

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aprepitant Accord 40 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 40 mg aprepitant.

Hulpstof met bekend effect

Elke capsule bevat 40 mg sucrose en 0,00013 mmol (0,003 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

De 40 mg harde capsules worden gepresenteerd als ondoorschijnende harde gelatine-capsules van maat 4, met een geel kapje en witte romp, met de zwarte opdruk '40mg' op de romp.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aprepitant Accord 40 mg is geïndiceerd voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De klinische behandelingsrichtlijnen ten aanzien van de behoefte aan profylactische behandeling tegen postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) moeten in oenschouw worden genomen.

De aanbevolen orale dosis is een eenmalige 40 mg dosis binnen 3 uur vóór toediening van de anesthesie.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Voor 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).

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met matige leverfunctiestoornis en geen gegevens bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis.

Aprepitant moet bij deze patiënten voorzichtig worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Aprepitant Accord 40 mg bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De harde capsule dient in zijn geheel te worden doorgeslikt.

Aprepitant Accord kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens bij patiënten met matige leverfunctiestoornis en geen gegevens bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten moet Aprepitant Accord met voorzichtigheid worden toegepast (zie rubriek 5.2).

CYP3A4-interacties

Aprepitant Accord (40 mg) moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die gelijktijdig pimozide, terfenadine, astemizol, cisapride of ergotalkaloïdderivaten toegediend krijgen. Remming van cytochroom-P450-iso-enzym 3A4 (CYP3A4) door aprepitant kan tot verhoogde plasmaconcentraties van deze werkzame stoffen leiden, wat mogelijk ernstige bijwerkingen kan veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met hormonale anticonceptiva

De werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan tijdens behandeling met Aprepitant Accord en tot 28 dagen daarna verminderd zijn. Tijdens behandeling met Aprepitant Accord en gedurende 2 maanden na de laatste dosis Aprepitant Accord moeten extra alternatieve niet-hormonale anticonceptiemethodes worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Voor meer informatie over mogelijke interacties met aprepitant bij hogere en meermalige doses, zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Aprepitant Accord 80 mg harde capsules en Aprepitant Accord 125 mg harde capsules.

Hulpstoffen

Aprepitant Accord bevatten sucrose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isolmaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Aprepitant Accord bevatten natrium. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natrium-vrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aprepitant is een substraat en een dosisafhankelijke remmer en een inductor van CYP3A4. Aprepitant is ook een inductor van CYP2C9. Tijdens behandeling geeft de eenmalige dosis aprepitant 40 mg die bij misselijkheid en braken na een operatie (PONV) wordt aanbevolen een zwakke remming van CYP3A4. Na afloop van de behandeling geeft aprepitant een tijdelijke lichte inductie van CYP2C9, CYP3A4 en glucuronidering. Aprepitant is in hogere doses onderzocht.

Tijdens behandeling van misselijkheid en braken bij chemotherapie (CINV) is de 3-daagse behandeling 125 mg/80 mg aprepitant een matige remmer van CYP3A4. Aprepitant lijkt geen interactie met P-glycoproteïne (transporteiwit) te vertonen, 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 zwakke remmer van CYP3A4 kan aprepitant (40 mg) een verhoging geven van de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende orale werkzame stoffen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd. De totale blootstelling aan oraal toegediende CYP3A4-substraten kan na behandeling met een eenmalige dosis aprepitant 40 mg met ongeveer een factor 1,5 toenemen; het effect van aprepitant op de plasmaconcentraties van intraveneus toegediende CYP3A4-substraten is naar verwachting geringer.

Aprepitant Accord 40 mg moet met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die pimozide, terfenadine, astemizol, cisapride of ergotalkaloïdderivaten gebruiken. Remming van CYP3A4 door aprepitant kan de plasmaconcentratie van deze werkzame stoffen verhogen, wat tot ernstige reacties kan leiden.

