


Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 1 van 20

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aprepitant Aurobindo 80 mg harde capsules
Aprepitant Aurobindo 125 mg harde capsules
Aprepitant Aurobindo 80 mg + 125 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect

Elke 125 mg capsule bevat 125 mg sucrose en 0,00026 mmol (0,006 mg) natrium.
Elke 80 mg capsule bevat 80 mg sucrose en 0,00022 mmol (0,005 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

De 125 mg harde capsules zijn ondoorschijnende harde gelatinecapsules van maat 1, met een roze kapje en witte romp, met de zwarte opdruk '125mg' op de romp.

De 80 mg harde capsules worden gepresenteerd als ondoorschijnende harde gelatinecapsules van maat 2, met een wit kapje en witte romp, met zwarte opdruk '80mg' op de romp.

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


4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Aprepitant Aurobindo wordt 3 dagen gegeven als onderdeel van een combinatiebehandeling met een corticosteroid en een 5HT₃-antagonist.

De aanbevolen dosis is 125 mg oraal eenmaal daags één uur voor aanvang van chemotherapie op dag 1 en 80 mg oraal eenmaal daags op de dagen 2 en 3 in de ochtend.

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 2 van 20

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 Aurobindo	125 mg oraal	80 mg oraal	80 mg oraal	geen
Dexamethason	12 mg oraal	8 mg oraal	8 mg oraal	8 mg oraal
5HT ₃ -antagonisten	Standaarddosering 5-HT ₃ -antagonisten. Zie de productinformatie van de geselecteerde 5HT ₃ -antagonist voor de juiste doseringsinformatie	geen	geen	geen

Dexamethason moet op dag 1, 30 minuten vóór chemotherapie worden toegediend en op de dagen 2 - 4 in de ochtend. De dosis dexamethason bepaalt de interacties met de werkzame stof.

Behandelingschema matig-emetogene chemotherapie

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


Dexamethason moet op dag 1, 30 minuten vóór chemotherapie worden toegediend. De dosis dexamethason bepaalt de interacties met de werkzame stof.

Pediatrische patiënten

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

Aprepitant Aurobindo wordt gedurende 3 dagen gegeven als onderdeel van een behandelingschema met een 5HT₃-antagonist. De aanbevolen dosis Aprepitant Aurobindo capsules is 125 mg oraal op dag 1 en 80 mg oraal op dag 2 en 3. Aprepitant Aurobindo 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 Aurobindo in de ochtend worden toegediend. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) van de geselecteerde 5HT₃-antagonist voor de juiste doseringsinformatie. Als een corticosteroid, zoals dexamethason, gelijktijdig wordt toegediend met Aprepitant Aurobindo, 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 80 mg en 125 mg capsules zijn niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 12 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 3 van 20

Algemeen

Er zijn beperkte werkzaamheidsgegevens over de combinatie met andere corticosteroiden en 5HT₃-antagonisten. Voor aanvullende informatie over de gelijktijdige toediening met corticosteroiden, zie rubriek 4.5. Zie de SmPC van gelijktijdig toegediende 5HT₃-antagonisten.

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 toegepast (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De harde capsule dient in zijn geheel te worden doorgeslikt.

Aprepitant Aurobindo 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).

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 leverfunctiestoornis

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

CYP3A4-interacties

Aprepitant Aurobindo moet voorzichtig worden toegepast bij patiënten die gelijktijdig oraal toegediende werkzame stoffen krijgen die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd en een smal therapeutisch bereik hebben, zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergotalkaloïdderivaten, fentanyl en kinidine (zie rubriek 4.5). Daarnaast moet gelijktijdige toediening met irinotecan met de nodige voorzichtigheid worden benaderd omdat deze combinatie tot verhoogde toxiciteit kan leiden.

