

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 05 november 2020**

**Bladzijde : 1**

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aprepitant Teva 125 mg, harde capsules  
Aprepitant Teva 80 mg, harde capsules  
Aprepitant Teva 125 mg + 80 mg, harde capsules

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke capsule van 125 mg bevat 125 mg aprepitant.  
Elke capsule van 80 mg bevat 80 mg aprepitant.

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule bevat 125 mg sucrose (in de capsule van 125 mg).  
Elke capsule bevat 80 mg sucrose (in de capsule van 80 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule.

De capsules van 125 mg zijn opaak, wit en roze (een witte en een roze helft), hebben een lengte van ongeveer 19,0 mm en bevatten witte tot gebroken-witte korrels.

De capsules van 80 mg zijn opaak, wit (twee witte helften), hebben een lengte van ongeveer 17,4 mm en bevatten witte tot gebroken-witte korrels.

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Preventie van misselijkheid en braken na hoog- en matig-emetogene chemotherapie voor de behandeling van kanker bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar.

Aprepitant Teva 125 mg + 80 mg wordt toegediend als onderdeel van combinatietherapie (zie rubriek 4.2).

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 2**

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

*Volwassenen*

Aprepitant wordt gedurende 3 dagen gegeven als onderdeel van een behandelingschema met een corticosteroid en een 5-HT<sub>3</sub>-antagonist. De aanbevolen dosering is 125 mg oraal eenmaal daags één uur voor aanvang van chemotherapie op dag 1 en 80 mg oraal eenmaal daags op dag 2 en 3 in de ochtend.

De volgende behandelingschema's worden aanbevolen bij volwassenen voor de preventie van misselijkheid en braken na emetogene chemotherapie bij de behandeling van kanker:

#### *Behandelingschema hoog-emetogene chemotherapie*

|                                 | Dag 1  | Dag 2       | Dag 3       | Dag 4      |
|---------------------------------|--|-------------|-------------|------------|
| Aprepitant                      | 125 mg oraal   | 80 mg oraal | 80 mg oraal | geen       |
| Dexamethason                    | 12 mg oraal  | 8 mg oraal  | 8 mg oraal  | 8 mg oraal |
| 5-HT <sub>3</sub> -antagonisten | Standaarddosering 5-HT <sub>3</sub> -antagonisten. Zie de productinformatie van de geselecteerde 5HT <sub>3</sub> -antagonist voor de juiste doseringsinformatie | geen        | geen        | geen       |

**Dexamethason** moet op dag 1, 30 minuten voorafgaand aan chemotherapie worden toegediend en op dag 2-4 in de ochtend. De dosis dexamethason geeft interacties met de werkzame stof.

#### *Behandelingschema matig-emetogene chemotherapie*

|                                 | Dag 1  | Dag 2       | Dag 3       |
|---------------------------------|--|-------------|-------------|
| Aprepitant                      | 125 mg oraal   | 80 mg oraal | 80 mg oraal |
| Dexamethason                    | 12 mg oraal  | geen        | geen        |
| 5-HT <sub>3</sub> -antagonisten | Standaarddosering 5-HT <sub>3</sub> -antagonisten. Zie de productinformatie van de geselecteerde 5HT <sub>3</sub> -antagonist voor de juiste doseringsinformatie | geen        | geen        |

**Dexamethason** moet op dag 1, 30 minuten voorafgaand aan chemotherapie worden toegediend. De

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 3**

dosis dexamethason geeft interacties met de werkzame stof.

*Pediatrische patiënten*

*Adolescenten (in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar)*

Aprepitant wordt gedurende 3 dagen gegeven als onderdeel van een behandelingschema met een 5-HT<sub>3</sub>-antagonist. De aanbevolen dosering aprepitant capsules is: 125 mg oraal op dag 1 en 80 mg oraal op dag 2 en 3. Aprepitant wordt 1 uur voorafgaand aan de chemotherapie op dag 1, 2 en 3 oraal toegediend. Als er op dag 2 en 3 geen chemotherapie wordt gegeven, moet aprepitant in de ochtend worden toegediend. Zie de 'Samenvatting van de Productkenmerken' (SmPC) van de geselecteerde 5-HT<sub>3</sub>-antagonist voor de juiste doseringsinformatie.

Als een corticosteroid, zoals dexamethason, gelijktijdig wordt toegediend met aprepitant, moet de dosis van het corticosteroid met 50% van de gebruikelijke dosis worden verlaagd (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

De veiligheid en werkzaamheid van de capsules van 80 mg en 125 mg is niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 12 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Raadpleeg de SmPC van een beschikbaar aprepitant poeder voor orale suspensie voor de juiste dosering bij zuigelingen, peuters en kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar.

*Algemeen*

Er zijn beperkte gegevens met betrekking tot de werkzaamheid over de combinatie met andere corticosteroiden en 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten. Voor aanvullende informatie over de gelijktijdige toediening met corticosteroiden, zie rubriek 4.5. Zie de SmPC van gelijktijdig toegediende 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten.

*Bijzondere populaties*

*Ouderen (≥ 65 jaar)*

Bij ouderen hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

*Geslacht*

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van geslacht (zie rubriek 5.2).

*Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie of patiënten met nieraandoeningen in het laatste stadium die hemodialyse ondergaan (zie rubriek 5.2) hoeft de dosering niet te worden aangepast.

*Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er zijn beperkte gegevens van patiënten met matige leverinsufficiëntie en geen gegevens van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Aprepitant moet bij deze patiënten voorzichtig worden toegepast (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

**Wijze van toediening**

De harde capsule dient in zijn geheel te worden doorgeslikt.

Aprepitant Teva kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 05 november 2020**

**Bladzijde : 4**

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met pimozide, terfenadine, astemizol of cisapride (zie rubriek 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie

Er zijn beperkte gegevens van patiënten met matige leverinsufficiëntie en geen gegevens van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet aprepitant met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubriek 5.2).

##### CYP3A4-interacties

Aprepitant moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die gelijktijdig oraal toegediende werkzame stoffen krijgen die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd en een smalle therapeutische breedte hebben, zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloïdderivaten, fentanyl en kinidine (zie rubriek 4.5). Daarnaast dient bij gelijktijdige toediening met irinotecan de nodige voorzichtigheid te worden betracht omdat deze combinatie tot verhoogde toxiciteit kan leiden.

##### Gelijktijdige toediening met warfarine (een CYP2C9-substraat)

Bij patiënten die chronisch met warfarine worden behandeld moet de *International Normalised Ratio* (INR) tijdens behandeling met aprepitant en gedurende 14 dagen na elke 3-daagse kuur met aprepitant zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

##### Gelijktijdige toediening met hormonale anticonceptiva

Tijdens en gedurende 28 dagen na toediening van aprepitant kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva zijn verminderd. Tijdens behandeling met aprepitant en gedurende 2 maanden na de laatste dosis aprepitant dienen extra alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethodes te worden toegepast (zie rubriek 4.5).

##### Hulpstoffen

###### *Sucrose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

###### *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

**APREPITANT TEVA 125 MG**  
**APREPITANT TEVA 80 MG**  
**APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG**  
**harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 5**

**4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Aprepitant (125 mg + 80 mg) is een substraat, een matige remmer en een inductor van CYP3A4. Aprepitant is ook een inductor van CYP2C9. Tijdens behandeling met aprepitant wordt CYP3A4 geremd.

Na afloop van de behandeling veroorzaakt aprepitant een tijdelijke lichte inductie van CYP2C9, CYP3A4 en gluconidering. Aprepitant lijkt geen interactie te vertonen met P-glycoproteïne transporteiwit, zoals het ontbreken van een interactie van aprepitant met digoxine doet vermoeden.

