelhet, søvnighet	mindre vanlige
	kognitive lidelser, letargi, dysgeusi	sjeldne
Øyesykdommer	konjunktivitt	sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	tinnitus	sjeldne
Hjertesykdommer	palpasjoner	mindre vanlige
	bradykardi, kardiovaskulær sykdom	sjeldne
Karsykdommer	hetetokter/rødming	mindre vanlige



Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	hikke	vanlige
	orofaryngeal smerte, nysing, hoste, postnasalt drypp, halsirritasjon	sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	forstoppelse, dyspepsi	vanlige
	eruktasjon (oppstøt), kvalme <sup>†</sup> , oppkast <sup>†</sup> , gastroøsofageal reflukssykdom, abdominalsmerter, tørr munn, flatulens	mindre vanlige
	perforerende duodenalsår, stomatitt, abdominal distensjon, hard avføring, neutropen kolitt	sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	utslett, akne	mindre vanlige
	fotosensitivitetsreaksjoner, hyperhidrose, seborré, hudlesjon, kløende utslett, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse	sjeldne
	pruritus, urtikaria	ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskelsvakhet, muskelspasmer	sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	dysuri	mindre vanlige
	pollakisuri	sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	fatigue	vanlige
	asteni, utilpasshet	mindre vanlige
	ødem, ubehag i brystet, gangforstyrrelse	sjeldne
Undersøkelser	økning i ALAT	vanlige
	økning i ASAT, økning i alkalisk fosfatase	mindre vanlige
	hematuri, reduksjon av natrium i blodet, vekttap, redusert antall neutrofile, glukosuri, økt urinmengde	sjeldne

<sup>†</sup>Kvalme og oppkast var effektparameter i de første 5 dagene etter kjemoterapibehandling, og ble deretter bare rapportert som bivirkninger.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I forlengelsen av HEC- og MEC-studier med behandling av flere sykluser med kjemoterapi (opp til 6 tilleggssykluser) var bivirkningsprofilen hos voksne generelt lik den som ble observert i syklus 1.

I ytterligere en aktiv kontrollert klinisk studie på 1169 voksne pasienter som fikk aprepitant og HEC, var bivirkningsprofilen generelt lik som i de andre HEC-studier med aprepitant.

#### Ikke-CINV-studier

Ytterligere bivirkninger ble observert hyppigere hos voksne pasienter som ble behandlet med en enkelt dose med 40 mg aprepitant mot postoperativ kvalme og oppkast (PONV) enn hos pasienter som ble behandlet med ondansetron: smerter i øvre del av buken, unormale tarmlyder, forstoppelse\*, dysartri, dyspné, hypoestesi, insomni, miøse, kvalme, sanseforstyrrelse, mageubehag, subileus\*, redusert synsskarphet, hvesing.

\*Rapportert hos pasienter som tar en høyere dose aprepitant.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V\*.

## 4.9 Overdosering

Ved overdosering må EMEND seponeres og generell støttebehandling og overvåking iverksettes. På grunn av aprepitants antiemetiske virkning kan det hende at legemiddelindusert brekning ikke er effektivt.

Aprepitant kan ikke fjernes ved hemodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, ATC-kode: A04A-D12

Aprepitant er en selektiv høyaffinitets antagonist for human substans-P-neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-reseptorer.

#### 3-dagers-behandling med aprepitant hos voksne

I to randomiserte, dobbeltblinde studier med i alt 1094 voksne pasienter som fikk kjemoterapi inkludert cisplatin  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, ble aprepitant i kombinasjon med ondansetron/deksametason-behandling (se pkt. 4.2) sammenlignet med standard behandling (placebo pluss ondansetron 32 mg intravenøst gitt på dag 1 pluss deksametason 20 mg oralt på dag 1 og 8 og 8 mg oralt to ganger daglig på dag 2 til 4). Selv om den intravenøse dosen ondansetron var 32 mg i kliniske studier, så er det ikke den dosen som anbefales i dag. Se produktinformasjonen for den valgte 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten for riktig informasjon om dosering.

Evaluering av effekt baserte seg på følgende sammensatte mål: fullstendig respons (definert som ingen emetiske episoder, ingen tilleggsbehandling) primært i løpet av syklus 1. Resultatene ble evaluert for hver studie individuelt og for de 2 studiene kombinert.

Et sammendrag av de viktigste studieresultatene fra den kombinerte analysen er vist i tabell 1.

Tabell 1  
Prosentandel voksne pasienter som fikk sterkt emetogen kjemoterapi og som responderte per behandlingsgruppe og fase – syklus 1

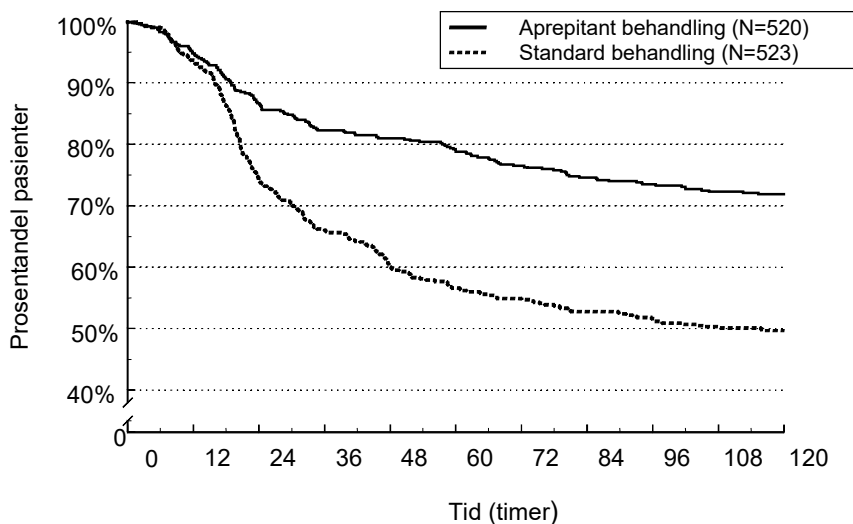
SAMMENSATTE MÅL	Aprepitant-behandling (N=521) <sup>†</sup>	Standard-behandling (N=524) <sup>†</sup>	Forskjeller*	
	%	%	%	(95 % KI)
<b>Fullstendig respons (ingen emese og ingen tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 timer	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 timer	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
<b>INDIVIDUELLE MÅL</b>				
<b>Ingen emese (ingen emetiske episoder uavhengig av bruk av tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 timer	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 timer	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
<b>Ingen signifikant kvalme (maksimum VAS &lt; 25 mm på en skala 0-100 mm)</b>				
Totalt (0-120 timer)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 timer	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

\* Konfidensintervallene ble kalkulert uten justering for kjønn og samtidig kjemoterapi, som var inkludert i den primære analysen av odds ratioer og logistiske modeller.

† En pasient som ble behandlet med aprepitant hadde bare data fra akuttfasen og ble ekskludert fra den totale analysen og analysen av den forsinkede fasen; en pasient på standard behandling hadde bare data fra den forsinkede fasen og ble ekskludert fra den totale analysen og analysen av akuttfasen.

Estimert tid til første emese i den kombinerte analysen er vist i et Kaplan-Meier-plot i figur 1.

Figur 1  
Prosentandel voksne pasienter som fikk sterkt emetogen kjemoterapi og som forblir frie for emese over tid – syklus 1



Statistisk signifikante forskjeller i effekt ble også observert i hver av de 2 individuelle studiene.

I de samme 2 kliniske studiene fortsatte 851 voksne pasienter i en forlengelse av studien med flere sykluser, opp til 5 tilleggssykluser, med kjemoterapi. Aprepitant-regimets effekt ble tilsynelatende opprettholdt gjennom alle syklusene.

I en randomisert dobbeltblind studie med totalt 866 voksne pasienter (864 kvinner, 2 menn) som fikk kjemoterapi som inkluderte cyklofosamid 750-1500 mg/m<sup>2</sup>; eller cyklofosamid 500-1500 mg/m<sup>2</sup> og doksorubicin ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) eller epirubicin ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), ble aprepitant i kombinasjon med et ondansetron/deksametason-regime (se pkt. 4.2) sammenlignet med standard behandling (placebo pluss ondansetron 8 mg oralt (to ganger på dag 1, og hver 12. time på dagene 2 og 3) pluss deksametason 20 mg oralt på dag 1).

Evaluering av effekt baserte seg på det sammensatte målet: fullstendig respons (definert som ingen emetiske episoder og ingen bruk av tilleggsbehandling) primært under syklus 1.

Et sammendrag av de viktigste studieresultatene er vist i tabell 2.

Tabell 2  
 Prosentandel voksne pasienter som responderte per behandlingsgruppe og fase – syklus 1  
 Moderat emetogen kjemoterapi

SAMMENSATTE MÅL	Aprepitant- behandling (N=433) <sup>†</sup> %	Standard- behandling (N=424) %	Forskjeller* %	(95 % KI)
<b>Fullstendig respons (ingen emese og ingen tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 timer	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 timer	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
<b>INDIVIDUELLE MÅL</b>				
<b>Ingen emese (ingen emetiske episoder uavhengig av bruk av tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 timer	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 timer	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
<b>Ingen signifikant kvalme (maksimum VAS &lt; 25 mm på en skala 0-100 mm)</b>				
Totalt (0-120 timer)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 timer	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 timer	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

\* Konfidensintervallene ble kalkulert uten justering for alderskategori (< 55 år, ≥ 55 år) og investigatorgruppe, som var inkludert i den primære analysen av odds ratioer og logistiske modeller.

<sup>†</sup> En pasient som ble behandlet med aprepitant hadde bare data fra akuttfasen og ble ekskludert fra den totale analysen og analysen av den forsinkede fasen.

I den samme kliniske studien fortsatte 744 voksne pasienter i en forlengelse av studien med flere sykluser, opp til 3 tilleggsykluser, med kjemoterapi. Aprepitant-regimets effekt ble tilsynelatende opprettholdt gjennom alle syklusene.