Gelijktijdige toediening met warfarine (een CYP2C9-substraat)

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 4 van 20

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

Gelijktijdige toediening met hormonale anticonceptiva

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

Hulpstoffen

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

Aprepitant Aurobindo capsules 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 (80 mg + 125 mg) is een substraat, een matige remmer en een inductor van CYP3A4. Aprepitant is ook een inductor van CYP2C9. Bij behandeling met Aprepitant Aurobindo wordt CYP3A4 geremd. Na afloop van de behandeling geeft Aprepitant Aurobindo 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 (80 mg + 125 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 3-daagse behandeling met Aprepitant Aurobindo; het effect van aprepitant op de plasmaconcentratie van intraveneus toegediende CYP3A4-substraten is naar verwachting geringer. Aprepitant Aurobindo 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 wordt geadviseerd bij gelijktijdige toediening van Aprepitant Aurobindo en oraal toegediende werkzame stoffen die primair door CYP3A4 gemetaboliseerd worden en een smal therapeutisch bereik 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 Aurobindo 80 mg + 125 mg met ongeveer 50 % worden verminderd. Bij de gekozen dosis dexamethason in het wegens misselijkheid en braken na chemotherapie (CINV, chemotherapy induced nausea and vomiting) verrichtte klinisch onderzoek, 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 dagen 2-5, verhoogde de AUC van dexamethason, een CYP3A4-substraat, op de dagen 1 en 5 met een factor 2,2.

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 5 van 20

Methylprednisolon: Bij gelijktijdige toediening met Aprepitant Aurobindo 80 mg + 125 mg moet de gebruikelijke intraveneus toegediende dosis methylprednisolon met ongeveer 25 % worden verminderd, en de gebruikelijke orale dosis methylprednisolon met ongeveer 50 %. Aprepitant Aurobindo, 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 de dagen 2 en 3.

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

Chemotherapeutische geneesmiddelen

In farmacokinetisch onderzoek had Aprepitant Aurobindo, 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. Omdat het effect van Aprepitant Aurobindo op de farmacokinetiek van oraal toegediende CYP3A4-substraten groter is dan het effect van Aprepitant Aurobindo 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 wordt geadviseerd en aanvullende controle kan nodig zijn bij patiënten die geneesmiddelen toegediend krijgen die primair of gedeeltelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (zie rubriek 4.4). Postmarketinggevallen van neurotoxiciteit, een mogelijke bijwerking van ifosfamide, zijn gemeld na gelijktijdige toediening van aprepitant met ifosfamide.

Immunosuppressiva

Tijdens de 3-daagse behandeling tegen misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie wordt een voorbijgaande 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 Aurobindo 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 Aurobindo (80 mg + 125 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, als een eenmalige orale dosis van 2 mg midazolam werd toegevoegd op dag 1 en 5 aan een behandeling met Aprepitant Aurobindo 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2-5.

In een ander onderzoek waarin midazolam intraveneus werd toegediend, werd 125 mg Aprepitant Aurobindo 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 Aurobindo en op de dagen 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 klinisch belangrijk geacht.

In een derde onderzoek met intraveneuze en orale toediening van midazolam werd aprepitant gegeven als 125 mg op dag 1 en 80 mg/dag op dag 2 en 3, samen met ondansetron 32 mg op dag 1, dexamethason

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 6 van 20

12 mg op dag 1 en 8 mg op dagen 2-4. Deze combinatie (van 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 klinisch belangrijk geacht.

Er is nog een 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 van de 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 Aurobindo. Voor CYP2C9- en CYP3A4-substraten is de inductie van voorbijgaande aard, met een maximaal effect 3-5 dagen na afloop van de 3-daagse behandeling met Aprepitant Aurobindo. Het effect houdt enkele dagen aan, daarna neemt het langzaam af en twee weken na afloop van de behandeling met Aprepitant Aurobindo is het klinisch van geen belang. 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 wordt geadviseerd 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) tijdens behandeling met Aprepitant Aurobindo en gedurende 14 dagen na elke 3-daagse kuur met Aprepitant Aurobindo wegens misselijkheid en braken na chemotherapie zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Als een eenmalige dosis aprepitant 125 mg op dag 1 werd toegediend en 80 mg/dag op de dagen 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 was er echter een verlaging van 34 % van de dalconcentratie van S(-)-warfarine (een CYP2C9-substraat) vergezeld van 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 (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 vóór de toediening van de 3-daagse behandeling met aprepitant en op dagen 4, 8 en 15.