Effect van aprepitant op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen

CYP3A4-remming

Als matige remmer van CYP3A4, kan aprepitant (125 mg + 80 mg) de plasmaconcentratie van gelijktijdig toegediende werkzame stoffen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, verhogen. De totale blootstelling aan oraal toegediende CYP3A4-substraten kan met ongeveer een factor 3 toenemen tijdens de 3-daagse behandeling met aprepitant; het effect van aprepitant op de plasmaconcentraties van intraveneus toegediende CYP3A4-substraten is naar verwachting geringer. Aprepitant mag niet gelijktijdig worden toegediend met pimozide, terfenadine, astemizol of cisapride (zie rubriek 4.3). Remming van CYP3A4 door aprepitant kan de plasmaconcentratie van deze werkzame stoffen verhogen, wat tot ernstige of levensbedreigende reacties kan leiden. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van aprepitant en oraal toegediende werkzame stoffen die primair door CYP3A4 worden gemetaboliseerd en een smalle therapeutische breedte hebben, zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, di-ergotamine, ergotamine, fentanyl en kinidine (zie rubriek 4.4).

Corticosteroiden

Dexamethason: De gebruikelijke orale dosis dexamethason moet bij gelijktijdige toediening met aprepitant 125 mg + 80 mg met ongeveer 50% worden verminderd. Bij de gekozen dosis dexamethason in klinisch onderzoek naar misselijkheid en braken na chemotherapie, is rekening gehouden met interacties van de werkzame stof (zie rubriek 4.2). Aprepitant, toegediend in een dosering van 125 mg samen met dexamethason 20 mg oraal op dag 1, en aprepitant 80 mg/dag samen met dexamethason 8 mg oraal op dag 2-5, verhoogde de AUC van dexamethason, een CYP3A4-substraat, op dag 1 en 5 met een factor 2,2.

Methylprednisolon: Bij gelijktijdige toediening met aprepitant 125 mg + 80 mg moet de gebruikelijke intraveneus toegediende dosis methylprednisolon met ongeveer 25% worden verminderd, en de gebruikelijke orale dosis methylprednisolon met ongeveer 50%. Aprepitant, toegediend in een dosering van 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, verhoogde de AUC van methylprednisolon, een CYP3A4-substraat, op dag 1 met een factor 1,3 en op dag 3 met een factor 2,5, als methylprednisolon gelijktijdig intraveneus werd toegediend als 125 mg op dag 1 en oraal als 40 mg op dag 2 en 3.

Bij continue behandeling met methylprednisolon, kan de AUC van methylprednisolon op een later tijdstip binnen 2 weken na de instelling van de dosis aprepitant afnemen als gevolg van het inductoreffect van aprepitant op CYP3A4. Dit effect zal naar verwachting meer uitgesproken zijn bij oraal toegediend methylprednisolon.

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 05 november 2020**

**Bladzijde : 6**

*Chemotherapeutische geneesmiddelen*

In farmacokinetische onderzoeken had aprepitant, toegediend als 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, geen invloed op de farmacokinetiek van docetaxel, intraveneus toegediend op dag 1, of vinorelbine, intraveneus toegediend op dag 1 of dag 8. Daar het effect van aprepitant op de farmacokinetiek van oraal toegediende CYP3A4-substraten groter is dan het effect van aprepitant op de farmacokinetiek van intraveneus toegediende CYP3A4-substraten, kan een interactie met oraal toegediende chemotherapeutische geneesmiddelen die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. etoposide, vinorelbine) niet worden uitgesloten. Voorzichtigheid is geboden en aanvullende controle kan nodig zijn bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (zie rubriek 4.4).

Postmarketing zijn gevallen van neurotoxiciteit, een mogelijke bijwerking van ifosfamide, gemeld na gelijktijdige toediening van aprepitant met ifosfamide.

*Immunosuppressiva*

Tijdens de 3-daagse behandeling tegen misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie wordt een tijdelijke matige verhoging gevolgd door een lichte verlaging verwacht van de blootstelling aan immunosuppressiva, die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden (bijv. ciclosporine, tacrolimus, everolimus en sirolimus). Gezien de korte duur van de 3-daagse behandeling en de tijdsafhankelijke beperkte veranderingen in blootstelling, wordt verlaging van de dosis immunosuppressiva tijdens de 3 dagen dat deze gelijktijdig met aprepitant worden toegediend niet aanbevolen.

*Midazolam*

De mogelijke effecten van een verhoogde plasmaconcentratie van midazolam of andere benzodiazepinen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd (alprazolam, triazolam) moeten bij gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen met aprepitant (125 mg + 80 mg) worden overwogen.

Aprepitant verhoogde de AUC van midazolam, een gevoelig CYP3A4-substraat, op dag 1 met een factor 2,3 en op dag 5 met een factor 3,3, indien een eenmalige orale dosis van 2 mg midazolam werd toegevoegd op dag 1 en 5 aan een behandeling met aprepitant 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 tot 5.

In een ander onderzoek waarin midazolam intraveneus werd toegediend, werd 125 mg aprepitant op dag 1 gegeven en 80 mg/dag op dag 2 en 3. Van midazolam werd 2 mg intraveneus gegeven voor aanvang van de toediening van de 3-daagse behandeling met aprepitant en op dag 4, 8 en 15. Aprepitant verhoogde de AUC van midazolam met 25% op dag 4 en verlaagde de AUC van midazolam met 19% op dag 8 en 4% op dag 15. Deze effecten werden niet van klinisch belang geacht.

In een derde onderzoek waarin midazolam intraveneus en oraal werd toegediend, werd aprepitant op dag 1 gegeven als 125 mg en 80 mg/dag op dag 2 en 3, samen met ondansetron 32 mg op dag 1, dexamethason 12 mg op dag 1 en 8 mg op dag 2-4. Deze combinatie (d.w.z. aprepitant, ondansetron en dexamethason) verlaagde de AUC van oraal midazolam op dag 6 met 16%, op dag 8 met 9%, op dag 15 met 7% en op dag 22 met 17%. Deze effecten werden niet van klinisch belang geacht.

**APREPITANT TEVA 125 MG**  
**APREPITANT TEVA 80 MG**  
**APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG**  
**harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 7**

Er werd een aanvullend onderzoek verricht met intraveneuze toediening van midazolam en aprepitant. Intraveneus 2 mg midazolam werd 1 uur na orale toediening van een eenmalige dosis aprepitant 125 mg gegeven. De plasma-AUC van midazolam nam met een factor 1,5 toe. Dit effect werd niet van klinisch belang geacht.

#### Inductie

Als lichte inductor van CYP2C9, CYP3A4 en glucuronidering, kan aprepitant binnen twee weken na instelling en behandeling de plasmaconcentraties verminderen van substraten die via deze routes worden geëlimineerd. Het kan zijn dat dit effect pas duidelijk wordt aan het einde van een 3-daagse behandeling met aprepitant. Voor substraten van CYP2C9 en CYP3A4 is de inductie van voorbijgaande aard, met een maximaal effect 3-5 dagen na afloop van de 3-daagse behandeling met aprepitant. Het effect houdt enkele dagen aan, daarna neemt het langzaam af en twee weken na afloop van de behandeling met aprepitant is het klinisch niet-significant. Lichte inductie van glucuronidering wordt ook gezien met 80 mg oraal aprepitant, toegediend gedurende 7 dagen. Er zijn geen gegevens over de effecten op CYP2C8 en CYP2C19. Voorzichtigheid moet worden betracht als warfarine, acenocoumarol, tolbutamide, fenytoïne of andere werkzame stoffen, waarvan bekend is dat deze door CYP2C9 worden gemetaboliseerd, gedurende deze periode worden toegediend.