Corticosteroiden

Dexamethason: Een eenmalige 40 mg-dosis aprepitant gaf bij gelijktijdige toediening met een eenmalige orale dosis dexamethason 20 mg een verhoging van de AUC van dexamethason met een factor 1,45. Een dosisaanpassing wordt niet aanbevolen.

Methylprednisolon: Hoewel de gelijktijdige toediening van methylprednisolon met een eenmalige 40 mg-dosis aprepitant niet is onderzocht, geeft een eenmalige dosis aprepitant 40 mg een zwakke remming van CYP3A4; naar verwachting zijn de plasmaconcentraties methylprednisolon niet in klinisch belangrijke mate anders. Daarom wordt geen dosisaanpassing aanbevolen.

Midazolam

De AUC van oraal toegediend midazolam nam bij toediening van een eenmalige 40 mg-dosis aprepitant samen met een eenmalige dosis 2 mg midazolam met een factor 1,2 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 van de behandeling de plasmaconcentraties verminderen van substraten die via deze routes worden geëlimineerd. Voor CYP2C9- en CYP3A4-substraten is de inductie van voorbijgaande aard, met een maximaal effect na 3-5 dagen. Het effect kan een paar dagen aanhouden en naar verwachting twee weken na afloop van de behandeling met aprepitant is het klinisch van geen belang. Er zijn geen gegevens over de effecten van CYP2C8 en CYP2C19. Gelijktijdige toediening van Aprepitant Accord met werkzame stoffen waarvan bekend is dat deze door CYP2C9 gemetaboliseerd worden (bijv. fenytoïne, warfarine) kan tot lagere plasmaconcentraties van deze werkzame stoffen leiden. Afgaande op interactiestudies met tolbutamide en orale anticonceptiva kan de totale blootstelling aan gelijktijdig toegediende werkzame stoffen die door CYP2C9 of CYP3A4 gemetaboliseerd worden met 15-30 % verlaagd worden.

Hormonale anticonceptiva

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

5HT₃-antagonisten

In klinische onderzoeken naar interacties had aprepitant geen klinisch belangrijk effect 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 Accord 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 Accord met werkzame stoffen die een sterke inductie van de CYP3A4-activiteit geven (bijv. rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital) moet vermeden worden omdat de combinatie de plasmaconcentratie van aprepitant verlaagt waardoor de werkzaamheid van Aprepitant Accord verminderd kan zijn.

Gelijktijdige toediening van Aprepitant Accord met kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten wordt niet aanbevolen.

Ketoconazol

Als 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, werd de AUC van aprepitant met ongeveer een factor 5 verhoogd en de gemiddelde terminale halfwaardetijd van aprepitant met ongeveer een factor 3 verhoogd.

Rifampicine

Als 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, werd de AUC van aprepitant met 91 % verlaagd en de gemiddelde terminale halfwaardetijd met 68 % verlaagd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

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

Zwangerschap

Er zijn voor aprepitant geen klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen beschikbaar. In dierstudies was er geen indicatie van een direct of indirect schadelijk effect voor wat betreft de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). De potentiële effecten op de voortplanting van veranderingen in de neurokinineregulatie zijn niet bekend. Aprepitant Accord mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij hier een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Borstvoeding

Aprepitant wordt bij ratten in de moedermelk uitgescheiden.

Het is niet bekend of aprepitant bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden; daarom wordt borstvoeding tijdens behandeling met Aprepitant Accord niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Vruchtbaarheidsonderzoeken wezen niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de paring, vruchtbaarheid, embryonale/foetale ontwikkeling, of aantal en motiliteit van de zaadcellen (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van aprepitant is bij ongeveer 6500 volwassenen beoordeeld.

Bijwerkingen werden gemeld bij ongeveer 4 % van de volwassenen die met aprepitant 40 mg werden behandeld tegen ongeveer 6 % van de patiënten die werden behandeld met 4 mg ondansetron intraveneus. In gecontroleerde klinische studies bij volwassenen die algehele anesthesie kregen, ontvingen 564 patiënten aprepitant 40 mg oraal en 538 patiënten 4 mg ondansetron intraveneus. De meeste bijwerkingen die in deze klinische studies werden gemeld, werden omschreven als zijnde licht tot matig van intensiteit.