Hormonale anticonceptiva

De werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan tijdens behandeling met Aprepitant Aurobindo en tot 28 dagen daarna verminderd zijn. Tijdens behandeling met Aprepitant Aurobindo en gedurende 2 maanden na de laatste dosis Aprepitant Aurobindo 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 1-21, op dag 8 samen met aprepitant 125 mg en op dagen 9 en 10 met aprepitant 80 mg/dag, met op dag 8 ondansetron 32 mg intraveneus, en op dag 8 oraal dexamethason 12 mg en op dagen 9, 10 en 11 dexamethason 8 mg/dag. Gedurende onderzoeksdag 9-21 werden de dalconcentraties van ethinylestradiol en noretindron respectievelijk met wel 64 % en 60 % verlaagd.

5HT₃-antagonisten

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 7 van 20

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 Aurobindo 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 Aurobindo 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 Aurobindo verminderd kan zijn.

Gelijktijdige toediening van Aprepitant Aurobindo met kruidenpreparaten die sintjanskruid (*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.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding


Anticonceptie voor mannen en vrouwen

De werkzaamheid van hormonale anticonceptiva kan tijdens behandeling met Aprepitant Aurobindo en tot 28 dagen daarna verminderd zijn. Tijdens behandeling met Aprepitant Aurobindo en gedurende 2 maanden na de laatste dosis Aprepitant Aurobindo 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. De kans op reproductietoxiciteit van aprepitant is niet volledig gekarakteriseerd, omdat in dieronderzoek geen hogere concentraties dan de therapeutische blootstelling bij mensen bij de dosis 80 mg + 125 mg konden worden bereikt. Uit deze onderzoeken kwamen geen directe of indirecte schadelijke effecten ten aanzien van zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, partus of postnatale ontwikkeling aan het licht (zie rubriek 5.3). De potentiële effecten op de voortplanting van veranderingen in de neurokinineregulatie zijn niet bekend. Aprepitant Aurobindo mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij hier een duidelijke noodzaak toe bestaat.

Borstvoeding

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 8 van 20

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 Aurobindo niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

De kans op effecten van aprepitant op de vruchtbaarheid is 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 paring, vruchtbaarheid, embryonale/foetale ontwikkeling, aantal en motiliteit van de zaadcellen (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van aprepitant werd beoordeeld bij ongeveer 6500 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 patiënten die aprepitant kregen met een hogere incidentie werd gemeld dan met standaardtherapie bij patiënten die matig-emetogene chemotherapie (MEC) kregen, was vermoeidheid (1,4 % versus 0,9 %).


De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens het krijgen van emetogene chemotherapie tegen kanker bij pediatrie patiënten die aprepitant kregen met een hogere incidentie gemeld werden dan bij de controlebehandeling, waren de hik (3,3 % versus 0,0 %) en overmatig blozen (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 pediatrie 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 pediatrie studies waren vergelijkbaar of lager, tenzij aangegeven in de tabel. Sommige minder vaak voorkomende bijwerkingen bij de volwassen populatie werden niet gezien bij de pediatrie onderzoeken.

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
Infecties en parasitaire aandoeningen	candidiase, stafylokokkeninfectie	zelden
Bloed- en	febriële neutropenie, anemie	soms

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules		 AUROBINDO
RVG 122854, 122855, 122856		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106	Pag. 9 van 20