#### Warfarine

Bij patiënten die chronisch met warfarine worden behandeld, moet de protrombinetijd (INR) zorgvuldig worden gecontroleerd tijdens behandeling met aprepitant en gedurende 2 weken na elke 3-daagse kuur met aprepitant wegens misselijkheid en braken na chemotherapie (zie rubriek 4.4). Indien een eenmalige dosis aprepitant 125 mg op dag 1 werd toegediend en 80 mg/dag op dag 2 en 3 aan gezonde proefpersonen die stabiel op chronische behandeling met warfarine stonden ingesteld, werd er op dag 3 geen effect van aprepitant op de plasma-AUC van R(+) of S(-)-warfarine vastgesteld; 5 dagen na voltooiing van de behandeling met aprepitant ging echter een verlaging van 34% van de dalconcentratie van S(-)-warfarine (een CYP2C9-substraat) gepaard met een verlaging van de INR van 14%.

#### Tolbutamide

Aprepitant, toegediend als 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, verminderde de AUC van tolbutamide (een CYP2C9-substraat) met 23% op dag 4, 28% op dag 8 en 15% op dag 15, als een eenmalige dosis tolbutamide 500 mg oraal werd toegediend voorafgaand aan de toediening van de 3-daagse behandeling met aprepitant en op dag 4, 8 en 15.

#### Hormonale anticonceptiva

De werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan tijdens en gedurende 28 dagen na toediening van aprepitant verminderd zijn. Tijdens behandeling met aprepitant en tot 2 maanden na de laatste dosis aprepitant moeten extra alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethodes worden gebruikt.

In een klinisch onderzoek werd een oraal anticonceptivum dat ethinylestradiol en noretindron bevatte eenmaal daags toegediend op dag 1 tot en met dag 21, op dag 8 samen met aprepitant 125 mg en op

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 8**

dag 9 en 10 met aprepitant 80 mg/dag, op dag 8 met ondansetron 32 mg intraveneus en dexamethason 12 mg oraal en op dag 9, 10 en 11 met dexamethason 8 mg/dag. Gedurende onderzoeksdag 9 tot en met 21 namen de dalconcentraties van ethinylestradiol met 64% af en die van noretindron met 60%.

*5-HT<sub>3</sub>-antagonisten*

In klinische onderzoeken naar interacties had aprepitant geen effecten van klinisch belang op de farmacokinetiek van ondansetron, granisetron of hydrodolasetron (de actieve metabooliet van dolasetron).

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van aprepitant

Bij gelijktijdige toediening van aprepitant met werkzame stoffen die een remming van de CYP3A4-activiteit geven (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromycine, telitromycine, nefazodon en proteaseremmers) moet voorzichtig te werk worden gegaan, omdat de combinatie naar verwachting de plasmaconcentraties van aprepitant enkele malen verhoogt (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening van aprepitant met werkzame stoffen die een sterke inductie van de CYP3A4-activiteit geven (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital) moet worden vermeden omdat de combinatie de plasmaconcentratie van aprepitant verlaagt hetgeen de werkzaamheid van aprepitant kan verminderen. Gelijktijdige toediening van aprepitant met kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten wordt niet aanbevolen.

*Ketoconazol*

Wanneer een eenmalige dosis aprepitant 125 mg werd toegediend op dag 5 van een 10-daagse behandeling met 400 mg/dag ketoconazol, een sterke CYP3A4-remmer, nam de AUC van aprepitant met ongeveer een factor 5 toe en ging de gemiddelde terminale halfwaardetijd van aprepitant met ongeveer een factor 3 omhoog.

*Rifampicine*

Wanneer een eenmalige dosis aprepitant 375 mg werd toegediend op dag 9 van een 14-daagse behandeling met 600 mg/dag rifampicine, een sterke CYP3A4-inductor, nam de AUC van aprepitant met 91% af en ging de gemiddelde terminale halfwaardetijd met 68% omlaag.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

Tijdens en gedurende 28 dagen na toediening van aprepitant kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderd zijn. Tijdens behandeling met aprepitant en gedurende 2 maanden na de laatste dosis aprepitant moeten extra alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethodes worden toegepast (zie rubrieken 4.4 en 4.5).



**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 9**

***Zwangerschap***

Er zijn voor aprepitant geen klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen beschikbaar. Eventuele reproductietoxiciteit van aprepitant is niet volledig gekarakteriseerd, omdat in dieronderzoek geen hogere concentraties dan de therapeutische blootstelling bij mensen bij de dosis 125 mg + 80 mg konden worden bereikt. Deze onderzoeken wezen geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Eventuele effecten op de reproductie van veranderingen in de neurokinineregulatie zijn niet bekend. Aprepitant mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij hier een duidelijke noodzaak toe bestaat.

***Borstvoeding***

Aprepitant wordt bij ratten uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of aprepitant bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden, daarom wordt borstvoeding tijdens behandeling met aprepitant niet aanbevolen.

***Vruchtbaarheid***

Eventuele effecten van aprepitant op de vruchtbaarheid zijn niet volledig gekarakteriseerd, omdat in dieronderzoek geen concentraties boven de therapeutische blootstelling bij mensen konden worden bereikt. Deze vruchtbaarheidsstudies wezen niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de paringsprestatie, vruchtbaarheid, embryonale/foetale ontwikkeling of het aantal en de motiliteit van zaadcellen (zie rubriek 5.3).

**4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Aprepitant kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om te fietsen en machines te bedienen. Duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden na toediening van aprepitant (zie rubriek 4.8).

**4.8 Bijwerkingen**

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van aprepitant werd geëvalueerd bij ongeveer 6.500 volwassenen in meer dan 50 onderzoeken en bij 184 kinderen en adolescenten in 2 gecontroleerde pediatrie klinische hoofdonderzoeken.

De meest voorkomende bijwerkingen die, bij de met aprepitant behandelde volwassenen met een hogere incidentie werden gemeld dan bij de standaardtherapie bij patiënten die hoog-emetogene chemotherapie (HEC) kregen, waren: hik (4,6% versus 2,9%), verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) (2,8% versus 1,1%), dyspepsie (2,6% versus 2,0%), constipatie (2,4% versus 2,0%), hoofdpijn (2,0% versus 1,8%), en verminderde eetlust (2,0% versus 0,5%). De meest voorkomende bijwerking, die bij met aprepitant behandelde patiënten met een hogere incidentie werd gemeld dan met standaardtherapie bij patiënten die matig-emetogene chemotherapie (MEC) kregen, was vermoeidheid (1,4% versus 0,9%).

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 10**

De meest voorkomende bijwerkingen, die bij met aprepitant behandelde pediatrische patiënten met een hogere incidentie werden gemeld dan bij de controlebehandeling tijdens het krijgen van emetogene chemotherapie tegen kanker bij pediatrische patiënten die aprepitant kregen, waren de hik (3,3% versus 0,0%) en 'flushing' (1,1% versus 0,0%).