De meest voorkomende bijwerking die bij volwassenen die met 40 mg aprepitant (1,1 %) werden behandeld met een hogere incidentie werd gemeld dan bij ondansetron (1,0 %) was verhoging van het ALAT.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen in PONV-onderzoeken bij volwassenen die met aprepitant werden behandeld met een hogere incidentie dan bij ondansetron of bij postmarketinggebruik:

Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reacties	niet bekend
Psychische stoornissen	insomnia	soms
Zenuwstelselaandoeningen	dysartrie, hypo-esthesie, sensorische stoornis	soms
Oogaandoeningen	miosis, verminderde gezichtsscherpte	soms
Hartaandoeningen	bradycardie	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen	dyspneu, piepende ademhaling	soms
Maagdarmstelselaandoeningen	pijn in de bovenbuik, abnormale darmgeluiden, droge mond, misselijkheid, maagongemak, verstopping*, subileus*	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	pruritus, uitslag, urticaria, Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse	niet bekend
Onderzoeken	verhoogde ALAT	vaak

*Gemeld bij patiënten die een hogere dosis aprepitant gebruikten.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Additionele bijwerkingen werden waargenomen bij volwassenen die behandeld werden met aprepitant (125 mg/80 mg) tegen misselijkheid en braken na chemotherapie (CINV) en met een hogere incidentie dan met standaardtherapie: opgezetten buik, buikpijn, acne, anemie, angst, verhoogde ASAT, asthenie, verhoogde alkalische fosfatase in het bloed, verlaagd natrium in het bloed, candidiase, cardiovasculaire aandoening, pijn op de borst, cognitieve stoornis, conjunctivitis, hoest, verminderde eetlust, desoriëntatie, duizeligheid, duodenumulcus perforatie, dysgeusie, dyspepsie, dysurie, eructatie, euforische stemming, harde ontlasting, vermoeidheid, febrile neutropenie, flatulentie, verstoorde loopbeweging, gastro-oesofageale reflux, glucose in de urine, hik, opvliegers, hyperhidrose, lethargie, malaise, spierspasmen, spierzwakte, misselijkheid*, neutropene colitis, verminderd aantal neutrofielen, oedeem, orofaryngeale pijn, palpitaties, fotosensitiviteitsreactie, pollakisurie, polydipsie, postnasale drip, pruritische uitslag, positief op rode bloedcellen in urine, seborroea, huidlaesie, niezen, somnolentie, infectie met stafylokokken, stomatitis, keelirritatie, tinnitus, hogere urineproductie, braken*, gewichtsvermindering.

*Misselijkheid en braken waren in de eerste 5 dagen na chemotherapie werkzaamheidsparameters en werden pas daarna als bijwerking gemeld.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet Aprepitant Accord worden stopgezet en moeten algemene ondersteunende behandeling en controle worden ingesteld. Vanwege de anti-emetische werkzaamheid 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 (NK₁)-receptoren.

In 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, met actieve comparator gecontroleerde fase III klinische multicenteronderzoeken met parallelgroepen bij volwassenen werd aprepitant vergeleken met ondansetron voor de preventie van PONV bij 1658 patiënten die open buikchirurgie ondergingen. Het grootste deel van de volwassenen waren vrouwen (> 90 %), van wie de meesten gynaecologische chirurgie ondergingen. Patiënten werden willekeurig toegewezen aan 40 mg aprepitant, 125 mg aprepitant of 4 mg ondansetron. Aprepitant werd 1 tot 3 uur vóór de anesthesie oraal met 50 ml water toegediend. Ondansetron werd direct vóór toediening van de anesthesie intraveneus toegediend. Gedurende 0 tot 48 uur na de chirurgie werd de anti-emetische activiteit van aprepitant beoordeeld.

