

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aprepitant Stada 125 mg kovat kapselit
Aprepitant Stada 80 mg kovat kapselit
Aprepitant Stada 125 mg/80 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 125 mg:n kapseli sisältää 125 mg aprepitanttia.
Yksi 80 mg:n kapseli sisältää 80 mg aprepitanttia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 125 mg:n kapseli sisältää 125 mg sakkaroosia.
Yksi 80 mg:n kapseli sisältää 80 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

125 mg:n kova kapseli on läpinäkymätön kova liivatekapseli kokoa No 1. Kapselin yläosa on vaaleanpunainen ja alaosa on valkoinen. Kapselin alaosaan on painettu mustalla painovärillä merkintä "125mg".

80 mg:n kova kapseli on läpinäkymätön kova liivatekapseli kokoa No 2. Kapselin yläosa ja alaosa ovat valkoiset. Kapselin alaosaan on painettu mustalla painovärillä merkintä "80mg".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy syöpäsairauksien hoitoon käytettävän voimakkaasti tai kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajalääkityksen yhteydessä aikuisilla ja nuorilla 12 vuoden iästä lähtien.

Aprepitant Stada 125 mg/80 mg annetaan yhdistelmähoidon osana (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Aprepitant Stada -kapseleita annetaan kolmen vuorokauden ajan osana hoito-ohjelmaa, johon kuuluvat myös kortikosteroidi ja 5-HT₃-antagonisti.

Suosittelu annos on 125 mg suun kautta kerran vuorokaudessa yksi tunti ennen solunsalpaajahoidon aloittamista ensimmäisenä päivänä sekä 80 mg suun kautta kerran vuorokaudessa toisena ja kolmantena päivänä aamuisin.

Seuraavia hoito-ohjelmia suositellaan aikuisille pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn pahoinvointia aiheuttavan syöpäsairauksien solunsalpaajäläkityksen yhteydessä:

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoito

	1. päivä	2. päivä	3. päivä	4. päivä
Aprepitant Stada	125 mg suun kautta	80 mg suun kautta	80 mg suun kautta	ei lainkaan
Deksametasoni	12 mg suun kautta	8 mg suun kautta	8 mg suun kautta	8 mg suun kautta
5-HT ₃ -antagonistit	Vakioannos 5-HT ₃ -antagonisteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista	ei lainkaan	ei lainkaan	ei lainkaan

Deksametasoni annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä sekä aamuisin 2.–4. päivänä. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajahoito

	1. päivä	2. päivä	3. päivä
Aprepitant Stada	125 mg suun kautta	80 mg suun kautta	80 mg suun kautta
Deksametasoni	12 mg suun kautta	ei lainkaan	ei lainkaan
5-HT ₃ -antagonistit	Vakioannos 5-HT ₃ -antagonisteja. Ks. sopiva annos valitun 5-HT ₃ -antagonistin tuotetiedoista	ei lainkaan	ei lainkaan

Deksametasoni annetaan 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoitoa ensimmäisenä päivänä. Deksametasoniannoksessa on huomioitu lääkeaineiden yhteisvaikutukset.

Pediatriset potilaat

Nuoret (12–17-vuotiaat)

Aprepitant Stada -kapseleita annetaan 3 vuorokauden ajan osana hoito-ohjelmaa, johon sisältyy 5-HT₃-antagonisti. Aprepitant Stada -kapseleiden suositusannos on 125 mg suun kautta päivänä 1 ja 80 mg suun kautta päivinä 2 ja 3. Aprepitant Stada annetaan suun kautta yksi tunti ennen solunsalpaajahoitoa päivinä 1, 2 ja 3. Jos solunsalpaajaa ei anneta päivinä 2 ja 3, Aprepitant Stada annetaan aamuisin. Katso valitun 5-HT₃-antagonistin valmisteyhteenvedosta tarkoituksenmukaiset annostustiedot. Jos kortikosteroidia, kuten deksametasonia, annetaan samanaikaisesti Aprepitant Stada -kapselien kanssa, annettava kortikosteroidin annos on 50 % tavanomaisesta annoksesta (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

80 mg:n ja 125 mg:n kapselien turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole osoitettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Yleistä

Yhteiskäytön tehosta muiden kortikosteroidien ja 5-HT₃-antagonistien kanssa on vain vähän tietoja. Lisätietoa yhteiskäytöstä kortikosteroidien kanssa, ks. kohta 4.5. Tutustu samanaikaisesti käytettävien 5-HT₃-antagonistien valmisteyhteenvetoihin.