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in een gepoolde analyse van de HEC- en MEC onderzoeken bij volwassenen of pediatrische patiënten met een hogere incidentie met aprepitant dan bij de standaardtherapie of bij postmarketinggebruik. De frequenties in de tabel zijn gebaseerd op de onderzoeken bij volwassenen. De waargenomen frequenties in de pediatrische onderzoeken waren vergelijkbaar of lager, tenzij aangegeven in de tabel. Sommige minder vaak voorkomende bijwerkingen in de volwassenenpopulatie werden niet gezien bij de pediatrische onderzoeken.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

*Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )*

*Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )*

*Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )*

*Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )*

*Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )*

*Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).*

| <b>Systeem/orgaanklasse</b>                          | <b>Bijwerking</b>  | <b>Frequentie</b> |
|--|--|-------------------|
| <b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>  | candidiasis,<br>stafylokokkeninfectie                            | zelden            |
| <b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>     | febriële neutropenie, anemie                                     | soms              |
| <b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>              | overgevoelighedsreacties<br>waaronder anafylactische<br>reacties | niet bekend       |
| <b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b> | verminderde eetlust  | vaak              |
|  | polydipsie   | zelden            |
| <b><i>Psychische stoornissen</i></b>                 | angst  | soms              |
|  | desoriëntatie, euforische<br>stemming                            | zelden            |
| <b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>               | hoofdpijn  | vaak              |
|  | duizeligheid, somnolentie  | soms              |
|  | cognitieve stoornis, lethargie,<br>dysgeusie                     | zelden            |
| <b><i>Oogaandoeningen</i></b>                        | conjunctivitis   | zelden            |
| <b><i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i></b>   | tinnitus   | zelden            |

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 11**

|   |  |             |
|---|--|-------------|
| <b>Hartaandoeningen</b>   | palpaties  | soms        |
|   | bradycardie, cardiovasculaire aandoening   | zelden      |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                     | opvliegers/'flushing'  | soms        |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen</b> | hik  | vaak        |
|   | orofaryngeale pijn, niezen, hoest, postnasale drip, keelirritatie  | zelden      |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>                             | constipatie, dyspepsie   | vaak        |
|   | oprispingen, misselijkheid*, braken*, gastrooesofageale reflux, buikpijn, droge mond, flatulentie  | soms        |
|   | perforatie duodenumulcus, stomatitis, opgezette buik, harde ontlasting, neutropene colitis   | zelden      |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                           | uitslag, acne  | soms        |
|   | lichtgevoeligheidsreactie, hyperhidrose, seborroea, huidlaesie, pruritische uitslag, Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse                                | zelden      |
|   | pruritus, urticaria  | niet bekend |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>           | spierzwakte, spierspasmen  | zelden      |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>                            | dysurie  | soms        |
|   | pollakisurie   | zelden      |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>    | vermoeidheid   | vaak        |
|   | asthenie, malaise  | soms        |
|   | oedeem, pijn op de borst, verstoorde gang  | zelden      |
| <b>Onderzoeken</b>  | ALAT verhoogd  | vaak        |
|   | ASAT verhoogd, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd  | soms        |
|   | positief op rode bloedcellen in de urine, natriumgehalte in het bloed verlaagd, gewichtsafname, aantal neutrofielen verlaagd, glucose in de urine, urineproductie verhoogd | zelden      |

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 12**

\*Misselijkheid en braken waren werkzaamheidsparameters in de eerste 5 dagen na behandeling met chemotherapie en werden alleen daarna als bijwerkingen gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De bijwerkingenprofielen van volwassenen in de *Multiple-Cycle*-extensie van HEC- en MEC-onderzoeken gedurende maximaal 6 vervolg-chemokuren kwamen in het algemeen overeen met die welke in de eerste kuur werden waargenomen.

In een aanvullend, met actieve stof gecontroleerd klinisch onderzoek bij 1.169 volwassen patiënten die aprepitant en HEC kregen, was het bijwerkingenprofiel over het algemeen vergelijkbaar met wat in de andere HEC-studies met aprepitant is gezien.

Bij volwassen patiënten die wegens postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) werden behandeld met aprepitant werden nog andere bijwerkingen waargenomen met een hogere incidentie dan met ondansetron: pijn in de bovenbuik, abnormale darmgeluiden, constipatie\*, dysartrie, dyspneu, hypoesthesie, insomnia, miosis, misselijkheid, sensorische stoornis, maagpijn, subileus\*, verminderde gezichtsscherpte, piepende ademhaling.

\*Gemeld bij patiënten die een hogere dosis aprepitant gebruikten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

In geval van overdosering moet aprepitant worden stopgezet en moeten algemeen ondersteunende behandeling en controle worden ingesteld. Vanwege de anti-emetische werking van aprepitant zal door een geneesmiddel geïnduceerde emesis mogelijk niet effectief zijn.

Aprepitant kan niet door hemodialyse worden verwijderd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en middelen tegen misselijkheid, ATC-code: A04AD12.

Aprepitant is een selectieve antagonist met hoge affiniteit voor de humane substance-P neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>)-receptoren.

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 13**

3-daagse behandeling met aprepitant bij volwassenen

In 2 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met in totaal 1.094 volwassen patiënten die werden behandeld met chemotherapie met cisplatine  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, werd aprepitant in combinatie met een behandeling met ondansetron/dexamethason (zie rubriek 4.2) vergeleken met een standaardbehandeling (placebo plus ondansetron 32 mg intraveneus toegediend op dag 1 plus dexamethason 20 mg oraal op dag 1 en 8 mg oraal tweemaal daags op dag 2 tot 4). Hoewel een intraveneuze dosis van 32 mg ondansetron werd gebruikt in klinische onderzoeken, is dit niet langer de aanbevolen dosis. Zie de productinformatie van de geselecteerde 5-HT<sub>3</sub>-antagonist voor de juiste doseringsinformatie.

De werkzaamheid werd gebaseerd op beoordeling van de volgende samengestelde parameter: volledige respons (gedefinieerd als geen braken en geen gebruik van rescue-medicatie) met name gedurende cyclus 1. De resultaten werden voor elke studie afzonderlijk beoordeeld en voor de 2 studies gecombineerd.

Tabel 1 toont een overzicht van de belangrijkste studieresultaten uit de gecombineerde analyse.

Tabel 1  
Percentage volwassen patiënten die hoog-emetogene chemotherapie krijgen die per behandelingsgroep en fase reageren - Cyclus 1

| SAMENGESTELDE<br>PARAMETERS   | Aprepitant<br>(N=521)†<br>% | Standaardtherapie<br>(N=524)†<br>% | Verschillen*<br>% | (95%-BI)      |
|---|-----------------------------|------------------------------------|-------------------|---------------|
| <b>Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie)</b>                             |                             |                                    |                   |               |
| Totaal (0-120 uur)  | 67,7                        | 47,8                               | 19,9              | (14,0 - 25,8) |
| 0-24 uur  | 86,0                        | 73,2                               | 12,7              | (7,9 - 17,6)  |
| 25-120 uur  | 71,5                        | 51,2                               | 20,3              | (14,5 - 26,1) |
| <b>INDIVIDUELE<br/>PARAMETERS</b>   |                             |                                    |                   |               |
| <b>Geen emesis (geen braakaanvallen ongeacht gebruik rescue-medicatie)</b>                  |                             |                                    |                   |               |
| Totaal (0-120 uur)  | 71,9                        | 49,7                               | 22,2              | (16,4 - 28,0) |
| 0-24 uur  | 86,8                        | 74,0                               | 12,7              | (8,0 - 17,5)  |
| 25-120 uur  | 76,2                        | 53,5                               | 22,6              | (17,0 - 28,2) |
| <b>Geen significante misselijkheid (maximale VAS &lt; 25 mm op een schaal van 0-100 mm)</b> |                             |                                    |                   |               |
| Totaal (0-120 uur)  | 72,1                        | 64,9                               | 7,2               | (1,6 - 12,8)  |
| 25-120 uur  | 74,0                        | 66,9                               | 7,1               | (1,5 - 12,6)  |

\* De betrouwbaarheidsintervallen (BI) zijn berekend zonder aanpassing voor geslacht en gelijktijdig toegediende chemotherapie, die in de primaire analyse van oddsratio's en logistische modellen zijn meegerekend.