I en annen multisenter, randomisert, dobbeltblind, klinisk parallellgruppestudie ble behandlingsregimet med aprepitant sammenliknet med standard behandling hos 848 voksne pasienter (652 kvinner, 196 menn) som fikk kjemoterapi som inkluderte enhver intravenøs dose av oksaliplatin, karboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotekan, daunorubicin, doksorubicin, cyklofosfamid intravenøst (< 1500 mg/m<sup>2</sup>) eller cytarabin intravenøst (> 1 g/m<sup>2</sup>). Pasienter som fikk aprepitant-regimet fikk kjemoterapi for ulike tumortyper, inkludert 52 % brystcancer, 21 % gastrointestinale cancere (deriblant kolorektalcancer), 13 % lungecancer og 6 % gynekologiske cancere. Aprepitant-regimet kombinert med et ondansetron/deksametason-regime (se pkt. 4.2) ble sammenliknet med standard behandling (placebo kombinert med ondansetron 8 mg gitt oralt (to ganger daglig på dag 1 og hver 12. time på dag 2 og 3) i tillegg til deksametason 20 mg gitt oralt på dag 1).

Effekt ble vurdert på basis av følgende primære og sekundære hovedendepunkter: ingen emese i hele perioden (0 til 120 timer etter kjemoterapi), vurdering av sikkerhet og toleranse av aprepitant regimet gitt ved kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV) og fullstendig respons (definert som ingen emese og ingen tilleggsbehandling) i hele perioden (0 til 120 timer etter kjemoterapi). Ingen signifikant kvalme i hele perioden (0 til 120 timer etter kjemoterapi) ble i tillegg vurdert som forsøksendepunkt, og som post-hoc analyse i den akutte og forsinkede fasen.

Et sammendrag av de viktigste studieresultatene er vist i tabell 3.

Tabell 3  
 Prosentandel voksne pasienter som responderte per behandlingsgruppe og fase i studie 2 – syklus 1  
 Moderat emetogen kjemoterapi

	Aprepitant- behandling (N=425) %	Standard- behandling (N=406) %	Forskjeller* (95 % CI)	
<b>Fullstendig respons (ingen emese og ingen tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 timer	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 timer	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
<b>Ingen emese (ingen emetiske episoder uavhengig av bruk av tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 timer	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 timer	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
<b>Ingen signifikant kvalme (maksimum VAS &lt; 25 mm på en skala 0-100 mm)</b>				
Totalt (0-120 timer)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 timer	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 timer	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

\*Konfidensintervallene ble kalkulert uten justering for kjønn og region, som var inkludert i den primære analysen ved bruk av logistiske modeller.

Selv om resultatene numerisk sett var bedre uavhengig av alder, tumortype og kjønn, var fordelene ved kombinasjonsbehandling med aprepitant i den totale studiepopulasjonen hovedsakelig drevet av resultatene fra pasienter med dårlig kontroll av standardregimet, som blant annet kvinner. Fullstendig respons av aprepitant-regimet og standard behandling ble oppnådd hos henholdsvis 209/324 (65 %) og 161/320 (50 %) av kvinner, og 83/101 (82 %) og 68/87 (78 %) av menn.

#### Pediatrik populasjon

I et randomisert, dobbeltblind aktiv komparator-kontrollert klinisk studie som inkluderte 302 barn og ungdom (i alderen 6 måneder til 17 år) som fikk moderat eller sterkt emetogen kjemoterapi, ble aprepitant-regimet sammenlignet med et kontroll-regime for forebygging av CINV. Effekten av aprepitant-regimet ble evaluert i en enkel syklus (syklus 1). Pasientene hadde mulighet til å få aprepitant ved «open-label» i de neste syklusene (valgfri syklus 2-6), effekt ble imidlertid ikke vurdert i disse valgfrie syklusene. Aprepitant-regimet hos ungdom i alderen 12 til 17 år (n=47) bestod av EMEND kapsler 125 mg oralt på dag 1 og 80 mg på dag 2 og 3 i kombinasjon med ondansetron på dag 1. Aprepitant-regimet for barn i alderen 6 måneder opptil 12 år (n=105) bestod av EMEND pulver til mikstur, suspensjon 3,0 mg/kg (opp til 125 mg) oralt på dag 1 og 2,0 mg/kg (opp til 80 mg) oralt på dag 2 og 3 i kombinasjon med ondansetron på dag 1. Kontroll-regimet hos ungdom i alderen 12 til 17 år (n=48) og barn i alderen 6 måneder opptil 12 år (n=102) bestod av placebo for aprepitant på dag 1, 2 og 3 i kombinasjon med ondansetron på dag 1. EMEND eller placebo og ondansetron ble administrert henholdsvis 1 time og 30 minutter før oppstart av kjemoterapi. Intravenøs deksametason var tillatt etter vurdering av legen, som en del av antiemetika-regimet for pediatriske pasienter i begge aldersgruppene. En dosereduksjon (50 %) av deksametason var påkrevd for pediatriske pasienter som fikk aprepitant. Ingen dosereduksjon var påkrevd for pediatriske pasienter som fikk kontroll-regimet. 29 % av de pediatriske pasientene i aprepitant-regimet og 28 % av de pediatriske pasientene i kontroll-regimet brukte deksametason som en del av regimet i syklus 1.

Den antiemetiske effekten av EMEND ble vurdert i løpet av en 5-dagers (120 timer) periode etter oppstart av kjemoterapi på dag 1. Det primære endepunktet var fullstendig respons i den forsinkede fasen (25 til 120 timer etter oppstart av kjemoterapi) i syklus 1. Et sammendrag av de viktigste studieresultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4

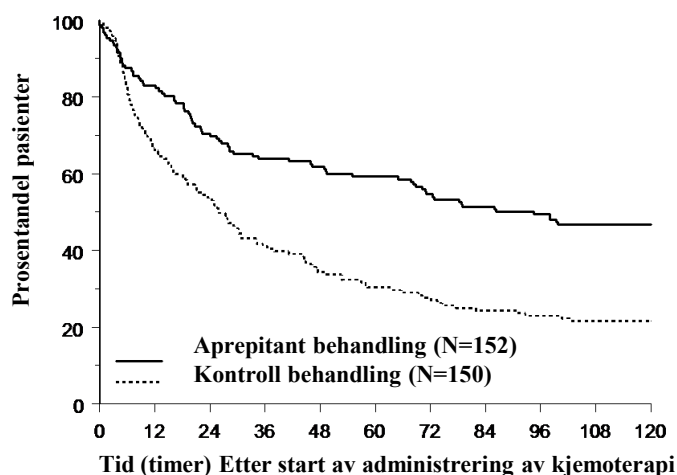
Antall (%) pediatriske pasienter med fullstendig respons og ingen oppkast per behandlingsgruppe og fase – syklus 1 (Intent to treat-populasjon)

	Aprepitant-regime n/m (%)	Kontroll-regime n/m (%)
<b>PRIMÆRENDEPUNKT</b>		
Fullstendig respons* – forsinket fase	77/152 (50,7) <sup>†</sup>	39/150 (26,0)
<b>ANDRE FORHÅNDSDEFINERTE ENDEPUNKT</b>		
Fullstendig respons* – akutfasen	101/152 (66,4) <sup>‡</sup>	78/150 (52,0)
Fullstendig respons* – totalfasen	61/152 (40,1) <sup>†</sup>	30/150 (20,0)
Ingen oppkast <sup>§</sup> – totalfasen	71/152 (46,7) <sup>†</sup>	32/150 (21,3)
*Fullstendig respons = ingen oppkast eller brekninger eller morgenoppkast og ingen bruk av tilleggsbehandling. <sup>†</sup> p < 0,01 sammenlignet med kontroll-regime. <sup>‡</sup> p < 0,05 sammenlignet med kontroll-regime. <sup>§</sup> Ingen oppkast = ingen oppkast eller brekninger eller morgenoppkast. n/m = antall pasienter med ønsket respons/antall pasienter inkludert ved tidspunktet. Akutfase: 0 til 24 timer etter oppstart av kjemoterapi. Forsinket fase: 25 til 120 timer etter oppstart av kjemoterapi. Total fase: 0 til 120 timer etter oppstart av kjemoterapi.		

Estimert tid til første oppkast etter oppstart av kjemoterapibehandling var lengre med aprepitant-regimet (estimert median tid til første oppkast var 94,5 timer) sammenlignet med kontrollregimegruppen (estimert median tid til første oppkast var 26,0 timer) som vist i Kaplan-Meier-plot i figur 2.

Figur 2

Tid til første hendelse med oppkast etter start av administrering av kjemoterapi - pediatriske pasienter i totalfasen – syklus 1 (Intent to treat-populasjon)



En effektanalyse av subpopulasjonene i syklus 1 viste at aprepitant-regimet ga bedre kontroll enn kontroll-regimet når det gjelder de fullstendige respons-endeponktene, uavhengig av aldersgruppe, kjønn, bruk av deksametason til antiemetisk profylakse, og emetogenitet av kjemoterapi.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aprepitant viser ikke-lineær farmakokinetikk. Både clearance og absolutt biotilgjengelighet reduseres med økende dose.

### Absorpsjon:

Gjennomsnittlig absolutt oral biotilgjengelighet for aprepitant er 67 % for 80 mg-kapselen og 59 % for 125 mg-kapselen. Gjennomsnittlig topp-plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) av aprepitant inntraff ved ca. 4 timer ( $t_{max}$ ). Oral administrering av kapselen sammen med en standard frokost på ca. 800 Kcal resulterte i en opp til 40 % økning av AUC for aprepitant. Denne økningen ansees ikke å være klinisk relevant.

Aprepitants farmakokinetikk er ikke-lineær i det kliniske doseringsintervallet. Hos friske unge voksne var økningen i  $AUC_{0-\infty}$  26 % større enn doseproporsjonal mellom 80 mg og 125 mg administrert som enkeltdoser etter inntak av mat.

Etter oral administrering av EMEND 125 mg som enkeltdose på dag 1 og 80 mg en gang daglig på dagene 2 og 3 var  $AUC_{0-24timer}$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD) henholdsvis  $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g} \cdot \text{timer/ml}$  på dag 1 og  $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g} \cdot \text{timer/ml}$  på dag 3.  $C_{max}$  var  $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$  og  $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$  på henholdsvis dag 1 og dag 3.