lymfestelselaandoeningen		
Immuunsysteemaandoeningen	overgevoelighedsreacties waaronder anafylactische reacties	niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	verminderde eetlust	vaak
	polydipsie	zelden
Psychische stoornissen	angst	soms
	desoriëntatie, euforische stemming	zelden
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	vaak
	duizeligheid, somnolentie	soms
	cognitieve stoornis, lethargie, dysgeusie	zelden
Oogaandoeningen	conjunctivitis	zelden
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	tinnitus	zelden
Hartaandoeningen	palpitaties	soms
	bradycardie, cardiovasculaire aandoening	zelden
Bloedvataandoeningen	opvliegers/overmatig blozen	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	hik	vaak
	orofaryngele pijn, niezen, hoest, postnasale drip, keelirritatie	zelden
Maag- darmstelselaandoeningen	constipatie, dyspepsie	vaak
	oprispingen, misselijkheid [†] , braken [†] , gastro-oesofageale reflux, buikpijn, droge mond, flatulentie	soms
	duodenumulcus perforatie, stomatitis, opgezette buik, harde ontlasting, neutropene colitis	zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	uitslag, acne	soms
	lichtgevoeligheid, hyperhidrose, seborroea, huidlaesie, pruritische uitslag, Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse	zelden
	pruritus, urticaria	niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	spierzwakte, spierspasmen	zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	dysurie	soms
	pollakisurie	zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vermoeidheid	vaak
	asthenie, malaise	soms
	oedeem, pijn op de borst, verstoorde loopbeweging	zelden
Onderzoeken	ALAT verhoogd	vaak
	verhoogd ASAT, alkalische fosfatase in het bloed verhoogd	soms
	positief op rode bloedcellen in de urine, minder natrium in het bloed, gewichtsafname, verminderd aantal neutrofielen, glucose in de urine, verhoogde urineproductie	zelden

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 10 van 20

†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 vervolgc-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 1169 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.

Niet-CINV-onderzoeken

Bij volwassen patiënten die wegens postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) werden behandeld met een enkelvoudige dosis van 40 mg aprepitant werden nog andere bijwerkingen waargenomen met een hogere incidentie dan met ondansetron: pijn in de bovenbuik, abnormale darmgeluiden, constipatie*, dysartrie, dyspneu, hypo-esthesie, insomnie, 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering moet Aprepitant Aurobindo 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.

3-daagse behandeling met aprepitant bij volwassenen

In 2 gerandomiseerde, dubbelblinde studies met in totaal 1094 volwassen patiënten die werden behandeld met chemotherapie met cisplatine > 70 mg/m², 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 dagen 2-4). Hoewel een intraveneuze dosis van 32 mg ondansetron gebruikt werd in

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 11 van 20

klinische onderzoeken, is dit niet langer de aanbevolen dosis. Zie de productinformatie van de geselecteerde 5HT₃-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

	Aprepitant (N= 521) †	Standaardtherapie (N= 524) †	Verschillen*	
	%	%	%	(95% BI)
SAMENGESTELDE PARAMETERS				
Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie)				
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)
INDIVIDUELE PARAMETERS				
Geen emesis (geen braakaanvallen ongeacht gebruik rescue-medicatie)				
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)
Geen significante misselijkheid (maximale VAS < 25 mm op een schaal van 0-100 mm)				
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.

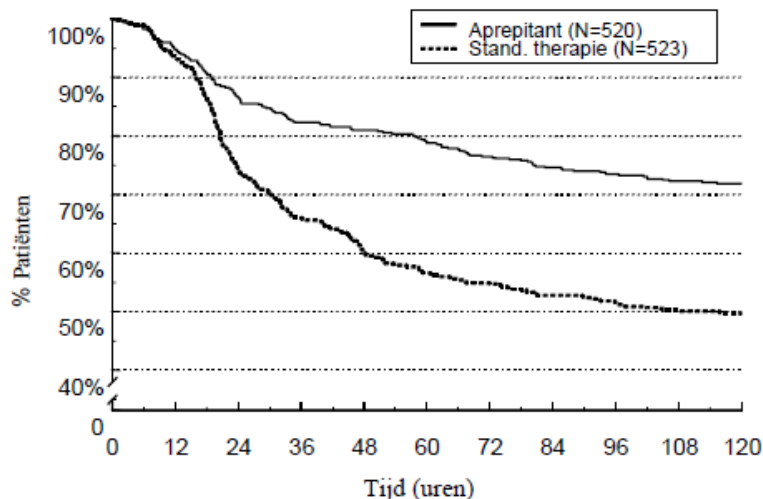
† Bij één patiënt in het aprepitantschema waren alleen gegevens van de acute fase beschikbaar en deze werd geëxcludeerd uit de totaal- en vertraagde-fase-analyses. Bij één patiënt in het standaardschema waren alleen gegevens in de vertraagde fase beschikbaar en deze werd geëxcludeerd uit de totaal- en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