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

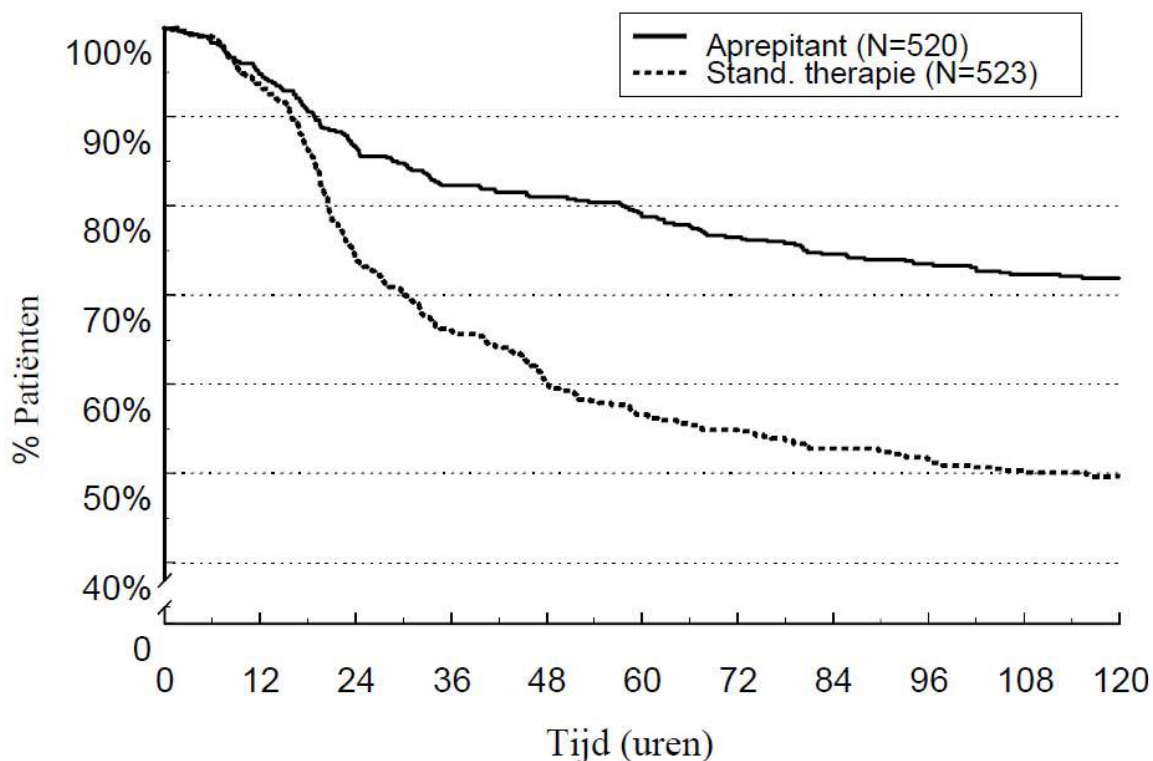
**Bladzijde : 14**

† Bij één patiënt in het aprepitantschema waren alleen gegevens van de acute fase beschikbaar en deze werd geëxcludeerd uit de totaal- en vertraagde-fase-analyses. Bij één patiënt in het standaardschema waren alleen gegevens in de vertraagde fase beschikbaar en deze werd geëxcludeerd uit de totaal- en acute-fase-analyses.

Figuur 1 toont de geschatte tijd tot eerste emesis in de gecombineerde analyse in een Kaplan-Meiercurve.

Figuur 1

Percentage volwassen patiënten die hoog-emetogene chemotherapie krijgen die in de loop der tijd niet braken – Cyclus 1



Ook werden statistisch significante verschillen in werkzaamheid waargenomen in elk van de 2 afzonderlijke studies.

In dezelfde 2 klinische studies kregen 851 volwassen patiënten in de Multiple-Cycle-extensie nog eens 5 chemokuren. Naar het zich liet aanzien, bleef de werkzaamheid van aprepitant tijdens al deze kuren behouden.

In een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij in totaal 866 volwassen patiënten (864 vrouwen, 2

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 15**

mannen) die chemotherapie kregen met daarin cyclofosfamide 750-1.500 mg/m<sup>2</sup>; of cyclofosfamide 500-1.500 mg/m<sup>2</sup> en doxorubicine ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) of epirubicine ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), werd aprepitant in combinatie met een behandeling met ondansetron/dexamethason (zie rubriek 4.2) vergeleken met standaard therapie (placebo + ondansetron 8 mg oraal (tweemaal op dag 1, en om de 12 uur op dag 2 en 3) plus dexamethason 20 mg oraal op dag 1).

De werkzaamheid was gebaseerd op een beoordeling van de samengestelde parameter: volledige respons (gedefinieerd als geen braakaanvallen en geen gebruik van rescue-medicatie) met name gedurende cyclus 1.

Tabel 2 toont een overzicht van de belangrijkste onderzoeksresultaten.

Tabel 2  
Percentage volwassen patiënten die per behandelingsgroep en fase reageren - Cyclus 1  
Matig-emetogene chemotherapie

| SAMENGESTELDE<br>PARAMETERS   | Aprepitant<br>(N=433)†<br>% | Standaardtherapie<br>(N=424)<br>% | %    | Verschillen*<br>(95%-BI) |
|---|-----------------------------|-----------------------------------|------|--------------------------|
| <b>Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie)</b>                             |                             |                                   |      |                          |
| Totaal (0-120 uur)  | 50,8                        | 42,5                              | 8,3  | (1,6 - 15,0)             |
| 0-24 uur  | 75,7                        | 69,0                              | 6,7  | (0,7 - 12,7)             |
| 25-120 uur  | 55,4                        | 49,1                              | 6,3  | (-0,4 - 13,0)            |
| <b>INDIVIDUELE<br/>PARAMETERS</b>   |                             |                                   |      |                          |
| <b>Geen emesis (geen braakaanvallen ongeacht gebruik rescue-medicatie)</b>                  |                             |                                   |      |                          |
| Totaal (0-120 uur)  | 75,7                        | 58,7                              | 17,0 | (10,8 - 23,2)            |
| 0-24 uur  | 87,5                        | 77,3                              | 10,2 | (5,1 - 15,3)             |
| 25-120 uur  | 80,8                        | 69,1                              | 11,7 | (5,9 - 17,5)             |
| <b>Geen significante misselijkheid (maximale VAS &lt; 25 mm op een schaal van 0-100 mm)</b> |                             |                                   |      |                          |
| Totaal (0-120 uur)  | 60,9                        | 55,7                              | 5,3  | (-1,3 - 11,9)            |
| 0-24 uur  | 79,5                        | 78,3                              | 1,3  | (-4,2 - 6,8)             |
| 25-120 uur  | 65,3                        | 61,5                              | 3,9  | (-2,6 - 10,3)            |

\* De betrouwbaarheidsintervallen zijn berekend zonder aanpassing voor leeftijdscategorie (<55 jaar,  $\geq 55$  jaar) en onderzoekersgroep, die in de primaire analyse van oddsratio's en logistische modellen zijn meegerekend.

† Bij één patiënt in het aprepitantschema waren alleen gegevens van de acute fase beschikbaar en deze werd geëxcludeerd uit de totaal- en vertraagde fase-analyses.

In dezelfde klinische studie kregen 744 volwassen patiënten in de Multiple-Cycle-extensie nog eens tot

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 16**

maximaal 3 chemokuren. Naar het zich liet aanzien, bleef de werkzaamheid van aprepitant tijdens al deze kuren behouden.

In een tweede gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch multicenteronderzoek met parallelgroepen werd behandeling met aprepitant vergeleken met standaardtherapie bij 848 volwassen patiënten (652 vrouwen, 196 mannen) die chemotherapie kregen met een intraveneuze dosis oxaliplatine, carboplatine, epirubicine, idarubicine, ifosfamide, irinotecan, daunorubicine, doxorubicine; cyclofosfamide intraveneus (< 1500 mg/m<sup>2</sup>); of cytarabine intraveneus (> 1 g/m<sup>2</sup>). Patiënten die de aprepitantbehandeling kregen, ondergingen chemotherapie voor diverse tumorsoorten, waarbij het in 52% van de gevallen ging om borstkanker, in 21% om gastro-intestinale kanker waaronder colorectaalcarcinoom, in 13% om longkanker en in 6% om gynaecologische vormen van kanker. Behandeling met aprepitant in combinatie met ondansetron/dexamethason (zie rubriek 4.2) werd vergeleken met standaardtherapie (placebo in combinatie met ondansetron 8 mg oraal (tweemaal op dag 1, en om de 12 uur op dag 2 en 3) plus dexamethason 20 mg oraal op dag 1).