### Distribusjon

Aprepitant er sterkt proteinbundet, med et gjennomsnitt på 97 %. Geometrisk gjennomsnitt for tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state ( $V_{d,ss}$ ) er ca. 66 liter hos mennesker.

### Biotransformasjon

Aprepitant gjennomgår utstrakt metabolisme. Hos unge friske voksne utgjør aprepitant ca. 19 % av radioaktiviteten i plasma i løpet av 72 timer etter en intravenøs enkeltdose på 100 mg av [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, som er en prodrug av aprepitant, noe som indikerer en betydelig tilstedeværelse av metabolitter i plasma. Tolv metabolitter av aprepitant har blitt identifisert i humant plasma. Metabolismen av aprepitant skjer hovedsakelig via oksidasjon ved morfolin-ringen og dens sidekjedder, og de resulterende metabolittene er bare svakt aktive. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer indikerer at aprepitant hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4, og potensielt med et minimalt bidrag via CYP1A2 og CYP2C19.

### Eliminasjon

Aprepitant utskilles ikke uforandret i urin. Metabolitter utskilles i urin og via galleutskilling i feces. Etter en enkel intravenøs 100 mg dose med [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, som er en prodrug av aprepitant, il friske forsøkspersoner, ble 57 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 45 % i feces.

Plasmaclearance for aprepitant er doseavhengig, reduseres med økende dose og spenner fra ca. 60 til 72 ml/min i det terapeutiske doseområdet. Terminal halveringstid spenner fra ca. 9 til 13 timer.

### Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

*Eldre:* Etter oral administrering av en enkel 125 mg dose aprepitant på dag 1 og 80 mg en gang daglig på dagene 2 til 5, var  $AUC_{0-24timer}$  for aprepitant 21 % høyere på dag 1 og 36 % høyere på dag 5 hos eldre ( $\geq 65$  år) sammenlignet med yngre voksne.  $C_{max}$  var 10 % høyere på dag 1 og 24 % høyere på dag 5 hos eldre sammenlignet med yngre voksne. Disse forskjellene ansees ikke å være av klinisk betydning. Ingen dosejustering av EMEND er nødvendig for eldre pasienter.

*Kjønn:* Etter oral administrering av en enkel 125 mg dose aprepitant, var  $C_{max}$  for aprepitant 16 % høyere hos kvinner enn hos menn. Halveringstiden for aprepitant er 25 % kortere hos kvinner enn hos menn og  $t_{max}$  inntreffer omtrent på samme tid. Disse forskjellene ansees ikke å være av klinisk betydning. Ingen dosejustering av EMEND er nødvendig basert på kjønn.

*Nedsatt leverfunksjon:* Mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) påvirker ikke farmakokinetikken til aprepitant på et klinisk relevant nivå. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon. På grunnlag av tilgjengelige data kan det ikke trekkes noen konklusjoner med hensyn til en moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) på påvirkning av aprepitants farmakokinetikk. Det finnes ingen kliniske eller farmakokinetiske data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

*Nedsatt nyrefunksjon:* En enkeltdose av EMEND på 240 mg ble gitt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $CrCl < 30$  ml/min) og til pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) med behov for hemodialyse.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, falt  $AUC_{0-\infty}$  for total aprepitant (ubundet og proteinbundet) med 21 % og  $C_{max}$  falt med 32 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Hos pasienter med ESRD som fikk hemodialyse, falt  $AUC_{0-\infty}$  for total aprepitant med 42 % og  $C_{max}$  falt med 32 %. På grunn av moderate reduksjoner i proteinbinding av aprepitant hos pasienter med nyresykdom, ble ikke AUC for det farmakologisk aktive ubundne legemidlet signifikant påvirket hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Hemodialyse gjennomført 4 eller 48 timer etter dosering hadde ingen signifikant effekt på aprepitants farmakokinetikk; mindre enn 0,2 % av dosen ble gjenfunnet i dialysatet.

Ingen dosejustering av EMEND er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter med ESRD som får hemodialyse.

*Pediatrik populasjon:* Dosering av aprepitant kapsler (125/80/80-mg) til ungdom (i alderen fra 12 til 17 år), som en del av en 3-dagers behandling, oppnådde  $AUC_{0-24 \text{ timer}}$  over  $17 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  på dag 1 med konsentrasjoner ( $C_{min}$ ) over  $0,4 \mu\text{g/ml}$  hos de fleste av pasientene ved slutten av dag 2 og 3. Median topp-plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) var ca.  $1,3 \mu\text{g/ml}$  på dag 1 og inntraff ved ca. 4 timer. Dosering av pulver til mikstur, suspensjon (3/2/2-mg/kg) til pasienter i alderen 6 måneder opp til 12 år som en del av en 3-dagers behandling oppnådde  $AUC_{0-24 \text{ timer}}$  over  $17 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  på dag 1 med konsentrasjoner ( $C_{min}$ ) over  $0,1 \mu\text{g/ml}$  hos de fleste av pasientene ved slutten av dag 2 og 3. Median topp-plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) var ca.  $1,2 \mu\text{g/ml}$  på dag 1 og inntraff mellom 5 og 7 timer.

En populasjons-farmakokinetisk analyse av aprepitant hos pediatriske pasienter (i alderen 6 måneder til 17 år) foreslår at kjønn og rase ikke har betydningsfull klinisk effekt på farmakokinetikken til aprepitant.

#### Sammenheng mellom konsentrasjon og effekt

Ved å bruke en svært spesifikk  $NK_1$ -reseptor indikator, har positronemisjonstomografi (PET)-studier hos friske unge menn vist at aprepitant trenger inn i hjernen og bindes til  $NK_1$ -reseptorene. Bindingen er dose- og plasmakonsentrasjonsavhengig. Det antas at plasmakonsentrasjonene av aprepitant som oppnås ved 3-dagers behandling med EMEND hos voksne fører til binding til mer enn 95 % av hjernens  $NK_1$ -reseptorer.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkeltdosering og gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Imidlertid må det bemerkes at systemisk eksponering hos gnagere var lik eller endog lavere enn terapeutisk eksponering hos mennesker ved bruk av doseringen 125 mg/80 mg. Spesielt er eksponeringen hos dyr ikke tilstrekkelig til å gi en adekvat risikovurdering for menneske, selv om det ikke ble observert noen bivirkninger i reproduksjonsstudier ved humane eksponeringsnivåer.

I en juvenil toksisitetsstudie med rotter behandlet fra dag 10 etter fødsel til dag 63, medførte aprepitant en tidligere vaginal åpning hos hunndyr fra 250 mg/kg to ganger daglig og til forsinket preputial separasjon hos hanndyr fra 10 mg/kg to ganger daglig. Det var ingen forskjell fra klinisk relevant eksponering. Det var ingen behandlingsrelaterte effekter på paring, fertilitet eller embryo-/føtal overlevelse, og ingen patologiske forandringer i reproduksjonsorganene. I en juvenil toksisitetsstudie med hunder behandlet fra dag 14 etter fødsel til dag 42, ble det observert en nedgang i testikkelvekt og Leydig-cellestørrelse hos hanndyr ved 6 mg/kg/dag. Det ble observert økende livmorvekt, hypertrofi av livmor og livmorhals, og ødem i vaginalt vev hos hunndyr fra 4 mg/kg/dag. Det var ingen forskjell fra klinisk relevant eksponering av aprepitant. Disse funnene er ikke ansett å være klinisk relevante for korttidsbehandling i henhold til anbefalt doseringsregime.



## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Innhold kapsel

Sukrose

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Hydroksypropylcellulose (E 463)

Natriumlaurylsulfat

#### Kapselskallet (125 mg)

Gelatin

Titandioksid (E 171)

Rødt jernoksid (E 172)

Gult jernoksid (E 172)

#### Kapselskallet (80 mg)

Gelatin

Titandioksid (E 171)

#### Blekk til påskrift

Skjellakk

Kaliumhydroksid

Sort jernoksid (E 172)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Forskjellige pakningsstørrelser med forskjellige styrker er tilgjengelig.

Aluminiumblister inneholdende en 80 mg kapsel.

Aluminiumblister inneholdende to 80 mg kapsler.

5 aluminiumblistere som hver inneholder en 80 mg kapsel.

Aluminiumblister inneholdende en 125 mg kapsel.

5 aluminiumblistere som hver inneholder en 125 mg kapsel.

Aluminiumblister inneholdende en 125 mg kapsel og to 80 mg kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/262/001  
EU/1/03/262/002  
EU/1/03/262/003  
EU/1/03/262/004  
EU/1/03/262/005  
EU/1/03/262/006

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. november 2003  
Dato for siste fornyelse: 22. september 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

EMEND 125 mg pulver til mikstur, suspensjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder 125 mg aprepitant. Etter rekonstituering inneholder 1 ml mikstur, suspensjon 25 mg aprepitant.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver dosepose inneholder ca. 125 mg sukrose og 468,7 mg laktose (vannfri).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon.

Rosa, til svakt rosa pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

Forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med sterkt og moderat emetogen cancer-kjemoterapi hos barn, spedbarn og nyfødte i alderen 6 måneder opp til 12 år.

EMEND pulver til mikstur, suspensjon gis som en del av en kombinasjonsbehandling (se pkt. 4.2).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Tilberedning og oppmåling av mikstur, suspensjon bør kun utføres av helsepersonell.

#### Dosering

##### Pediatrisk populasjon

*Nyfødte, spedbarn og barn (i alderen 6 måneder opp til 12 år, og ikke mindre enn 6 kg)*

EMEND gis i 3 dager som en del av et regime som inkluderer en 5-HT<sub>3</sub>-antagonist. Anbefalt dosering av EMEND pulver til mikstur, suspensjon er basert på vekt, som spesifisert i tabellen nedenfor.