Erityisryhmät

Ikäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen ikäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen sukupuolen perusteella ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä maksan vajaatoiminnassa. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ollenkaan. Aprepitantin käytössä on noudatettava varovaisuutta näissä potilasryhmissä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Kovat kapselit niellään kokonaisina.

Aprepitant Stada voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin ja sisapridin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on käytettävissä vähän tietoja ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei lainkaan. Aprepitant Stada -kapselien käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

CYP3A4-yhteisvaikutukset

Aprepitant Stada -kapselien käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas saa samanaikaisesti suun kautta muita lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin välityksellä ja joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, ergotamiinijohdoksia, fentanyyliä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.5). On myös syytä olla erityisen varovainen annettaessa samanaikaisesti irinotekaania, koska yhteiskäyttö voi lisätä sen toksisuutta.

Yhteiskäyttö varfariinin (CYP2C9-substraatin) kanssa

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalized Ratio) on seurattava tarkoin Aprepitant Stada -hoidon aikana ja 14 vuorokauden ajan jokaisen kolmen vuorokauden Aprepitant Stada -hoitajakson jälkeen (ks. kohta 4.5).

Yhteiskäyttö hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen Aprepitant Stada -annoksen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Aprepitant Stada -kapselit sisältävät sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä valmistetta.

Aprepitant Stada -kapselit sisältävät natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aprepitantti (125 mg/80 mg) on CYP3A4:n substraatti, kohtalainen estäjä ja indusoija. Aprepitantti on myös CYP2C9:n indusoija. Aprepitant Stada -hoidon aikana CYP3A4-entsyymien toiminta on estynyt. Aprepitant Stada aiheuttaa hoidon lopettamisen jälkeen ohimenevän, lievän CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymien ja glukuronidaation induktion. Aprepitantilla ei näytä olevan yhteisvaikutuksia kuljetusproteiinin, P-glykoproteiinin, kanssa, mistä on osoituksena se, ettei sillä ole yhteisvaikutuksia digoksiinin kanssa.

Aprepitantin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

CYP3A4:n esto

Kohtalaisena CYP3A4:n estäjänä aprepitantti (125 mg/80 mg) voi suurentaa muiden samanaikaisesti annettujen CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Suun kautta annettujen CYP3A4:n substraattien aikaansaama kokonaisaltistus voi nousta jopa kolminkertaiseksi kolmen päivän Aprepitant Stada -hoidon aikana. Aprepitantilla on todennäköisesti vähäisempi vaikutus laskimoon annettujen CYP3A4:n substraattien pitoisuuteen plasmassa. Aprepitant Stada -kapseleita ei saa käyttää samanaikaisesti pimotsidin, terfenadiinin, astemitsolin eikä sisapridin kanssa (ks. kohta 4.3). Aprepitantin aiheuttama CYP3A4:n toiminnan estyminen voi suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa johtaa vakaviin tai hengenvaarallisiin reaktioihin. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa samanaikaisesti Aprepitant Stada -kapseleita ja suun kautta annettavia lääkkeitä, jotka metaboloituvat ensisijaisesti CYP3A4-entsyymien välityksellä ja joilla on kapea terapeuttinen alue, kuten siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia, everolimuusia, alfentaniilia, dihydroergotamiinia, ergotamiinia, fentanyyliä ja kinidiiniä (ks. kohta 4.4).

Kortikosteroidit

Deksametasoni: Tavanomaista deksametasonin suun kautta otettavaa annosta tulisi pienentää noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä Aprepitant Stada -kapseleiden (125 mg/80 mg) kanssa. Kliinisissä solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyä koskevilla tutkimuksilla yhteisvaikutusten mahdollisuus otettiin huomioon deksametasoniannosta valittaessa (ks. kohta 4.2). Hoito-ohjelmassa annettiin aprepitanttia 125 mg ja deksametasonia 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä ja aprepitanttia 80 mg/vrk ja deksametasonia 8 mg suun kautta 2.–5. päivänä. Tällöin deksametasonin, CYP3A4:n substraatin, AUC-arvo nousi 2,2-kertaiseksi ensimmäisenä ja viidentenä hoitopäivänä.