De resultaten laten zien dat met aprepitant 40 mg een hoger percentage volwassenen na chirurgie een volledige respons kreeg (geen emesis en geen gebruik van rescue-medicatie) dan met ondansetron 4 mg (ondergrens van BI is 0,0, wat op borderline-significantie wijst) zoals beschreven in tabel 1.

Tabel 1
Percentage volwassenen die reageren per behandelingsgroep
Gecombineerde resultaten uit 2 fase III-studies

	Aprepitant 40 mg oraal (N=541)		Ondansetron 4 mg intraveneus (N=526)		Procentpunt verschil (%) [§] en 95 % BI [#]	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	95 % BI
Volledige respons (0-24 uur) †	298/541	(55,1)	258/526	(49,0)	5,9	(0,0, 11,8)

† Volledige respons: Geen emesis en geen gebruik van rescue medicatie

§ Verschil (%) berekend als aprepitant 40 mg minus ondansetron 4 mg

Verschil (%) en 95 %-BI berekend aan de hand van gestratificeerde Miettinen-Nurminenmethode met gebruikmaking van Cochran-Mantel-Haenszel-gewichten

De vermindering in risico op een braakaanval gedurende de periode 0 tot 24 uur met aprepitant 40 mg in verhouding tot ondansetron 4 mg was 53,3 % (95 %-BI: 35,3 tot 66,3) in een analyse waarbij patiënten bij gebruik van rescue worden uitgesloten.

Pediatrijsche patiënten

De veiligheid en verkennende werkzaamheid van aprepitant werden beoordeeld in een klinisch fase I-onderzoek (n=50) met gebruikmaking van een 40 mg poeder voor orale suspensie. Het percentage van de proefpersonen dat meldde niet te braken gedurende de eerste 24 uur na chirurgie, was vergelijkbaar voor proefpersonen die aprepitant kregen versus proefpersonen die ondansetron kregen. Er werden geen nieuwe aandachtspunten ten aanzien van de veiligheid geïdentificeerd. De gegevens uit dit beperkte onderzoek geven echter geen ondersteuning voor een conclusie over het optimale doseringsschema. Verdere onderzoeken naar de toepassing van aprepitant bij pediatrijsche patiënten lopen nog (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrijsch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van aprepitant is 67 % voor de 80 mg capsule en 59 % voor de 125 mg capsule. De gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van aprepitant trad na ongeveer 4 uur op (t_{max}).

Na orale toediening van een eenmalige dosis aprepitant 40 mg op de nuchtere maag was de $AUC_{0-\infty}$ (gemiddeld \pm SD) $8,0 \pm 2,1 \mu\text{g} \cdot \text{uur/ml}$; de C_{max} was $0,7 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$. De mediane t_{max} was 3,0 uur.

Gelijktijdige inname van een dosis 40 mg met een standaardontbijt verlaagde de C_{max} van aprepitant met 18 %, maar beïnvloedde de AUC niet. Dit werd niet van klinisch belang geacht.

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 l.

Biotransformatie

Aprepitant wordt in hoge mate gemetaboliseerd. Bij jonge gezonde volwassenen vertegenwoordigt aprepitant ongeveer 19 % van de radioactiviteit in plasma gedurende 72 uur na een eenmalige intraveneuze dosis van 100 mg [^{14}C]-fosaprepitant, een prodrug van aprepitant, wat wijst op een aanzienlijke concentratie metabolieten in het plasma. In menselijk plasma zijn 12 metabolieten van

aprepitant geïdentificeerd. Het metabolisme van aprepitant vindt voornamelijk via oxidatie bij de morfolinering en de zijketens plaats 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 biliare excretie met de feces uitgescheiden. Na een eenmalige intraveneuze dosis 100 mg [¹⁴C]-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 van ongeveer 60 tot 72 ml/min. De terminale halfwaardetijd is na toediening van een eenmalige 40 mg-dosis ongeveer 9 uur.