EMEND administreres oralt 1 time før kjemoterapi på dag 1, 2 og 3. EMEND bør administreres på morgenen hvis det ikke gis kjemoterapi på dag 2 og 3. Se preparatomtalen (SmPC) til den valgte 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten for hensiktsmessig doseringsinformasjon. Hvis et kortikosteroid, som deksametason, blir administrert samtidig med EMEND, skal kortikosteroiddosen administreres ved 50 % av vanlig dose (se pkt. 4.5 og 5.1).

Anbefalt dose av EMEND mikstur, suspensjon hos pediatriske pasienter i alderen 6 måneder opp til 12 år

	<b>Dag 1</b>	<b>Dag 2</b>	<b>Dag 3</b>
EMEND mikstur, suspensjon	3 mg/kg oralt Maksimum dose 125 mg	2 mg/kg oralt Maksimum dose 80 mg	2 mg/kg oralt Maksimum dose 80 mg
25 mg/ml			

Effekten av 125 mg pulver til mikstur, suspensjon hos barn 12 år og eldre har ikke blitt fastslått. For ungdom i alderen 12 til 17 år, er EMEND tilgjengelig som kapsler med 80 mg eller 125 mg aprepitant.

Sikkerhet og effekt av 125 mg pulver til mikstur, suspensjon hos nyfødte under 6 måneder eller som veier mindre enn 6 kg har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Generelt

Det er begrenset med effektdata for kombinasjoner med andre kortikosteroider og 5-HT<sub>3</sub>-antagonister. Se pkt. 4.5 for mer informasjon om samtidig administrering med kortikosteroider. Det henvises til SmPC for de 5-HT<sub>3</sub>-antagonister som administreres samtidig.

#### Spesielle populasjoner

##### Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig på grunn av kjønn (se pkt. 5.2).

##### Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller for pasienter med terminal nyresykdom som gjennomgår hemodialyse (se pkt. 5.2).

##### Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild nedsatt leverfunksjon. Det er begrenset med data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Aprepitant må brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Miksturen kan tas uavhengig av måltid.

For instruksjoner om tilberedning og administrering av miksturen, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset med data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Aprepitant må brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

#### CYP3A4-interaksjoner

EMEND må gis med forsiktighet til pasienter som samtidig står på oralt administrert behandling med virkestoffer som primært metaboliseres via CYP3A4 og som har smalt terapeutisk vindu, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloidderivater, fentanyl og kinidin (se pkt. 4.5). I tillegg må samtidig behandling med irinotekan utøves med spesiell forsiktighet da denne kombinasjonen kan resultere i økt toksisitet.

#### Samtidig administrering av warfarin (et CYP2C9-substrat)

Hos pasienter som står på kronisk behandling med warfarin, må International Normalized Ratio (INR) overvåkes nøye i løpet av behandlingen med EMEND og i 14 dager etter hver 3-dagers-kur med EMEND (se pkt. 4.5).

#### Samtidig administrering av hormonelle antikonseptiva

Effekten av hormonelle antikonseptiva kan bli redusert under bruk og i 28 dager etter avsluttet bruk av EMEND. Alternative ikke-hormonelle metoder for prevensjon bør brukes under behandlingen med EMEND og i 2 måneder etter siste dose med EMEND (se pkt. 4.5).

#### Innholdsstoffer

EMEND pulver til mikstur, suspensjon inneholder sukrose og laktose. Pasienter med de sjeldne arvelige sykdommene fruktose- eller galaktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon, en sjelden form for arvelig laktasemangel (total lactase deficiency) eller sukrase-isomaltasemangel må ikke ta dette legemidlet.

#### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dosepose, og er så godt som ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Aprepitant (125 mg/80 mg) er et substrat, en moderat hemmer og en induser av CYP3A4. Aprepitant er også en induser av CYP2C9. I løpet av behandlingen med EMEND er CYP3A4 hemmet. Etter behandlingens slutt forårsaker EMEND en forbigående mild induksjon av CYP2C9, CYP3A4 og glukuronidering. Aprepitant ser ikke ut til å interagere med P-glykoprotein-transportøren, som antydnet ut fra manglende interaksjon mellom aprepitant og digoksin.

#### Effekt av aprepitant på farmakokinetikken til andre virkestoffer

##### CYP3A4-hemming

Som en moderat hemmer av CYP3A4, kan aprepitant (125 mg/80 mg) øke plasmakonsentrasjonene av virkestoff som gis samtidig og som metaboliseres via CYP3A4. Total eksponering for oralt administrerte CYP3A4-substrater kan bli opp til ca. 3 ganger høyere i løpet av en 3-dagers behandling med EMEND; effekten av aprepitant på plasmakonsentrasjonene av intravenøst administrerte CYP3A4-substrater antas å være mindre. EMEND må ikke brukes samtidig med pimozid, terfenadin, astemizol eller cisaprid (se pkt. 4.3). Hemming av CYP3A4 forårsaket av aprepitant kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse virkestoffene og potensielt forårsake alvorlige eller livstruende reaksjoner. Forsiktighet anbefales ved samtidig behandling av EMEND og oralt administrerte virkestoffer som primært metaboliseres via CYP3A4 og som har smalt terapeutisk vindu, som ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanyl og kinidin (se pkt. 4.4).

##### *Kortikosteroider*

Deksametason: Den vanlige orale dosen av deksametason må reduseres med ca. 50 % når den gis sammen med EMEND 125 mg/80 mg. Det ble tatt hensyn til virkestoffinteraksjoner ved valg av dosen med deksametason til bruk i kliniske studier hos pasienter med kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV) (se pkt. 4.2). Under behandling med EMEND 125 mg på dag 1 samtidig med 20 mg deksametason oralt, og 80 mg/dag på dagene 2 til 5 samtidig med deksametason 8 mg oralt, ble AUC for deksametason, et CYP3A4-substrat, 2,2 ganger høyere på dagene 1 og 5.

Metylprednisolon: Den vanlige intravenøse dosen av metylprednisolon må reduseres med ca. 25 %, og den vanlige orale dosen av metylprednisolon må reduseres med ca. 50 % når den gis sammen med EMEND 125 mg/80 mg. Under behandling med EMEND 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 og 3, ble AUC for metylprednisolon, et CYP3A4-substrat, 1,3 ganger høyere på dag 1 og med 2,5 ganger høyere på dag 3, når samtidig administrering av metylprednisolon 125 mg ble gitt intravenøst på dag 1 og 40 mg oralt på dagene 2 og 3.

Under kontinuerlig behandling med metylprednisolon, kan AUC for metylprednisolon reduseres i løpet av de to første ukene etter doseringsstart av EMEND, på grunn av aprepitants induserende effekt på CYP3A4. Denne effekten forventes å være mer uttalt for oralt administrert metylprednisolon.

#### *Kjemoterapeutiske legemidler*

EMEND påvirket ikke farmakokinetikken til docetaxel gitt intravenøst på dag 1 eller vinorelbin gitt intravenøst på dag 1 og dag 8, da EMEND i farmakokinetiske studier ble gitt med doseringen 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dag 2 og 3. Fordi effekten av EMEND på farmakokinetikken til CYP3A4-substrater gitt oralt er større enn effekten av EMEND på farmakokinetikken til CYP3A4-substrater gitt intravenøst, kan det ikke utelukkes interaksjon med oralt administrerte kjemoterapeutiske legemidler som metaboliseres primært eller delvis via CYP3A4 (f. eks. etoposid, vinorelbin). Det anbefales forsiktighet og nøye overvåking av pasienter som får legemidler som metaboliseres primært eller delvis av CYP3A4 (se pkt. 4.4). Tilfeller av nevrotoksisitet etter markedsføring, en potensiell bivirkning av ifosfamid, er blitt rapportert etter at aprepitant og ifosfamid ble administrert sammen.

#### *Immunosuppressiva*

I løpet av det 3 dager lange behandlingsregimet ved kvalme- og oppkastfremkallende kjemoterapi er det forventet en forbigående moderat økning, etterfulgt av en mild nedgang, i eksponeringen av immunosuppressiva som metaboliseres via CYP3A4 (f. eks. ciklosporin, takrolimus, everolimus og sirolimus). Som følge av den korte varigheten av 3-dagers-regimet og den tidsavhengige begrensede eksponeringsendringen, er reduksjon i dosen av immunosuppressiva ikke anbefalt i løpet av de 3 dagene med samtidig administrering med EMEND.

#### *Midazolam*

De potensielle effektene av økte plasmakonsentrasjoner av midazolam eller andre benzodiazepiner metabolisert via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) må vurderes når disse legemidlene gis sammen med EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND førte til at AUC for midazolam, som er et sensitivt CYP3A4-substrat, ble 2,3 ganger høyere på dag 1 og 3,3 ganger høyere på dag 5, når en enkelt oral dose på 2 mg midazolam ble gitt på dag 1 og dag 5 sammen med EMEND 125 mg på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 til 5.

I en annen studie med intravenøs administrering av midazolam ble EMEND 125 mg gitt på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 og 3, og 2 mg midazolam ble gitt intravenøst før start av 3-dagers behandlingen med EMEND, samt på dagene 4, 8 og 15. EMEND økte AUC for midazolam med 25 % på dag 4 og reduserte AUC for midazolam med 19 % på dag 8 og med 4 % på dag 15. Disse effektene ble ikke ansett å være av klinisk betydning.

I en tredje studie med intravenøs og oral administrering av midazolam ble EMEND 125 mg gitt på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 og 3 sammen med ondansetron 32 mg på dag 1, deksametason 12 mg på dag 1 og 8 mg på dagene 2-4. Denne kombinasjonen (det vil si EMEND, ondansetron og deksametason) reduserte AUC for oral midazolam med 16 % på dag 6, 9 % på dag 8, 7 % på dag 15 og 17 % på dag 22. Disse effektene ble ikke ansett å være av klinisk betydning.

Ytterligere en studie ble gjennomført med intravenøs administrering av midazolam og EMEND. Midazolam 2 mg ble gitt intravenøst én time etter oral administrering av en enkelt dose EMEND 125 mg. AUC i plasma for midazolam ble 1,5 ganger høyere. Effekten ble ikke ansett å være av klinisk betydning.