Metyyliprednisoloni: Metyyliprednisolonin tavanomaista laskimoon annettavaa annosta tulisi pienentää noin 25 % ja suun kautta otettavaa annosta noin 50 %, kun sitä annetaan yhdessä Aprepitant Stada -kapseleiden (125 mg/80 mg) kanssa. Aprepitanttia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä 2.–3. päivänä 80 mg/vrk ja metyyliiprednisolonia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg laskimoon sekä 2.–3. päivänä 40 mg suun kautta. Aprepitantin vaikutuksesta metyyliiprednisolonin, CYP3A4:n substraatin, AUC-arvo nousi 1,3-kertaiseksi ensimmäisenä ja 2,5-kertaiseksi kolmantena hoitopäivänä.

Yhtäjaksoisesti annetun metyyliiprednisolonin AUC-arvo voi hoidon myöhäisemmässä vaiheessa pienentyä kahden viikon kuluessa aprepitanttiannoksesta, johtuen aprepitantin CYP3A4:ä indusoivasta vaikutuksesta. Tämän vaikutuksen oletetaan olevan selvempi annettaessa metyyliiprednisolonia suun kautta.

Solunsalpaajat

Kun aprepitanttia annettiin farmakokineettisissä tutkimuksissa 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg/vrk toisena ja kolmantena päivänä, se ei vaikuttanut laskimoon ensimmäisenä päivänä annetun doketakselin eikä laskimoon ensimmäisenä tai kahdeksantena päivänä annetun vinorelbiinin

farmakokinetiikkaan. Aprepitantin vaikutus suun kautta annettujen CYP3A4:n substraattien farmakokinetiikkaan on suurempi kuin laskimoon annettujen CYP3A4:n substraattien farmakokinetiikkaan. Siksi yhteisvaikutusta suun kautta annettujen, pääasiassa tai osittain CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien solunsalpaajien (esim. etoposidi, vinorelbiini) kanssa ei voida sulkea pois. Pääasiassa tai osittain CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia lääkevalmisteita saavien potilaiden hoidossa on syytä noudattaa varovaisuutta ja heidän tilaansa tulisi seurata tavanomaista tarkemmin (ks. kohta 4.4). Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on ilmoitettu neurotoksisia tapahtumia, jotka ovat mahdollisia ifosfamidin haittavaikutuksia, kun aprepitanttia ja ifosfamidia on annettu samanaikaisesti.

Immunosuppressiiviset aineet

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn annetun kolmen vuorokauden aprepitanttihoidon aikana altistuminen CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituville immunosuppressiivisille lääkkeille (esim. siklosporiinille, takrolimuusille, everolimuusille ja sirolimuusille) saattaa ensin suurentua kohtalaisesti ja ohimenevästi ja pienentyä sitten jonkin verran. Kolmen vuorokauden hoidon lyhyen keston vuoksi ja koska altistuksen muutokset ovat vähäisiä ja ajasta riippuvia, immunosuppressiivisen lääkkeen annostuksen pienentämistä ei suositella kolmen vuorokauden Aprepitant Stada -hoidon aikana.

Midatsolaami

Kun midatsolaamia tai muita CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvia bentsodiatsepiineja (alpratsolaamia, triatsolaamia) annetaan yhdessä Aprepitant Stada -kapselien (125 mg/80 mg) kanssa, niiden pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, minkä mahdolliset vaikutukset on syytä ottaa huomioon.

Kun aprepitanttia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg ja 2.–5. päivänä 80 mg/vrk ja midatsolaamia annettiin 2 mg kerta-annoksena suun kautta aprepitanttihoito-ohjelman ensimmäisenä ja viidentenä päivänä, aprepitantti nosti herkän CYP3A4:n substraatin, midatsolaamin, AUC-arvon 2,3-kertaiseksi ensimmäisenä ja 3,3-kertaiseksi viidentenä hoitopäivänä.