De werkzaamheid werd gebaseerd op de beoordeling van de volgende primaire en belangrijkste secundaire eindpunten: Geen braken in de totale periode (0 tot 120 uur na chemotherapie), beoordeling van veiligheidsprofiel en verdraagbaarheid van de aprepitantbehandeling tegen misselijkheid en braken door chemotherapie (CINV), en volledige respons (gedefinieerd als geen emesis en geen gebruik van rescue-medicatie) in de totale periode (0 tot 120 uur na chemotherapie). Daarnaast werd geen significante misselijkheid in de totale periode (0 tot 120 uur na chemotherapie) beoordeeld als verkennend eindpunt, en in de acute en latere fase als post-hocanalyse.

Tabel 3 toont een overzicht van de belangrijkste onderzoeksresultaten.

Tabel 3

Percentage reagerende volwassen patiënten per behandelingsgroep en fase voor studie 2 – Cyclus 1  
Matig-emetogene chemotherapie

|   | Aprepitant<br>(N=425)<br>% | Standaardtherapie<br>(N=406)<br>% | Verschillen*<br>% | (95%-BI)     |
|---|----------------------------|-----------------------------------|-------------------|--------------|
| <b>Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie)</b> |                            |                                   |                   |              |
| Totaal (0-120 uur)  | 68,7                       | 56,3                              | 12,4              | (5,9 - 18,9) |
| 0-24 uur  | 89,2                       | 80,3                              | 8,9               | (4,0 - 13,8) |
| 25-120 uur  | 70,8                       | 60,9                              | 9,9               | (3,5 - 16,3) |

**INDIVIDUELE  
PARAMETERS**

**Geen emesis (geen braakaanvallen ongeacht gebruik rescue-medicatie)**

|                    |      |      |      |              |
|--------------------|------|------|------|--------------|
| Totaal (0-120 uur) | 76,2 | 62,1 | 14,1 | (7,9 - 20,3) |
|--------------------|------|------|------|--------------|



**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 17**

|   |      |      |      |               |
|---|------|------|------|---------------|
| 0-24 uur  | 92,0 | 83,7 | 8,3  | (3,9 - 12,7)  |
| 25-120 uur  | 77,9 | 66,8 | 11,1 | (5,1 - 17,1)  |
| <b>Geen significante misselijkheid (maximale VAS &lt; 25 mm op een schaal van 0-100 mm)</b> |      |      |      |               |
| Totaal (0-120 uur)  | 73,6 | 66,4 | 7,2  | (1,0 - 13,4)  |
| 0-24 uur  | 90,9 | 86,3 | 4,6  | (0,2 - 9,0)   |
| 25-120 uur  | 74,9 | 69,5 | 5,4  | (-0,7 - 11,5) |

\* De betrouwbaarheidsintervallen werden berekend zonder aanpassing voor geslacht en regio, die in de primaire analyse waren opgenomen met gebruikmaking van logistische modellen.

Het gunstige effect van combinatietherapie met aprepitant bij de gehele studiepopulatie kwam voornamelijk door de resultaten die werden gezien bij patiënten met een slechte controle op de standaardbehandeling zoals bij vrouwen, ook al waren de resultaten numeriek beter ongeacht leeftijd, tumortype of geslacht. Volledige respons op de aprepitantbehandeling en standaardtherapie werd bereikt bij 209/324 (65%) resp. 161/320 (50%) bij vrouwen en 83/101 (82%) resp. 68/87 (78%) van de mannen.

Pediatrie patiënten

In een gerandomiseerd, dubbelblind, met actieve comparator gecontroleerd klinisch onderzoek bij 302 kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 6 maanden tot 17 jaar) die matig- of hoog-emetogene chemotherapie kregen, werd de aprepitantbehandeling vergeleken met een controlebehandeling voor de preventie van CINV. De werkzaamheid van de aprepitantbehandeling werd geëvalueerd in een eenmalige cyclus (cyclus 1). Patiënten hadden de mogelijkheid om in daaropvolgende cycli open-label aprepitant te krijgen (optionele cycli 2-6); voor deze optionele cycli werd de werkzaamheid echter niet beoordeeld. Het behandelingschema van aprepitant voor adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar (n=47) bestond uit aprepitant capsules 125 mg oraal op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3 in combinatie met ondansetron op dag 1. Het behandelingschema van aprepitant voor kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar (n=105) bestond uit aprepitant poeder voor orale suspensie 3,0 mg/kg (tot maximaal 125 mg) oraal op dag 1 en 2,0 mg/kg (tot maximaal 80 mg) oraal op dag 2 en 3 in combinatie met ondansetron op dag 1. De controlebehandeling bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar (n=48) en kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar (n=102) bestond uit placebo voor aprepitant op dag 1, 2 en 3 in combinatie met ondansetron op dag 1. Aprepitant of placebo en ondansetron werden respectievelijk 1 uur en 30 minuten voorafgaand aan de aanvang van de chemotherapie toegediend. Intraveneus dexamethason was, na beoordeling van de arts, toegestaan als onderdeel van de anti-emetische behandeling voor pediatrie patiënten in beide leeftijdsgroepen. Voor pediatrie patiënten die aprepitant kregen was een verlaging (50%) van de dosis dexamethason nodig. Er was geen dosisverlaging nodig voor pediatrie patiënten die de controlebehandeling kregen. Van de pediatrie patiënten gebruikte 29% dexamethason in het aprepitantbehandelingschema en 28% in het controleschema, als onderdeel van het behandelingschema in cyclus 1.

De anti-emetische activiteit van aprepitant werd beoordeeld gedurende een periode van 5 dagen (120 uur) na aanvang van de chemotherapie op dag 1. Het primaire eindpunt bestond uit de volledige respons in de vertraagde fase (25 tot 120 uur na aanvang van de chemotherapie) in cyclus 1. Tabel 4

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 18**

toont een overzicht van de belangrijkste onderzoeksresultaten.

Tabel 4

Aantal (%) pediatrie patiënten met een complete respons en geen braken per behandelingsgroep en fase – cyclus 1 ('intention-to-treat'-populatie)

|   | Aprepitant-behandeling<br>n/m (%) | Controlebehandeling<br>n/m (%) |
|---|-----------------------------------|--------------------------------|
| <b>PRIMAIR EINDPUNT</b>   |                                   |                                |
| Volledige respons* – vertraagde fase  | 77/152 (50,7) <sup>†</sup>        | 39/150 (26,0)                  |
| <b>ANDERE VOORAF GESPECIFICEERDE EINDPUNTEN</b>   |                                   |                                |
| Volledige respons* – acute fase   | 101/152 (66,4) <sup>‡</sup>       | 78/150 (52,0)                  |
| Volledige respons* – totale fase  | 61/152 (40,1) <sup>†</sup>        | 30/150 (20,0)                  |
| Geen braken <sup>§</sup> – totale fase  | 71/152 (46,7) <sup>†</sup>        | 32/150 (21,3)                  |
| <p>*Volledige respons = Geen braken of braakneiging of kokhalzen en geen gebruik van rescue-medicatie.<br/> <sup>†</sup>p &lt; 0,01 wanneer vergeleken met controlebehandeling<br/> <sup>‡</sup>p &lt; 0,05 wanneer vergeleken met controlebehandeling<br/> <sup>§</sup>Geen braken = Geen braken of braakneiging of kokhalzen<br/> n/m = Aantal patiënten met de gewenste respons/aantal patiënten dat is opgenomen in het tijdpunt.<br/> Acute fase: 0 tot 24 uur na aanvang van de chemotherapie.<br/> Vertraagde fase: 25 tot 120 uur na aanvang van de chemotherapie.<br/> Totale fase: 0 tot 120 uur na aanvang van de chemotherapie.</p> |                                   |                                |

De geschatte tijd tot het eerste braken na aanvang van de behandeling met chemotherapie was langer met het behandelingschema van aprepitant (geschatte mediane tijd tot het eerste braken was 94,5 uur) vergeleken met de groep van de controlebehandeling (geschatte mediane tijd tot het eerste braken was 26,0 uur), zoals weergegeven in de Kaplan-Meier-curves in figuur 2.