#### *Induksjon*

Som mild induser av CYP2C9, CYP3A4 og glukuronidering, kan aprepitant redusere plasmakonsentrasjonen av substrater som elimineres via disse veiene innen to uker etter oppstart av behandling. Denne effekten blir først synlig etter avsluttet 3-dagers behandling med EMEND. For CYP2C9- og CYP3A4-substrater er induksjonen forbigående med maksimal effekt 3-5 dager etter avsluttet 3 dagers behandling med EMEND. Effekten opprettholdes i noen få dager. Deretter reduseres den sakte og er klinisk ubetydelig to uker etter avsluttet behandling med EMEND. Mild induksjon av

glukuronidering er også sett når 80 mg aprepitant gis oralt i 7 dager. Data mangler vedrørende effekt på CYP2C8 og CYP2C19. Forsiktighet anbefales når warfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenytoin eller andre virkestoffer som er kjent for og metaboliseres via CYP2C9 gis i løpet av denne tidsperioden.

#### *Warfarin*

Hos pasienter som står på kronisk behandling med warfarin må protrombintid (INR) overvåkes nøye i løpet av behandlingen med EMEND og i 2 uker etter hver 3-dagers kur med EMEND mot kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (se pkt. 4.4). En enkel 125 mg dose av EMEND ble gitt på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 og 3 til friske forsøkspersoner som var stabilisert på kronisk behandling med warfarin. Til tross for at det ikke var noen effekt av EMEND på plasma-AUC av R(+) eller S(-) warfarin bestemt på dag 3, så var det en 34 % reduksjon i laveste konsentrasjon av S(-) warfarin (et CYP2C9-substrat) fulgt av en 14 % reduksjon av INR 5 dager etter avsluttet behandling med EMEND.

#### *Tolbutamid*

Når EMEND 125 mg ble gitt på dag 1 og 80 mg/dag på dagene 2 og 3, ble AUC for tolbutamid (et CYP2C9-substrat) redusert med 23 % på dag 4, 28 % på dag 8 og 15 % på dag 15 når en enkeltdose tolbutamid 500 mg oralt ble gitt før start av 3-dagers behandlingen med EMEND, samt på dagene 4, 8 og 15.

#### *Hormonelle antikonseptiva*

Effekten av hormonelle antikonseptiva kan bli redusert i løpet av og i 28 dager etter administrering av EMEND. Alternative ikke-hormonelle metoder for prevensjon bør benyttes under behandling med EMEND og i 2 måneder etter siste dose med EMEND.

I en klinisk studie ble enkeltdoser av et oralt antikonseptivum som inneholdt etinyløstradiol og noretindron gitt fra dag 1 til 21 samtidig med EMEND gitt som et regime bestående av 125 mg på dag 8 og 80 mg/dag på dagene 9 og 10, og samtidig med ondansetron 32 mg intravenøst på dag 8 og deksametason gitt som 12 mg på dag 8 og 8 mg/dag på dagene 9, 10 og 11. I løpet av dagene fra 9 til 21 i denne studien var det så mye som en 64 % reduksjon av etinyløstradiols bunnkonsentrasjon og så mye som en 60 % reduksjon av noretindrons bunnkonsentrasjon.

#### *5-HT<sub>3</sub>-antagonister*

I kliniske interaksjonsstudier hadde ikke aprepitant klinisk viktige effekter på farmakokinetikken til ondansetron, granisetron eller hydrodolasetron (den aktive metabolitten av dolasetron).

#### Effekten av andre legemidler på aprepitants farmakokinetikk

Samtidig behandling med EMEND og virkestoff som hemmer CYP3A4-aktivitet (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromycin, telitromycin, nefazodon og proteasehemmere) bør utøves med forsiktighet da denne kombinasjonen er forventet å resultere i flere ganger økte plasmakonsentrasjoner av aprepitant (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med EMEND og virkestoff som sterkt induserer CYP3A4-aktivitet (f.eks. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital) må unngås da denne kombinasjonen kan resultere i reduserte plasmakonsentrasjoner av aprepitant som kan føre til redusert effekt av EMEND. Samtidig administrering av EMEND og urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), anbefales ikke.

#### *Ketokonazol*

Når en enkeltdose på 125 mg aprepitant ble gitt på dag 5 av en 10-dagers behandling med 400 mg/dag av ketokonazol, en sterk CYP3A4-hemmer, økte AUC for aprepitant ca. 5 ganger og gjennomsnittlig terminal halveringstid for aprepitant økte med ca. 3 ganger.

### Rifampicin

Når en enkeltdose på 375 mg aprepitant ble gitt på dag 9 av et 14-dagers regime med 600 mg/dag av rifampicin, en sterk CYP3A4-induser, minsket AUC for aprepitant med ca. 91 % og gjennomsnittlig terminal halveringstid minsket med 68 %.

### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Prevensjon hos menn og kvinner

Effekten av hormonelle antikonseptiva kan bli redusert i løpet av og i 28 dager etter administrering av EMEND. Alternative ikke-hormonelle metoder for prevensjon bør benyttes under behandling med EMEND og i 2 måneder etter siste dose med EMEND (se pkt. 4.4 og 4.5).

### Graviditet

Det finnes ingen kliniske data på bruk av aprepitant under graviditet. Muligheten for at aprepitant kan ha reproduksjonstoksiske effekter er ikke klarlagt, da det i dyrestudiene ikke ble oppnådd eksponeringsnivåer over den terapeutiske eksponeringen hos mennesker med dosering 125 mg/80 mg. Disse studiene indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Mulige effekter på reproduksjon på grunn av endringer i neurokininreguleringen er ukjent. EMEND skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

### Amming

Aprepitant utskilles i melk hos diende rotter. Det er ikke kjent om aprepitant utskilles i morsmelk. Amming anbefales ikke under behandling med EMEND.

### Fertilitet

Muligheten for at aprepitant kan ha effekter på fertilitet er ikke klarlagt da det i dyrestudier ikke ble oppnådd eksponeringsnivåer over den terapeutiske eksponeringen hos mennesker. Disse fertilitetsstudiene indikerte ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til paring, fertilitet, embryo-/føtal utvikling eller spermimengde og -motilitet (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

EMEND kan ha en liten påvirkning på evnen til sykle og bruke maskiner. Svimmelhet og tretthet kan forekomme etter inntak av EMEND (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til aprepitant har blitt evaluert hos ca. 6500 voksne i mer enn 50 studier, og 184 barn og ungdommer i 2 pivotale pediatriske kliniske studier.

De vanligste bivirkningene rapportert med høyere insidens hos voksne behandlet med aprepitant-regimet sammenlignet med standard behandling ved sterkt emetogen kjemoterapi (HEC, Highly Emetogenic Chemotherapy) var: hikke (4,6 % versus 2,9 %), økning i alaninaminotransferase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsi (2,6 % versus 2,0 %) forstoppelse (2,4 % versus 2,0 %), hodepine (2,0 % versus 1,8 %), redusert appetitt (2,0 % versus 0,5 %). Den vanligste bivirkningen rapportert med høyere insidens hos pasienter behandlet med aprepitant-regimet sammenlignet med standard behandling ved moderat emetogen kjemoterapi (MEC, Moderate Emetogenic Chemotherapy) var fatigue (1,4 % versus 0,9 %).

De vanligste bivirkningene rapportert med høyere insidens hos pediatriske pasienter behandlet med aprepitant-regimet sammenlignet med kontroll-regimet mens de ble behandlet med emetogen kjemoterapi mot kreft var hikke (3,3 % versus 0,0 %) og rødming (1,1 % versus 0,0 %).



### Bivirkninger i tabellform

Følgende bivirkninger ble observert i en samlet analyse av både HEC- eller MEC-studier med en høyere insidens med aprepitant enn ved standard behandling hos voksne eller pediatriske pasienter, eller ved bruk etter markedsføring. Frekvenskategoriene vist i tabellen er fra studier hos voksne. Bivirkninger ble observert ved tilsvarende eller lavere frekvenser i de pediatriske studiene, hvis ikke vist i tabellen. Noen mindre vanlige bivirkninger i den voksne populasjonen ble ikke observert i de pediatriske studiene.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	kandidose, stafylokokkinfeksjon	sjeldne
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	febril neutropeni, anemi	mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	hypersensitivitetsreaksjoner inkludert anafylaktiske reaksjoner	ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	reduert appetitt	vanlige
	polydipsi	sjeldne
Psykiatriske lidelser	engstelse	mindre vanlige
	desorientering, euforisk sinnstemning	sjeldne
Nevrologiske sykdommer	hodepine	vanlige
	svimmelhet, søvnighet	mindre vanlige
	kognitive lidelser, letargi, dysgeusi	sjeldne
Øyesykdommer	konjunktivitt	sjeldne
Sykdommer i øre og labyrint	tinnitus	sjeldne
Hjertesykdommer	palpitasjoner	mindre vanlige
	bradykardi, kardiovaskulær sykdom	sjeldne
Karsykdommer	hetetokter/rødming	mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	hikke	vanlige
	orofaryngeal smerte, nysing, hoste, postnasalt drypp, halsirritasjon	sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	forstoppelse, dyspepsi	vanlige
	eruktasjon (oppstøt), kvalme <sup>†</sup> , oppkast <sup>†</sup> , gastroøsofageal reflukssykdom, magesmerte, tørr munn, flatulens	mindre vanlige
	perforerende duodenalsår, stomatitt, abdominal distensjon, hard avføring, neutropen kolitt	sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	utslett, akne	mindre vanlige
	fotosensitivitetsreaksjoner, hyperhidrose, seborré, hudlesjon, kløende utslett, Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse	sjeldne
	pruritus, urtikaria	ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	muskelsvakhhet, muskelspasmer	sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	dysuri	mindre vanlige
	pollakisuri	sjeldne

Organklassesytem	Bivirkning	Frekvens
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	fatigue	vanlige
	asteni, utilpasshet	mindre vanlige
	ødem, ubehag i brystet, gangforstyrrelse	sjeldne
Undersøkelser	økning i ALAT	vanlige
	økning i ASAT, økning i alkalisk fosfatase	mindre vanlige
	hematuri, reduksjon av natrium i blodet, vekttap, redusert antall neutrofile, glukosuri, økt urinmengde	sjeldne

†Kvalme og oppkast var effektparameter i de første 5 dagene etter kjemoterapibehandling, og ble deretter bare rapportert som bivirkninger.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I forlengelsen av HEC- og MEC-studier med behandling av flere sykluser med kjemoterapi (opp til 6 tilleggssykluser) var bivirkningsprofilen hos voksne generelt lik den som ble observert i syklus 1.