Toisessa tutkimuksessa midatsolaamia annettiin 2 mg laskimoon ennen kolmipäiväisen aprepitanttihoidon alkamista sekä 4., 8. ja 15. hoitopäivänä. Aprepitanttia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk. Aprepitantti nosti midatsolaamin AUC-arvoa neljäntenä päivänä 25 % mutta laski midatsolaamin AUC-arvoa kahdeksantena päivänä 19 % ja 15. päivänä 4 %. Näillä vaikutuksilla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Kolmannessa tutkimuksessa, jossa annettiin midatsolaamia laskimoon ja suun kautta, annettiin aprepitanttia 125 mg ensimmäisenä päivänä ja 80 mg toisena ja kolmantena päivänä. Lisäksi annettiin ondansetronia 32 mg ensimmäisenä päivänä sekä deksametasonia 12 mg ensimmäisenä päivänä ja 8 mg 2.–4. päivänä. Tämä yhdistelmä (ts. aprepitantti, ondansetroni ja deksametasoni) laski suun kautta annetun midatsolaamin AUC-arvoa 16 % 6. päivänä, 9 % 8. päivänä, 7 % 15. päivänä ja 17 % 22. päivänä. Näillä vaikutuksilla ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Lisäksi yhdessä tutkimuksessa annettiin midatsolaamia laskimoon ja aprepitanttia. 2 mg midatsolaamia annettiin laskimoon yksi tunti sen jälkeen, kun aprepitanttia oli annettu 125 mg:n kerta-annos suun kautta. Midatsolaamin AUC-arvo plasmassa nousi 1,5-kertaiseksi. Tällä vaikutuksella ei katsottu olevan kliinistä merkitystä.

Induktio

Heikkona CYP2C9:n, CYP3A4:n ja glukuronidaation indusoijana aprepitantti voi vähentää näiden reittien kautta eliminoituvien substraattien pitoisuutta plasmassa kahden viikon aikana hoidon alkamisesta. Vaikutus voi näkyä vasta kolme vuorokautta kestävästä Aprepitant Stada -hoidon lopettamisen jälkeen. CYP2C9:n ja CYP3A4:n substraattien induktio on ohimenevä ja maksimaalinen vaikutus saavutetaan 3–5 vuorokautta kolme vuorokautta kestävästä Aprepitant Stada -hoidon

lopettamisen jälkeen. Vaikutus kestää muutaman vuorokauden, heikkenee hitaasti sen jälkeen ja on kliinisesti merkityksetön kahden viikon kuluttua Aprepitant Stada -hoidon lopettamisen jälkeen. Glukuronidaation lievä induktio on myös nähtävissä, kun aprepitanttia on annettu suun kautta 80 mg seitsemän päivän ajan. Vaikutuksesta CYP2C8- ja CYP2C19-entsyymeihin ei ole tietoa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, mikäli varfariinia, asenokumarolia, tolbutamidia, fenytoiinia tai muita lääkkeitä, joiden tiedetään metaboloituvan CYP2C9-entsyymin välityksellä, annetaan tämän jakson aikana.

Varfariini

Pitkäaikaista varfariinihoitoa saavien potilaiden tromboplastiiniaikaa (INR) on seurattava tarkoin solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn annettavan Aprepitant Stada -hoidon aikana ja kahden viikon ajan jokaisen kolmen vuorokauden Aprepitant Stada -hoitajakson jälkeen (ks. kohta 4.4). Kun terveille koehenkilöille, joiden pitkäaikainen varfariinihoito oli tasapainossa, annettiin aprepitanttia ensimmäisenä päivänä 125 mg kerta-annoksena sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk, ei vaikuttanut kolmantena hoitopäivänä määritettyyn R(+)- eikä S(-)- varfariinin AUC-arvoon plasmassa. S(-)-varfariinin (CYP2C9:n substraatti) ennen seuraavaa annosta mitattu minimipitoisuus (trough) oli kuitenkin pienentynyt 34 % ja INR lyhentynyt 14 % viiden vuorokauden kuluttua aprepitanttihoidon päättymisestä.

Tolbutamidi

Kun aprepitanttia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg/vrk, tolbutamidin (CYP2C9:n substraatti) AUC-arvo pieneni neljäntenä päivänä 23 %, kahdeksantena päivänä 28 % ja 15. päivänä 15 %, kun sitä annettiin 500 mg:n kerta-annos suun kautta ennen kolmen vuorokauden aprepitanttihoidon alkamista sekä 4., 8. ja 15. päivänä.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen Aprepitant Stada -annoksen jälkeen.