Figuur 2

Tijd tot de eerste braakepisode vanaf de start van de chemotherapie - pediatrie patiënten in de totale fase – Cyclus 1 ('intention-to-treat'-populatie)

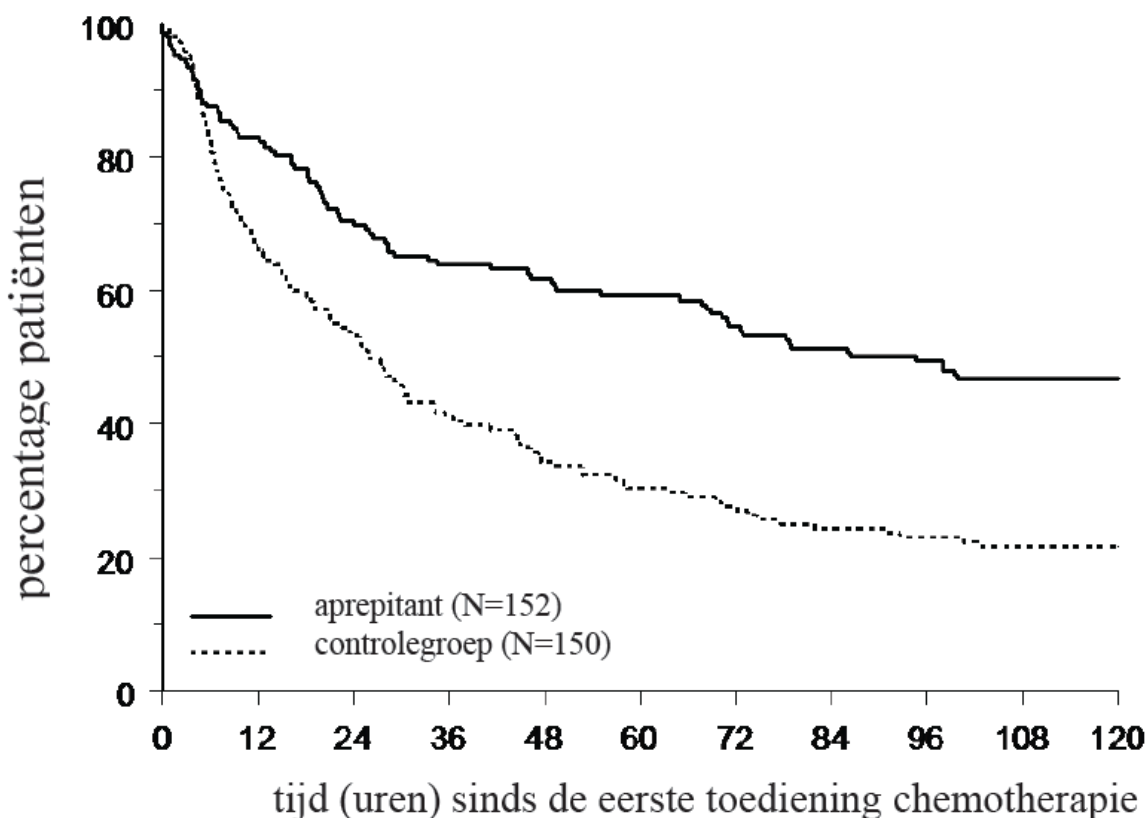
APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Productinformatie

Datum : 05 november 2020

Bladzijde : 19



Een analyse van de werkzaamheid bij subpopulaties in cyclus 1 toonde aan dat, ongeacht leeftijdscategorie, geslacht, gebruik van dexamethason voor anti-emetische profylaxe en emetogeniteit van de chemotherapie, het behandelingschema van aprepitant een betere controle bood dan de controlebehandeling met betrekking tot de volledige respons-eindpunten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aprepitant vertoont een niet-lineaire farmacokinetiek. Zowel de klaring als de absolute biologische beschikbaarheid neemt bij toenemende dosis af.

### **Absorptie**

De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van aprepitant is 67% voor de capsule van 80 mg en 59% voor de capsule van 125 mg. De gemiddelde piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) van aprepitant trad na ongeveer 4 uur op ( $t_{max}$ ). Orale toediening van de capsule met een standaardontbijt van ongeveer 800 kcal leidde tot een verhoging van de AUC van aprepitant van maximaal 40%. Deze verhoging wordt niet klinisch relevant geacht.

De farmacokinetiek van aprepitant is over het gehele klinische doseringsbereik niet-lineair. Bij gezonde jonge volwassenen was de verhoging van de  $AUC_{0-\infty}$  26% meer dan dosisproportioneel tussen

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 20**

eenmalige doses 80 mg en 125 mg op de niet-nuchtere maag.

Na orale toediening van een eenmalige dosis aprepitant 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3 was de  $AUC_{0-24 \text{ uur}}$  (gemiddeld  $\pm$  SD)  $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  en  $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  op resp. dag 1 en 3. De  $C_{\text{max}}$  was  $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$  en  $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$  op resp. dag 1 en 3.

***Distributie***

Aprepitant wordt in hoge mate aan eiwitten gebonden, gemiddeld 97%. Het geometrisch gemiddelde schijnbare verdelingsvolume in de steady state ( $V_{d_{ss}}$ ) is bij mensen ongeveer 66 liter.

***Biotransformatie***

Aprepitant wordt in hoge mate gemetaboliseerd. Bij gezonde jonge volwassenen vertegenwoordigt aprepitant ongeveer 19% van de radioactiviteit in plasma gedurende 72 uur na een eenmalige intraveneuze dosis van 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, een prodrug van aprepitant, wat wijst op een aanzienlijke concentratie metabolieten in het plasma. In menselijk plasma zijn twaalf metabolieten van aprepitant geïdentificeerd. Het metabolisme van aprepitant vindt voornamelijk plaats via oxidatie bij de morfoline-ring en de zijketens en de resulterende metabolieten waren slechts zwak actief. Uit onderzoek *in vitro* met menselijke levermicrosomen blijkt dat aprepitant voornamelijk door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, mogelijk met een geringe bijdrage van CYP1A2 en CYP2C19.

***Eliminatie***

Aprepitant wordt niet onveranderd met de urine uitgescheiden. De metabolieten worden met de urine en via biliaire excretie met de feces uitgescheiden. Na een eenmalige intraveneuze dosis 100 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, een prodrug van aprepitant, aan gezonde proefpersonen werd 57% van de radioactiviteit in de urine en 45% in de feces teruggevonden.

De plasmaklaring van aprepitant is dosisafhankelijk, neemt met toenemende doses af en varieerde in het therapeutische doseringsbereik ongeveer van 60 tot 72 ml/min. De terminale halfwaardetijd was ongeveer 9 tot 13 uur.

***Farmacokinetiek in bijzondere populaties***

**Ouderen:** Na orale toediening van een eenmalige dosis aprepitant 125 mg op dag 1 en eenmaal daags 80 mg/dag op dag 2 tot 5 was de  $AUC_{0-24\text{u}}$  van aprepitant bij ouderen ( $\geq 65$  jaar) 21% hoger op dag 1 en 36% hoger op dag 5 vergeleken met jongere volwassenen. De  $C_{\text{max}}$  was bij ouderen 10% hoger op dag 1 en 24% hoger op dag 5 vergeleken met jongere volwassenen. Deze verschillen worden niet klinisch belangrijk geacht. Bij ouderen hoeft de dosis van aprepitant niet te worden aangepast.