I ytterligere en aktiv-kontrollert klinisk studie på 1169 voksne pasienter som fikk aprepitant og HEC, var bivirkningsprofilen generelt lik som i de andre HEC-studiene med aprepitant.

#### Ikke-CINV-studier

Ytterligere bivirkninger ble observert hyppigere hos voksne pasienter som ble behandlet med en enkeltdose med 40 mg aprepitant mot postoperativ kvalme og oppkast (PONV) enn hos pasienter som ble behandlet med ondansetron: smerter i øvre del av buken, unormale tarmlyder, forstoppelse\*, dysartri, dyspné, hypoestesi, insomni, miøse, kvalme, sanseforstyrrelse, mageubehag, subileus\*, redusert synsskarphet, hvesing.

\*Rapportert hos pasienter som tar en høyere dose aprepitant.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Ved overdosering må EMEND seponeres og generell støttebehandling og overvåking iverksettes. På grunn av aprepitants antiemetiske virkning kan det hende at legemiddelindusert brekning ikke er effektivt.

Aprepitant kan ikke fjernes ved hemodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, ATC-kode: A04A D12

Aprepitant er en selektiv høyaffinitetsantagonist for human substans-P-neurokinin 1 (NK<sub>1</sub>)-reseptorer.

#### 3-dagers-regime med aprepitant hos voksne

I to randomiserte, dobbeltblinde studier med i alt 1094 voksne pasienter som fikk kjemoterapibehandling inkludert cisplatin  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, ble aprepitant i kombinasjon med ondansetron/deksametason-behandling (se pkt. 4.2) sammenlignet med standard behandling (placebo pluss ondansetron 32 mg intravenøst gitt på dag 1 pluss deksametason 20 mg oralt på dag 1 og 8 og 8 mg oralt to ganger daglig på dag 2 til 4). Selv om den intravenøse dosen ondansetron var 32 mg i

kliniske studier, så er det ikke den dosen som anbefales i dag. Se produktinformasjonen for den valgte 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten for riktig informasjon om dosering.

Evaluering av effekt baserte seg på følgende sammensatte mål: fullstendig respons (definert som ingen emetiske episoder, ingen tilleggsbehandling) primært i løpet av syklus 1. Resultatene ble evaluert for hver studie individuelt og for de 2 studiene kombinert.

Et sammendrag av de viktigste studieresultatene fra den kombinerte analysen er vist i tabell 1.

Tabell 1  
Prosentandel voksne pasienter som fikk sterkt emetogen kjemoterapi og som responderte per behandlingsgruppe og fase – syklus 1

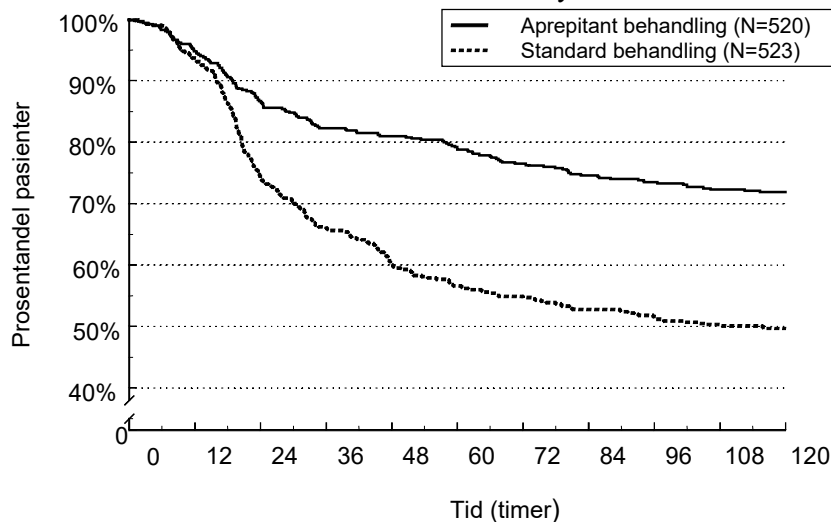
SAMMENSETTE MÅL	Aprepitant-behandling	Standard-behandling	Forskjeller*	
	(N= 521) <sup>†</sup> %	(N= 524) <sup>†</sup> %	%	(95 % KI)
<b>Fullstendig respons (ingen emese og ingen tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	67,7	47,8	19,9	(14,0, 25,8)
0-24 timer	86,0	73,2	12,7	(7,9, 17,6)
25-120 timer	71,5	51,2	20,3	(14,5, 26,1)
<b>INDIVIDUELLE MÅL</b>				
<b>Ingen emese (ingen emetiske episoder uavhengig av bruk av tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	71,9	49,7	22,2	(16,4, 28,0)
0-24 timer	86,8	74,0	12,7	(8,0, 17,5)
25-120 timer	76,2	53,5	22,6	(17,0, 28,2)
<b>Ingen signifikant kvalme (maksimum VAS &lt; 25 mm på en skala 0-100 mm)</b>				
Totalt (0-120 timer)	72,1	64,9	7,2	(1,6, 12,8)
25-120 timer	74,0	66,9	7,1	(1,5, 12,6)

\* Konfidensintervallene ble kalkulert uten justering for kjønn og samtidig kjemoterapi, som var inkludert i den primære analysen av odds ratioer og logistiske modeller.

<sup>†</sup> En pasient som ble behandlet med aprepitant hadde bare data fra akutfasen og ble ekskludert fra den totale analysen og analysen av den forsinkede fasen; en pasient på standard behandling hadde bare data fra den forsinkede fasen og ble ekskludert fra den totale analysen og analysen av akutfasen.

Estimert tid til første emese i den kombinerte analysen er vist i et Kaplan-Meier-plot i figur 1.

Figur 1  
Prosentandel voksne pasienter som fikk sterkt emetogen kjemoterapi og som forblir frie for emese over tid – syklus 1



Statistisk signifikante forskjeller i effekt ble også observert i hver av de 2 individuelle studiene.

I de samme 2 kliniske studiene fortsatte 851 voksne pasienter i en forlengelse av studien med flere sykluser, opp til 5 tilleggssykluser, med kjemoterapi. Aprepitant-regimets effekt ble tilsynelatende opprettholdt gjennom alle syklusene.

I en randomisert dobbeltblind studie med totalt 866 voksne pasienter (864 kvinner, 2 menn) som fikk kjemoterapi som inkluderte cyklofosfamid 750-1500 mg/m<sup>2</sup>; eller cyklofosfamid 500-1500 mg/m<sup>2</sup> og doksorubicin ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) eller epirubicin ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), ble aprepitant i kombinasjon med et ondansetron/deksametason-regime (se pkt. 4.2) sammenlignet med standard behandling (placebo pluss ondansetron 8 mg oralt (to ganger på dag 1, og hver 12. time på dagene 2 og 3) pluss deksametason 20 mg oralt på dag 1).

Evaluerings av effekt baserte seg på det sammensatte målet: fullstendig respons (definert som ingen emetiske episoder og ingen bruk av tilleggsbehandling) primært under syklus 1.

Et sammendrag av de viktigste studieresultatene er vist i tabell 2.

Tabell 2				
Prosentandel voksne pasienter som responderte per behandlingsgruppe og fase – syklus 1				
SAMMENSETTE MÅL	Moderat emetogen kjemoterapi		Forskjeller*	
	Aprepitant-behandling (N=433) <sup>†</sup>	Standard-behandling (N=424)	%	(95 % KI)
	%	%	%	
<b>Fullstendig respons (ingen emese og ingen tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	50,8	42,5	8,3	(1,6, 15,0)
0-24 timer	75,7	69,0	6,7	(0,7, 12,7)
25-120 timer	55,4	49,1	6,3	(-0,4, 13,0)
<b>INDIVIDUELLE MÅL</b>				
<b>Ingen emese (ingen emetiske episoder uavhengig av bruk av tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	75,7	58,7	17,0	(10,8, 23,2)
0-24 timer	87,5	77,3	10,2	(5,1, 15,3)
25-120 timer	80,8	69,1	11,7	(5,9, 17,5)
<b>Ingen signifikant kvalme (maksimum VAS &lt; 25 mm på en skala 0-100 mm)</b>				
Totalt (0-120 timer)	60,9	55,7	5,3	(-1,3, 11,9)
0-24 timer	79,5	78,3	1,3	(-4,2, 6,8)
25-120 timer	65,3	61,5	3,9	(-2,6, 10,3)

\* Konfidensintervallene ble kalkulert uten justering for alderskategori (< 55 år,  $\geq 55$  år) og investigatortruppe, som var inkludert i den primære analysen av odds ratioer og logistiske modeller.

<sup>†</sup> En pasient som ble behandlet med aprepitant hadde bare data fra akutfasen og ble ekskludert fra den totale analysen og analysen av den forsinkede fasen.

I den samme kliniske studien fortsatte 744 voksne pasienter i en forlengelse av studien med flere sykluser, opp til 3 tilleggssykluser, med kjemoterapi. Aprepitant-regimets effekt ble tilsynelatende opprettholdt gjennom alle syklusene.