Kliinisessä tutkimuksessa aprepitanttihoidon aikana annettiin etinyyliestradiolia ja noretisteronia sisältävä ehkäisytabletti 1.–21. hoitopäivänä. Aprepitanttia annettiin 8. päivänä 125 mg ja 9.–10. päivänä 80 mg/vrk. Lisäksi annettiin ondansetronia 32 mg laskimoon 8. päivänä sekä deksametasonia suun kautta 8. päivänä 12 mg ja 9.–11. päivänä 8 mg/vrk. Tutkimuksessa etinyyliestradiolin minimipitoisuudet (trough) pienenevät 9.–21. päivänä jopa 64 % ja noretisteronin vastaavasti jopa 60 %.

5-HT₃-antagonistit

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa aprepitantilla ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia ondansetronin, granisetronin eikä hydrodolasetronin (dolasetronin aktiivinen metaboliitti) farmakokinetiikkaan.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus aprepitantin farmakokinetiikkaan

Jos Aprepitant Stada -kapseleita annetaan yhdessä CYP3A4:n toimintaa estävien lääkeaineiden (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, vorikonatsolin, posakonatsolin, klaritromysiinin, telitromysiinin, nefatsodonin ja proteaasineestäjien) kanssa, on noudatettava varovaisuutta, koska yhteiskäyttö saattaa suurentaa aprepitantin pitoisuutta plasmassa moninkertaisesti (ks. kohta 4.4).

Aprepitant Stada -kapselien samanaikaista antoa yhdessä CYP3A4:n toimintaa voimakkaasti indusoivien lääkeaineiden (esim. rifampisiinin, fenytoiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin) kanssa tulisi välttää, koska nämä pienentävät aprepitantin pitoisuutta plasmassa ja saattavat siten heikentää Aprepitant Stada -hoidon tehoa.

Aprepitant Stada -kapselien ja mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien rohdosvalmisteiden yhteiskäyttöä ei suositella.

Ketokonatsoli

Kun ketokonatsolia, voimakasta CYP3A4:n estäjää, annettiin 400 mg/vrk kymmenen päivän ajan ja aprepitanttia annettiin 125 mg kerta-annoksena ketokonatsolihoiton viidentenä päivänä, aprepitantin AUC-arvo nousi noin viisinkertaiseksi ja aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo noin kolminkertaiseksi.

Rifampisiini

Kun rifampisiinia, voimakasta CYP3A4:n indusojaa, annettiin 600 mg/vrk 14 päivän ajan ja aprepitanttia annettiin 375 mg kerta-annoksena tämän hoitojakson yhdeksäntenä päivänä, aprepitantin AUC-arvo pieneni 91 % ja aprepitantin terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo pieneni 68 %.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden teho saattaa heikentyä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja 28 päivän ajan hoidon jälkeen. Vaihtoehtoisia ei-hormonaalisia täydentäviä ehkäisymenetelmiä on käytettävä Aprepitant Stada -hoidon aikana ja kahden kuukauden ajan viimeisen Aprepitant Stada -annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Raskaus

Aprepitantin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Aprepitantin mahdollista toksista vaikutusta lisääntymiseen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei ole onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta, kuin mitä saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeutista annosta 125 mg/80 mg. Näissä tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä välittömistä eikä välillisistä haitallisista vaikutuksista tiineyteen, alkion-/sikiönkehitykseen, synnytykseen eikä postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Neurokiniinisäätelyn muutosten mahdollisia vaikutuksia lisääntymiseen ei tunneta. Aprepitant Stada -kapseleita ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä.

Imetys

Aprepitantti erittyy imettävien rottien maitoon. Koska ei tiedetä, erittyykö aprepitantti äidinmaitoon, ei imettämistä suositella Aprepitant Stada -hoidon aikana.