Farmacokinetiek in bijzondere populaties

Ouderen: Na orale toediening van een eenmalige dosis aprepitant 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2-5 was de AUC_{0-24u} van aprepitant bij ouderen (≥ 65 jaar) 21 % hoger op dag 1 en 36 % hoger op dag 5 vergeleken met jongere volwassenen. De C_{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 oudere patiënten hoeft de dosis van Aprepitant Accord niet te worden aangepast.

Geslacht: Na orale toediening van een eenmalige dosis aprepitant 125 mg is de C_{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_{max} treedt ongeveer tegelijkertijd op. Deze verschillen worden niet klinisch belangrijk geacht.

De dosis van Aprepitant Accord hoeft op basis van geslacht niet te worden aangepast.

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

Nierfunctiestoornis: Een eenmalige dosis aprepitant 240 mg werd toegediend aan patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) en aan patiënten met nierlijden in het eindstadium (ESRD) die hemodialyse nodig hadden.

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

Bij patiënten met nierfunctiestoornis of patiënten met ESRD die hemodialyse ondergaan, hoeft de dosering van Aprepitant Accord niet te worden aangepast.

Pediatrie patiënten: In een onderzoek met gebruikmaking van een formulering van een poeder voor orale suspensie gaf een eenmalige dosis aprepitant 40 mg, toegediend aan adolescente patiënten (in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar), een gemiddelde AUC_{0-48 u} van 6 µg/ml met een gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van 0,5 µg/ml, die na ongeveer 4 uur optrad. Toediening van de voor

lichaamsoppervlakte gecorrigeerde doses aan patiënten van 6 maanden tot 12 jaar gaf een gemiddelde $AUC_{0-48\text{ u}}$ van hoger dan 4 $\mu\text{g/ml}$ met een gemiddelde C_{max} van hoger dan 0,5 $\mu\text{g/ml}$, die na ongeveer 3 uur optrad.

Verband tussen concentratie en effect

Door gebruikmaking van een zeer specifieke NK1-receptor tracer, 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. Bij de plasmaconcentratie aprepitant die bij de 3-daagse behandeling met Aprepitant Accord wordt bereikt, wordt naar verwachting meer dan 95 % van de NK1-receptoren in de hersenen bezet.

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. Hier dient echter te worden opgemerkt dat de systemische blootstelling bij volwassen mannelijke ratten lager was dan de therapeutische blootstelling bij mensen bij 40 mg. Daarom kunnen de mogelijke effecten op de fertiliteit bij mannetjesratten niet goed worden beoordeeld. Maar in een 9 maanden durend onderzoek bij honden waren er bij een systemische blootstelling die 35x boven de therapeutische blootstelling bij mensen bij 40 mg lag, geen veranderingen in orgaangewicht of macroscopische of histomorfologische bevindingen in de mannelijke voortplantingsorganen. Hoewel er in de reproductiestudies geen bijwerkingen werden gezien als volwassen wijfjesdieren werden blootgesteld aan 3,5 tot 4 maal de therapeutische blootstelling bij mensen bij 40 mg, zijn de potentiële effecten op de voortplanting van veranderingen in de neurokinineregulatie niet bekend.

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 behandelingsgerelateerde 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

Hypromellose

Poloxameer

Sucrose

Microkristallijne cellulose

Omhuiling capsule

Gelatine

Natriumlaurylsulfaat (E 487)

Titaandioxide (E 171)

Geel ijzeroxide (E 172)

Zwarte drukinkt
Schellak
Zwart ijzeroxide (E 172)
Propyleenglycol (E 1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aprepitant Accord is verpakt in een kartonnen doos met daarin het juiste aantal OPA/ALU/PVC-aluminiumfolie blisterverpakkingen met een bijsluiter met instructies.

Aprepitant Accord 40 mg harde capsules worden in de volgende verpakkingsgrootten geleverd:

- Aluminium blisterverpakking met één 40 mg capsule
- 5 Aluminium blisterverpakkingen met elk één 40 mg capsule

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht
Nederland

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

RVG 121537

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 april 2019
Datum laatste verlenging van de vergunning: 14 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatstwijziging betreft rubriek 9: 25 oktober 2023