**Geslacht:** Na orale toediening van een eenmalige dosis aprepitant 125 mg is de  $C_{\text{max}}$  van aprepitant bij vrouwen 16% hoger dan bij mannen. De halfwaardetijd van aprepitant is bij vrouwen 25% lager dan bij mannen en de  $t_{\text{max}}$  treedt ongeveer tegelijkertijd op. Deze verschillen worden niet klinisch belangrijk geacht. De dosis van aprepitant hoeft op basis van geslacht niet te worden aangepast.

**Leverinsufficiëntie:** Lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A) heeft geen klinisch relevante invloed

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 21**

op de farmacokinetiek van aprepitant. Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Uit de beschikbare gegevens kunnen geen conclusies over de invloed van matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) op de farmacokinetiek van aprepitant worden getrokken. Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) zijn er geen klinische of farmacokinetische gegevens.

*Nierinsufficiëntie:* Een eenmalige dosis aprepitant 240 mg werd toegediend aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) en aan patiënten met nierfalen (end-stage renal disease - ESRD) die hemodialyse nodig hadden.

Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie was de  $\text{AUC}_{0-\infty}$  van totaal aprepitant (ongebonden en aan eiwit gebonden) 21% lager en de  $C_{\text{max}}$  32% lager dan bij gezonde proefpersonen. Bij patiënten met nierfalen die hemodialyse ondergingen was de  $\text{AUC}_{0-\infty}$  van totaal aprepitant 42% lager en de  $C_{\text{max}}$  32% lager. Als gevolg van de bescheiden verlaging van de eiwitbinding van aprepitant bij patiënten met een nierziekte werd de AUC van farmacologisch actief ongebonden aprepitant bij patiënten met nierinsufficiëntie niet aanzienlijk veranderd in vergelijking met gezonde proefpersonen. Hemodialyse die 4 of 48 uur na toediening plaatsvond had geen effect van belang op de farmacokinetiek van aprepitant; in het dialysaat werd minder dan 0,2% van de dosis teruggevonden.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie of patiënten met nierfalen die hemodialyse ondergaan, hoeft de dosering van aprepitant niet te worden aangepast.

*Pediatrische patiënten:* Als onderdeel van een 3-daags behandelingschema resulteerde dosering van aprepitant capsules (125/80/80 mg) bij adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar) in een  $\text{AUC}_{0-24\text{u}}$  hoger dan  $17 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  op dag 1 met concentraties ( $C_{\text{min}}$ ) aan het eind van dag 2 en 3 hoger dan  $0,4 \mu\text{g/ml}$  bij een meerderheid van de patiënten. De mediane piekplasmaconcentratie ( $C_{\text{max}}$ ) was ongeveer  $1,3 \mu\text{g/ml}$  op dag 1, optredend na ongeveer 4 uur. Als onderdeel van een 3-daags behandelingschema gaf dosering van aprepitant poeder voor orale suspensie (3/2/2 mg/kg) bij patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar een  $\text{AUC}_{0-24\text{u}}$  hoger dan  $17 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$  op dag 1 met concentraties ( $C_{\text{min}}$ ) aan het eind van dag 2 en 3 hoger dan  $0,1 \mu\text{g/ml}$  bij een meerderheid van de patiënten. De mediane piekplasmaconcentratie ( $C_{\text{max}}$ ) was ongeveer  $1,2 \mu\text{g/ml}$  op dag 1, optredend tussen 5 en 7 uur.

Een farmacokinetische populatieanalyse van aprepitant bij pediatrische patiënten (in de leeftijd van 6 maanden tot en met 17 jaar) suggereert dat geslacht en ras geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van aprepitant hebben.

Verband tussen concentratie en effect

Door gebruikmaking van een zeer specifieke NK1-receptortracer, blijkt uit positronemissietomografie (PET)-onderzoek bij gezonde jonge mannen dat aprepitant tot in de hersenen doordringt en NK1-receptoren op een dosis- en plasmaconcentratieafhankelijke wijze bezet. Plasmaconcentraties aprepitant zoals bij de 3-daagse behandeling met aprepitant bij volwassenen worden bereikt, zullen naar verwachting meer dan 95% van de NK1-receptoren in de hersenen bezetten.

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 22**

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat de systemische blootstelling bij knaagdieren ongeveer gelijk was aan of zelfs lager was dan de therapeutische blootstelling bij mensen bij de dosering met 125 mg + 80 mg. Dus, hoewel er geen bijwerkingen werden waargenomen in de reproductiestudies met normale blootstellingsniveaus bij mensen, zijn de blootstellingsniveaus bij dieren niet voldoende om een adequate risicobeoordeling voor mensen te maken.

In een juveniel toxiciteitsonderzoek bij ratten die vanaf dag 10 tot dag 63 na de geboorte waren behandeld, leidde aprepitant tot een vroegere vaginale opening bij wijfjes vanaf 250 mg/kg tweemaal daags en tot een vertraagde voorhuidscheiding bij mannetjes vanaf 10 mg/kg tweemaal daags. Er waren geen marges voor de klinisch relevante blootstelling. Er waren geen behandlingsgerelateerde effecten op de paring, vruchtbaarheid of embryonale/foetale overleving, en geen pathologische veranderingen in de voortplantingsorganen. In een juveniel toxiciteitsonderzoek bij honden die vanaf dag 14 tot dag 42 na de geboorte waren behandeld, werd bij de mannetjes een verminderd testisgewicht en een afgenomen Leydig-celgrootte waargenomen bij 6 mg/kg/dag en werd bij vrouwtjes een verhoogd uterusgewicht, hypertrofie van de uterus en baarmoederhals en oedeem van de vaginale weefsels waargenomen vanaf 4 mg/kg/dag. Er waren geen marges voor de klinisch relevante blootstelling aan aprepitant. Voor behandeling op korte termijn volgens het aanbevolen dosisschema worden deze bevindingen waarschijnlijk als niet klinisch relevant beschouwd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud capsule

Sucrose

Microkristallijne cellulose (E460)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Natriumlaurylsulfaat

#### Capsulewand (125 mg)

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

#### Capsulewand (80 mg)

Gelatine

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 23**

Titaandioxide (E 171)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium-OPA/Alu/PVC blisterverpakkingen. Er zijn verschillende verpakkingsgrootten en sterktes verkrijgbaar.

Aprepitant Teva 80 mg, harde capsules

1 blisterverpakking met een capsule van 80 mg.

1 eenheidsafleververpakking met twee capsules van 80 mg.

5 blisterverpakkingen met elk een capsule van 80 mg.

Aprepitant Teva 125 mg, harde capsules

1 blisterverpakking met een capsule van 125 mg.

1 eenheidsafleververpakking met twee capsules van 125 mg.

5 blisterverpakkingen met elk een capsule van 125 mg.

Aprepitant Teva 125 mg + 80 mg, harde capsules

Behandelverpakking voor 3 dagen: 1 blisterverpakking met 1 capsule van 125 mg en 1 eenheidsafleververpakking met twee capsules van 80 mg.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**APREPITANT TEVA 125 MG  
APREPITANT TEVA 80 MG  
APREPITANT TEVA 125 MG + 80 MG  
harde capsules**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 05 november 2020**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 24**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 121086, Aprepitant Teva 80 mg, harde capsules  
RVG 121087, Aprepitant Teva 125 mg, harde capsules  
RVG 121088, Aprepitant 125 mg + 80 mg, harde capsules

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2018

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 26 februari 2021

1120.4v.AV