Hedelmällisyys

Aprepitantin mahdollisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole täysin selvitetty, koska eläinkokeissa ei onnistuttu saavuttamaan suurempaa altistusta kuin saadaan aikaan ihmisessä käytettäessä terapeutista annosta. Näissä hedelmällisyystutkimuksissa ei havaittu viitteitä välittömistä eikä välillisistä haitallisista vaikutuksista paritteluun, hedelmällisyyteen, alkion-/sikiönkehitykseen eikä siittiöiden lukumäärään ja liikkuvuuteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Aprepitant Stada -kapseleilla voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn, pyöräilyyn ja koneiden käyttökykyyn. Aprepitant Stada -kapselien käytön yhteydessä voi esiintyä heitehuimausta ja uupumusta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Aprepitantin turvallisuutta on arvioitu noin 6500 aikuisen aineistossa yli 50:ssä tutkimuksessa ja 184 lapsen ja nuoren aineistossa kahdessa kontrolloidussa pediatriassa kliinisessä tutkimuksessa.

Kun aikuiset olivat saaneet voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC)), yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, olivat: nikottelu (4,6 % vs. 2,9 %), ALAT-arvon kohoaminen (2,8 % vs. 1,1 %), ruoansulatushäiriöt (2,6 % vs. 2,0 %), ummetus (2,4 % vs. 2,0 %), päänsärky (2,0 % vs. 1,8 %) ja vähentynyt ruokahalu (2,0 % vs. 0,5 %). Kun potilaat olivat saaneet kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä (Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC)), yleisin haittavaikutus, joka raportoitiin aprepitanttihoito-ohjelmaa saaneilla potilailla useammin kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, oli uupumus (1,4 % vs. 0,9 %).

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin enemmän aprepitanttihoitoa saaneilla pediatriassa potilailla kuin verrokkivalmistetta saaneilla potilailla, jotka saivat syöpäsairauksien hoitoon käytettävää, pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, olivat hikka (3,3 % vs. 0,0 %) ja kasvojen punoitus (1,1 % vs. 0,0 %).

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia todettiin HEC- ja MEC-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä useammin aprepitanttia saaneilla potilailla kuin tavanomaista hoitoa saaneilla aikuisilla tai pediatriassa potilailla tai lääkkeen markkinoille tulon jälkeen. Taulukossa annetut esiintymistiheydet pohjautuvat aikuisilla potilailla tehtyihin tutkimuksiin; pediatriassa tutkimuksissa havaitut esiintymistiheydet olivat joko samankaltaiset tai niitä ilmeni vähemmän, mikäli niitä ei ole erikseen mainittu taulukossa. Joitakin aikuisten harvinaisempia haittavaikutuksia ei todettu pediatriassa tutkimuksissa.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistihe y s
Infektiot	kandidiaasi, stafylokokki-infektiot	harvinainen
Veri ja imukudos	kuumeinen neutropenia, anemia	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysreaktiot mukaan lukien anafylaktiset reaktiot	tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	vähentynyt ruokahalu	yleinen
	jatkuva jano	harvinainen
Psyykkiset häiriöt	ahdistuneisuus	melko harvinainen
	ajan ja paikan tajun hämärtyminen, euforinen mieliala	harvinainen
Hermosto	päänsärky	yleinen
	heitehuimaus, uneliaisuus	melko harvinainen
	kognitiiviset häiriöt, horros, makuaistin häiriöt	harvinainen
Silmät	sidekalvotulehdus	harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	korvien soiminen	harvinainen
Sydän	sydämentykytys	melko harvinainen
	bradykardia, sydän- ja verisuonihäiriöt	harvinainen

Verisuonisto	punoitus/kasvojen punoitus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nikottelu	yleinen
	suunielun kipu, aivastelu, yskä, lima nielussa, kurkun ärsytys	harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ummetus, ruoansulatushäiriöt	yleinen
	röyhtäily, pahoinvointi [†] , oksentelu [†] , gastroesofageaalinen refluksitauti, vatsakivut, suun kuivuminen, ilmavaivat	melko harvinainen
	puhjenut pohjukaissuolihaava, suutulehdus, vatsan pingotus, kova uloste, neutropeeninen koliitti	harvinainen
Iho ja ihonalainen kudus	ihottuma, akne	melko harvinainen
	valoherkkyysoireet, voimakas hikoilu, talivuoto, ihon haavaumat, kutiava ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi	harvinainen
	kutina, nokkosihottuma	tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	lihasteikkous, lihasspasmit	harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	dysuria	melko harvinainen
	tiheä virtsaamistarve	harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus	yleinen
	voimattomuus, yleinen huonovointisuus	melko harvinainen
	edeema, epämukava tunne rintakehässä, kävelyhäiriöt	harvinainen
Tutkimukset	ALAT-arvon nousu	yleinen
	ASAT-arvon nousu, alkalisen fosfataasin nousu veressä	melko harvinainen
	punasoluja virtsassa, vähentynyt veren natriumpitoisuus, painon lasku, neutrofiilimäärän pieneneminen, glukoosia virtsassa, lisääntynyt virtsamäärä	harvinainen