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

Figuur 1

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

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 12 van 20



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

In dezelfde twee 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 mannen) die chemotherapie kregen met daarin cyclofosfamide 750-1500 mg/m²; of cyclofosfamide 500-1500 mg/m² en doxorubicine (≤ 60 mg/m²) of epirubicine (< 100 mg/m²), werd aprepitant in combinatie met een behandeling met ondansetron/dexamethason (zie rubriek 4.2) vergeleken met standaardtherapie (placebo + ondansetron 8 mg oraal (tweemaal op dag 1, en om de 12 uur op dagen 2 en 3) + 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-therapie) 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

	Aprepitant (N= 433) †	Standaardtherapie (N=424)	Verschillen*	
	%	%	%	(95% BI)
SAMENGESTELDE PARAMETERS				
Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie)				
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)
INDIVIDUELE PARAMETERS				

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 13 van 20

Geen emesis (geen braakaanvallen ongeacht gebruik rescue-medicatie)				
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)
Geen significante misselijkheid (maximale VAS < 25 mm op een schaal van 0-100 mm)				
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 (BI) zijn berekend zonder aanpassing voor leeftijdscategorie (<55 jaar, ≥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 3 maximaal 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 (< 1.500 mg/m²); of cytarabine intraveneus (> 1 g/m²). 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 colorectaal carcinoom, 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 (N= 425)	Standaardtherapie (N=406)	Verschillen*	
	%	%	%	(95% BI)
Volledige respons (geen braken en geen rescue-medicatie)				

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 14 van 20

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)
Geen emese (geen braakaanvallen ongeacht gebruik rescue-medicatie)				
Totaal (0-120 uur)	76,2	62,1	14,1	(7,9, 20,3)
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)
Geen significante misselijkheid (maximale VAS < 25 mm op een schaal van 0-100 mm)				
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 (BI) zijn 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 in 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 resp. standaardtherapie werd bereikt bij 209/324 (65 %) resp. 161/320 (50 %) bij vrouwen en 83/101 (82 %) resp. 68/87 (78 %) van de mannen.


Pediatrische 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 beoordeeld in een eenmalige cyclus (cyclus 1). Patiënten kregen de kans om in daaropvolgende cycli open-label aprepitant te krijgen (optionele cycli 2-6); voor deze optionele cycli werd de werkzaamheid echter niet bepaald. Het behandelingschema van aprepitant voor adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar (n=47) bestond uit aprepitantcapsules 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 aprepitantpoeder 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 pediatrische patiënten in beide leeftijdsgroepen. Voor pediatrische patiënten die aprepitant kregen was een verlaging (50 %) van de dosis dexamethason nodig. Er was geen dosisverlaging nodig voor pediatriche patiënten die de controlebehandeling kregen. Van de pediatriche 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 toont een overzicht van de belangrijkste onderzoeksresultaten.

Tabel 4

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 15 van 20

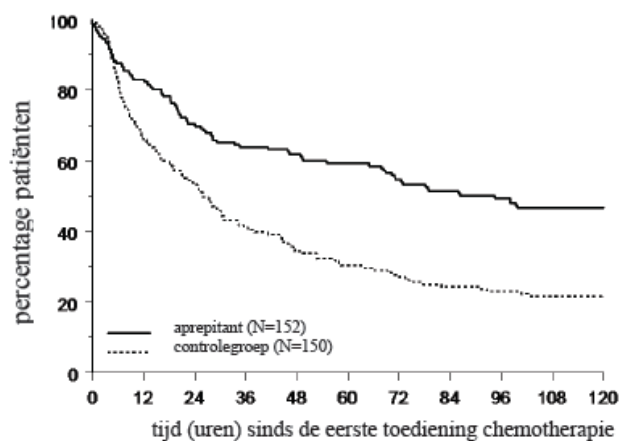
Aantal (%) pediatrische patiënten met een complete respons en geen braken per behandelingsgroep en fase – cyclus 1 ('intention to treat'-populatie)

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


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 - pediatrische patiënten in de totale fase – Cyclus 1 ('intention to treat'-populatie)



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

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 16 van 20

behandelschema van aprepitant een betere controle gaf 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 doses af.