I en annen multisenter, randomisert, dobbeltblind, klinisk parallellgruppestudie ble behandlingsregimet med aprepitant sammenliknet med standard behandling hos 848 voksne pasienter (652 kvinner, 196 menn) som fikk kjemoterapi som inkluderte enhver intravenøs dose av oksaliplatin, karboplatin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotekan, daunorubicin, doksorubicin, cyklofosfamid intravenøst ( $< 1500$  mg/m<sup>2</sup>) eller cytarabin intravenøst ( $> 1$  g/m<sup>2</sup>). Pasienter som fikk aprepitant-regimet fikk kjemoterapi for ulike tumortyper, inkludert 52 % brystcancer, 21 % gastrointestinale cancere (deriblant kolorektalcancer), 13 % lungecancer og 6 % gynekologiske cancere. Aprepitant-

regimet kombinert med et ondansetron/deksametason-regime (se pkt. 4.2) ble sammenliknet med standard behandling (placebo kombinert med ondansetron 8 mg gitt oralt (to ganger daglig på dag 1 og hver 12. time på dag 2 og 3) i tillegg til deksametason 20 mg gitt oralt på dag 1).

Effekt ble vurdert på basis av følgende primære og sekundære hovedendepunkter: ingen emese i hele perioden (0 til 120 timer etter kjemoterapi), vurdering av sikkerhet og toleranse av aprepitant-regimet gitt ved kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV) og fullstendig respons (definert som ingen emese og ingen tilleggsbehandling) i hele perioden (0 til 120 timer etter kjemoterapi). Ingen signifikant kvalme i hele perioden (0 til 120 timer etter kjemoterapi) ble i tillegg vurdert som forsøksendepunkt, og som post-hoc analyse i den akutte og forsinkede fasen.

Et sammendrag av de viktigste studieresultatene er vist i tabell 3.

Tabell 3  
Prosentandel voksne pasienter som responderte per behandlingsgruppe og fase i studie 2 – syklus 1

	Moderat emetogen kjemoterapi		Forskjeller*	
	Aprepitant-behandling (N=425) %	Standard-behandling (N=406) %	%	(95 % CI)
<b>Fullstendig respons (ingen emese og ingen tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	68,7	56,3	12,4	(5,9, 18,9)
0-24 timer	89,2	80,3	8,9	(4,0, 13,8)
25-120 timer	70,8	60,9	9,9	(3,5, 16,3)
<b>Ingen emese (ingen emetiske episoder uavhengig av bruk av tilleggsbehandling)</b>				
Totalt (0-120 timer)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
0-24 timer	92,0	83,7	8,3	(3,9, 12,7)
25-120 timer	77,9	66,8	11,1	(5,1, 17,1)
<b>Ingen signifikant kvalme (maksimum VAS &lt; 25 mm på en skala 0-100 mm)</b>				
Totalt (0-120 timer)	73,6	66,4	7,2	(1,0, 13,4)
0-24 timer	90,9	86,3	4,6	(0,2, 9,0)
25-120 timer	74,9	69,5	5,4	(-0,7, 11,5)

\*Konfidensintervallene ble kalkulert uten justering for kjønn og region, som var inkludert i den primære analysen ved bruk av logistiske modeller.

Selv om resultatene numerisk sett var bedre uavhengig av alder, tumortype og kjønn, var fordelene ved kombinasjonsbehandling med aprepitant i den totale studiepopulasjonen hovedsakelig drevet av resultatene fra pasienter med dårlig kontroll av standardregimet, som blant annet kvinner. Fullstendig respons av aprepitant-regimet og standard behandling ble oppnådd hos henholdsvis 209/324 (65 %) og 161/320 (50 %) av kvinner, og 83/101 (82 %) og 68/87 (78 %) av menn.

#### Pediatrik populasjon

I en randomisert, dobbeltblind aktiv komparator-kontrollert klinisk studie som inkluderte 302 barn og ungdom (i alderen 6 måneder til 17 år) som fikk moderat eller sterkt emetogen kjemoterapi, ble aprepitant-regimet sammenliknet med et kontroll-regime for forebygging av CINV. Effekten av aprepitant-regimet ble evaluert i en enkel syklus (syklus 1). Pasientene hadde mulighet til å få aprepitant ved «open-label» i de neste syklusene (valgfri syklus 2-6), effekt ble imidlertid ikke vurdert i disse valgfrie syklusene. Aprepitant-regimet hos ungdom i alderen 12 til 17 år (n=47) bestod av EMEND kapsler 125 mg oralt på dag 1 og 80 mg på dag 2 og 3 i kombinasjon med ondansetron på dag 1. Aprepitant-regimet for barn i alderen 6 måneder opptil 12 år (n=105) bestod av EMEND pulver til mikstur, suspensjon 3,0 mg/kg (opp til 125 mg) oralt på dag 1 og 2,0 mg/kg (opp til 80 mg) oralt på dag 2 og 3 i kombinasjon med ondansetron på dag 1. Kontroll-regimet hos ungdom i alderen 12 til 17 år (n=48) og barn i alderen 6 måneder opptil 12 år (n=102) bestod av placebo for aprepitant på dag 1, 2 og 3 i kombinasjon med ondansetron på dag 1. EMEND eller placebo og ondansetron ble administrert henholdsvis 1 time og 30 minutter før oppstart av kjemoterapi. Intravenøs deksametason var tillatt etter vurdering av legen, som en del av antiemetika-regimet for pediatriske pasienter i begge

aldersgruppene. En dosereduksjon (50 %) av deksametason var påkrevd for pediatriske pasienter som fikk aprepitant. Ingen dosereduksjon var påkrevd for pediatriske pasienter som fikk kontroll-regimet. 29 % av de pediatriske pasientene i aprepitant-regimet og 28 % av de pediatriske pasientene i kontroll-regimet brukte deksametason som en del av regimet i syklus 1.

Den antiemetiske effekten av EMEND ble vurdert i løpet av en 5-dagers (120 timer) periode etter oppstart av kjemoterapi på dag 1. Det primære endepunktet var fullstendig respons i den forsinkede fasen (25 til 120 timer etter oppstart av kjemoterapi) i syklus 1. Et sammendrag av de viktigste studieresultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4

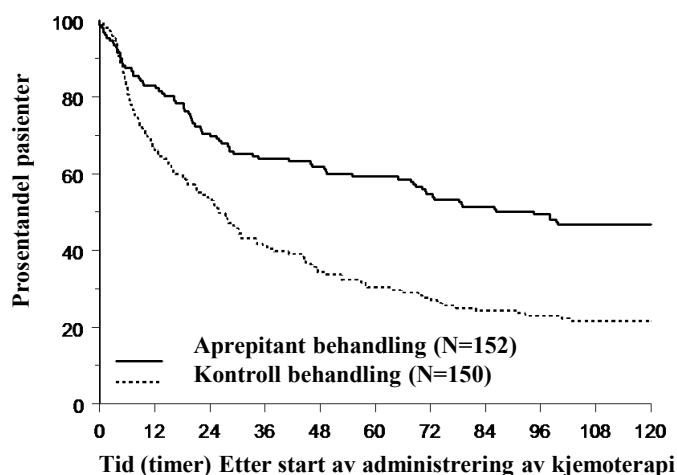
Antall (%) pediatriske pasienter med fullstendig respons og ingen oppkast per behandlingsgruppe og fase – syklus 1 (Intent to treat-populasjon)

	Aprepitant-regime n/m (%)	Kontroll-regime n/m (%)
<b>PRIMÆRENDEPUNKT</b>		
Fullstendig respons* – forsinket fase	77/152 (50,7) <sup>†</sup>	39/150 (26,0)
<b>ANDRE FORHÅNDSDEFINERTE ENDEPUNKT</b>		
Fullstendig respons* – akutfasen	101/152 (66,4) <sup>‡</sup>	78/150 (52,0)
Fullstendig respons* – totalfasen	61/152 (40,1) <sup>†</sup>	30/150 (20,0)
Ingen oppkast <sup>§</sup> – totalfasen	71/152 (46,7) <sup>†</sup>	32/150 (21,3)
*Fullstendig respons = ingen oppkast eller brekninger eller morgenoppkast og ingen bruk av tilleggsbehandling. <sup>†</sup> p < 0,01 sammenlignet med kontroll-regime. <sup>‡</sup> p < 0,05 sammenlignet med kontroll-regime. <sup>§</sup> Ingen oppkast = ingen oppkast eller brekninger eller morgenoppkast. n/m = antall pasienter med ønsket respons/antall pasienter inkludert ved tidspunktet. Akutfase: 0 til 24 timer etter oppstart av kjemoterapi. Forsinket fase: 25 til 120 timer etter oppstart av kjemoterapi. Total fase: 0 til 120 timer etter oppstart av kjemoterapi.		

Estimert tid til første oppkast etter oppstart av kjemoterapibehandling var lengre med aprepitant-regimet (estimert median tid til første oppkast var 94,5 timer) sammenlignet med kontrollregimegruppen (estimert median tid til første oppkast var 26,0 timer) som vist i Kaplan-Meier-plot i figur 2.

Figur 2

Tid til første hendelse med oppkast etter start av administrering av kjemoterapi - pediatriske pasienter i totalfasen – syklus 1 (Intent to treat-populasjon)



En effektanalyse av subpopulasjonene i syklus 1 viste at aprepitant-regimet ga bedre kontroll enn kontroll-regimet når det gjelder de fullstendige respons-endeponktene, uavhengig av aldersgruppe, kjønn, bruk av deksametason til antiemetisk profylakse, og emetogenitet av kjemoterapi.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aprepitant viser ikke-lineær farmakokinetikk. Både clearance og absolutt biotilgjengelighet reduseres med økende dose.

### Absorpsjon:

Gjennomsnittlig absolutt oral biotilgjengelighet for aprepitant er 67 % for 80 mg-kapselen og 59 % for 125 mg-kapselen. Gjennomsnittlig topp-plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) av aprepitant inntraff ved ca. 4 timer ( $t_{max}$ ). Oral administrering av kapselen sammen med en standard frokost på ca. 800 Kcal resulterte i en opp til 40 % økning av AUC for aprepitant. Denne økningen ansees ikke å være klinisk relevant.

Aprepitants farmakokinetikk er ikke-lineær i det kliniske doseringsintervallet. Hos friske unge voksne var økningen i  $AUC_{0-\infty}$  26 % større enn doseproporsjonal mellom 80 mg og 125 mg administrert som enkeltdoser etter inntak av mat.