Absorptie

De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid van aprepitant is 67 % voor de capsule 80 mg en 59 % voor de capsule 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 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 + 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_{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 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 [^{14}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 van ongeveer 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 80 mg/dag op dag 2-5 was de $AUC_{0-24 \text{ u}}$ van aprepitant bij ouderen (≥ 65 jaar) 21 % hoger op dag 1 en 36 % hoger op dag 5

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 17 van 20

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 Aurobindo 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 Aurobindo 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ 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 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 nierfunctiestoornis of patiënten met ESRD die hemodialyse ondergaan, hoeft de dosering van Aprepitant Aurobindo niet te worden aangepast.

Pediatrie 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 $AUC_{0-24\text{ u}}$ groter dan $17\ \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ op dag 1 met concentraties (C_{min}) aan het eind van dag 2 en 3 hoger dan $0,4\ \mu\text{g/ml}$ bij een groot gedeelte van de patiënten. De mediane piekplasmaconcentratie (C_{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 $AUC_{0-24\text{ u}}$ van groter dan $17\ \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ op dag 1 met concentraties (C_{min}) aan het eind van dag 2 en 3 van hoger dan $0,1\ \mu\text{g/ml}$ bij een groot gedeelte van de patiënten. De mediane piekplasmaconcentratie (C_{max}) was ongeveer $1,2\ \mu\text{g/ml}$ op dag 1, optredend tussen 5 en 7 uur.

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

Verband tussen concentratie en effect

Door gebruikmaking van een zeer specifieke NK_1 -receptor tracer, blijkt uit positronemissietomografie (PET)-onderzoek bij gezonde jonge mannen dat aprepitant tot in de hersenen doordringt en NK_1 -receptoren op een

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 18 van 20

dosis- en plasmaconcentratieafhankelijke wijze bezet. Bij de plasmaconcentratie aprepitant die bij de 3-daagse behandeling met Aprepitant Aurobindo 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 zij 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 80 mg + 125 mg. 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 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 (125 mg)


Gelatine
Natriumlaurylsulfaat (E 487)
Titaandioxide (E 171)
Rood ijzeroxide (E 172)

Omhuiling capsule (80 mg)

Gelatine
Natriumlaurylsulfaat (E 487)
Titaandioxide (E 171)

Zwarte drukinkt

Schellak

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 19 van 20

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

Aprepitant Aurobindo 125 mg harde capsules worden in de volgende verpakkingsgrootten geleverd:

- Aluminium blisterverpakking met één 125 mg capsule
- 5 Aluminium blisterverpakkingen met elk één 125 mg capsule

Aprepitant Aurobindo 80 mg harde capsules worden in de volgende verpakkingsgrootten geleverd:

- Aluminium blisterverpakking met één 80 mg capsule
- Verpakking voor 2-daagse behandeling, met twee 80 mg capsules
- 5 Aluminium blisterverpakkingen met elk één 80 mg capsule.

Aprepitant Aurobindo 80 mg + 125 mg harde capsules worden in de volgende verpakkingsgrootten geleverd:

- Verpakking voor 3-daagse behandeling, met één 125 mg capsule en twee 80 mg capsules

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 122854: Aprepitant Aurobindo 80 mg harde capsules
RVG 122855: Aprepitant Aurobindo 125 mg harde capsules
RVG 122856: Aprepitant Aurobindo 80 mg + 125 mg harde capsules

Aprepitant Aurobindo 80 mg, 125 mg, 80 mg + 125 mg harde capsules RVG 122854, 122855, 122856	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2106 Pag. 20 van 20

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 april 2019

Datum laatste hernieuwing van de vergunning: 14 december 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubriek 9: 27 juli 2023.