Etter oral administrering av EMEND 125 mg som enkeltdose på dag 1 og 80 mg en gang daglig på dagene 2 og 3 var  $AUC_{0-24\text{timer}}$  (gjennomsnitt  $\pm$  SD) henholdsvis 19,6 $\pm$ 2,5  $\mu\text{g}\cdot\text{timer}/\text{ml}$  på dag 1 og 21,2 $\pm$ 6,3  $\mu\text{g}\cdot\text{timer}/\text{ml}$  på dag 3.  $C_{max}$  var 1,6 $\pm$ 0,36  $\mu\text{g}/\text{ml}$  og 1,4 $\pm$ 0,22  $\mu\text{g}/\text{ml}$  på henholdsvis dag 1 og dag 3.

### Distribusjon

Aprepitant er sterkt proteinbundet, med et gjennomsnitt på 97 %. Geometrisk gjennomsnitt for tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state ( $V_{dss}$ ) er ca. 66 liter hos mennesker.

### Biotransformasjon

Aprepitant gjennomgår utstrakt metabolisme. Hos unge friske voksne utgjør aprepitant ca. 19 % av radioaktiviteten i plasma i løpet av 72 timer etter en intravenøs enkeltdose på 100 mg av [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, som er en prodrug til aprepitant, noe som indikerer en betydelig tilstedeværelse av metabolitter i plasma. Tolv metabolitter av aprepitant har blitt identifisert i humant plasma. Metabolismen av aprepitant skjer hovedsakelig via oksidasjon ved morfolin-ringen og dens sidekjerder, og de resulterende metabolittene er bare svakt aktive. *In vitro*-studier med humane levermikrosomer indikerer at aprepitant hovedsakelig metaboliseres via CYP3A4, og potensielt med et minimalt bidrag via CYP1A2 og CYP2C19.

### Eliminasjon

Aprepitant utskilles ikke uforandret i urin. Metabolitter utskilles i urin og via galleutskilling i feces. Etter en enkel intravenøs 100 mg dose med [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, som er en prodrug til aprepitant, til friske forsøkspersoner, ble 57 % av radioaktiviteten gjenfunnet i urin og 45 % i feces.

Plasmaclearance for aprepitant er doseavhengig, reduseres med økende dose og spenner fra ca. 60 til 72 ml/min i det terapeutiske doseområdet. Terminal halveringstid spenner fra ca. 9 til 13 timer.

### Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

**Kjønn:** Etter oral administrering av en enkel 125 mg dose aprepitant, var  $C_{max}$  for aprepitant 16 % høyere hos kvinner enn hos menn. Halveringstiden for aprepitant er 25 % kortere hos kvinner enn hos menn og  $t_{max}$  inntreffer omtrent på samme tid. Disse forskjellene ansees ikke å være av klinisk betydning. Ingen dosejustering av EMEND er nødvendig basert på kjønn.

**Nedsatt leverfunksjon:** Mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) påvirker ikke farmakokinetikken til aprepitant på et klinisk relevant nivå. Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon. På grunnlag av tilgjengelige data kan det ikke trekkes noen konklusjoner med hensyn til en moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) på påvirkning av

aprepitants farmakokinetikk. Det finnes ingen kliniske eller farmakokinetiske data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

*Nedsatt nyrefunksjon:* En enkeltdose av EMEND på 240 mg ble gitt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) og til pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) med behov for hemodialyse.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, falt  $\text{AUC}_{0-\infty}$  for total aprepitant (ubundet og proteinbundet) med 21 % og  $C_{\text{max}}$  falt med 32 % sammenlignet med friske forsøkspersoner. Hos pasienter med ESRD som fikk hemodialyse, falt  $\text{AUC}_{0-\infty}$  for total aprepitant med 42 % og  $C_{\text{max}}$  falt med 32 %. På grunn av moderate reduksjoner i proteinbinding av aprepitant hos pasienter med nyresykdom, ble ikke AUC for det farmakologisk aktive ubundne aprepitant signifikant påvirket hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske forsøkspersoner. Hemodialyse gjennomført 4 eller 48 timer etter dosering hadde ingen signifikant effekt på aprepitants farmakokinetikk; mindre enn 0,2 % av dosen ble gjenfunnet i dialysatet.

Ingen dosejustering av EMEND er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter med ESRD som får hemodialyse.

*Pediatrik populasjon:* Dosering av aprepitant kapsler (125/80/80-mg) til ungdom (i alderen fra 12 til 17 år), som en del av en 3-dagers behandling, oppnådde  $\text{AUC}_{0-24 \text{ timer}}$  over  $17 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  på dag 1 med konsentrasjoner ( $C_{\text{min}}$ ) over  $0,4 \mu\text{g/ml}$  hos de fleste av pasientene ved slutten av dag 2 og 3. Median topp-plasmakonsentrasjon ( $C_{\text{max}}$ ) var ca.  $1,3 \mu\text{g/ml}$  på dag 1 og inntraff ved ca. 4 timer. Dosering av pulver til mikstur, suspensjon (3/2/2-mg/kg) til pasienter i alderen 6 måneder opp til 12 år som en del av en 3-dagers behandling oppnådde  $\text{AUC}_{0-24 \text{ timer}}$  over  $17 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  på dag 1 med konsentrasjoner ( $C_{\text{min}}$ ) over  $0,1 \mu\text{g/ml}$  hos de fleste av pasientene ved slutten av dag 2 og 3. Median topp-plasmakonsentrasjon ( $C_{\text{max}}$ ) var ca.  $1,2 \mu\text{g/ml}$  på dag 1 og inntraff mellom 5 og 7 timer.

En populasjons-farmakokinetisk analyse av aprepitant hos pediatriske pasienter (i alderen 6 måneder til 17 år) foreslår at kjønn og rase ikke har betydningsfull klinisk effekt på farmakokinetikken til aprepitant.

#### Sammenheng mellom konsentrasjon og effekt

Ved å bruke en svært spesifikk  $\text{NK}_1$ -reseptor-indikator, har positronemisjonstomografi (PET)-studier hos friske unge menn vist at aprepitant trenger inn i hjernen og bindes til  $\text{NK}_1$ -reseptorene. Bindingen er dose- og plasmakonsentrasjonsavhengig. Det antas at plasmakonsentrasjonene av aprepitant som oppnås ved 3-dagers behandling med EMEND hos voksne fører til binding til mer enn 95 % av hjernens  $\text{NK}_1$ -reseptorer.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved enkeltdosering og gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Imidlertid må det bemerkes at systemisk eksponering hos gnagere var lik eller endog lavere enn terapeutisk eksponering hos mennesker ved bruk av doseringen 125 mg/80 mg. Spesielt er eksponeringen hos dyr ikke tilstrekkelig til å gi en adekvat risikovurdering for menneske, selv om det ikke ble observert noen bivirkninger i reproduksjonsstudier ved humane eksponeringsnivåer.

I en juvenil toksisitetsstudie med rotter behandlet fra dag 10 etter fødsel til dag 63, medførte aprepitant en tidligere vaginal åpning hos hunndyr fra 250 mg/kg to ganger daglig og til forsinket preputial separasjon hos hanndyr fra 10 mg/kg to ganger daglig. Det var ingen forskjell fra klinisk relevant eksponering. Det var ingen behandlingsrelaterte effekter på paring, fertilitet eller embryo-/fetal overlevelse, og ingen patologiske forandringer i reproduksjonsorganene. I en juvenil toksisitetsstudie med hunder behandlet fra dag 14 etter fødsel til dag 42, ble det observert en nedgang i testikkelvekt og Leydig-cellestørrelse hos hanndyr ved 6 mg/kg/dag. Det ble observert økende livmorvekt, hypertrofi av livmor og livmorhals, og ødem i vaginalt vev hos hunndyr fra 4 mg/kg/dag. Det var ingen forskjell



fra klinisk relevant eksponering av aprepitant. Disse funnene er ikke ansett å være klinisk relevante for korttidsbehandling i henhold til anbefalt doseringsregime.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

Hydroksypropylcellulose (E 463)

Natriumlaurylsulfat

Sukrose

Laktose (vannfri)

Rødt jernoksid (E 172)

Natriumstearylfumarat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Uåpnet dosepose: 2 år

Etter rekonstituering: Miksturen kan oppbevares ved romtemperatur (ved høyst 30 °C) i opptil 3 timer. Miksturen kan også oppbevares i kjøleskap (mellom 2 °C og 8 °C) i opptil 72 timer.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

PET/aluminium/LLDPE doseposer.

Eske til engangsbruk.

Hver eske inneholder en dosepose med pulver til mikstur, suspensjon, en 1 ml og en 5 ml målesprøyte (polypropylen med silikon o-ring), en hette og et blandebeger (polypropylen).

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Innholdet i hver dosepose til engangsbruk skal suspenderes i 4,6 ml vann. Dette gir en sluttkonsentrasjon på 25 mg per ml.

- For ytterligere detaljer vedrørende tilberedning og administrering av miksturen, se pakningsvedlegget og instruksjoner for tilberedning av miksturen for helsepersonell.
- Bruk 5 ml målesprøyten til å måle opp 4,6 ml vann som tilsettes blandebeget.
- Hell hele innholdet i doseposen i det oppmålte vannet (4,6 ml) og bland.
- Når alt er blandet, mål opp anbefalt volum (dose) av miksturen med målesprøyten. Velg målesprøyte basert på dosen. Bruk 1 ml målesprøyte hvis dosen er 1 ml eller mindre, og bruk 5 ml målesprøyte hvis dosen er større enn 1 ml. Administrer dosen oralt. Dersom dosen ikke administreres umiddelbart etter oppmåling, kan den fylte målesprøyten oppbevares i kjøleskap (mellom 2 °C og 8 °C) i opptil 72 timer før bruk.
- Miksturen kan oppbevares ved romtemperatur (ved høyst 30 °C) i opptil 3 timer før administrering.
- Ikke anvendt mikstur og annet avfall skal kastes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Nederland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/03/262/011

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. november 2003

Dato for siste fornyelse: 22. september 2008

**10. OPPDATERINGSDATO 7. september 2021**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.