[†]Pahoinvointi ja oksentelu olivat tehon muuttujia ensimmäisen viiden päivän ajan solunsalpaajahoidon jälkeen ja ne ilmoitettiin haittavaikutuksina vasta sen jälkeen.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

HEC- ja MEC-tutkimusten jatkohoitotutkimuksessa, jossa annettiin vielä kuusi jaksoa solunsalpaajahoitoa, haittavaikutukset olivat aikuisilla yleisesti samanlaisia kuin ensimmäisen hoitojakson aikana.

Aktiivikontrolloidussa kliinisessä lisätutkimuksessa, johon osallistui 1169 aprepitanttia ja voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajäläkitystä saavaa aikuispotilasta, haittavaikutusprofiili oli yleisesti samanlainen kuin muissa aprepitantilla tehdyissä HEC-tutkimuksissa.

Aikuispotilailla, jotka saivat aprepitanttia leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn, todettiin lisäksi seuraavia haittavaikutuksia, joita esiintyi yleisemmin kuin ondansetronia saaneilla potilailla: ylävatsakipu, epänormaali ääni suolistosta, ummetus*, dysartria, hengenahdistus, hypestesia, unettomuus, mioosi, pahoinvointi, tuntohäiriöt, vatsavaivat, subileus*, heikentynyt näöntarkkuus, hengityksen vinkuminen.

*Raportoitu potilailla, jotka käyttivät suurempia annoksia aprepitanttia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista (ks. yhteystiedot alla).

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksissa Aprepitant Stada -hoito on keskeytettävä ja potilaalle on annettava yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa. Potilaan tilaa on tarkkailtava. Aprepitantin antiemeettisen vaikutuksen vuoksi oksennuttaminen lääkkeiden avulla ei ehkä tehoa.

Aprepitantia ei voida poistaa hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, Muut pahoinvointilääkkeet
ATC-koodi: A04AD12.

Aprepitantti on selektiivinen antagonisti, jolla on voimakas affiniteetti ihmisen substanssi P:n neurokiniini 1 (NK₁) -reseptoreihin.

Kolmen päivän aprepitanttihoito-ohjelma aikuisilla

Kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana yhteensä 1094 aikuispotilasta, joiden solunsalpaajahoido sisälsi sisplatiinia ≥ 70 mg/m². Niissä verrattiin aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 32 mg laskimoon ensimmäisenä päivänä + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä ja 8 mg suun kautta kahdesti päivässä 2.–4. päivänä). Vaikka ondansetronin 32 mg:n annosta laskimoon käytettiin kliinisissä tutkimuksissa, ei tätä annosta enää suositella käytettäväksi. Katso valitun 5-HT₃-antagonistin tuotetiedoista sopiva annostus.

Tehon arviointi perustui seuraavaan yhdistettyyn kriteeriin: täydellinen hoitovaste (ei oksenteluepisodeja eikä varalääkkeiden käyttöä) pääasiassa ensimmäisen solunsalpaajahoidojakson aikana. Kummankin tutkimuksen tuloksia arvioitiin erikseen ja yhdistettyinä.

Taulukossa 1 on yhteenveto tärkeimmistä tutkimustuloksista, kun tulokset oli arvioitu yhdistettyinä.

Taulukko 1

Voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneet aikuispotilaat, vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa – Ensimmäinen solunsalpaajahoidojakso

		Tavanomainen hoito	Ero*
--	--	--------------------	------

	Aprepitanttihoito-ohjelma (n = 521) †	(n = 524) †		
	%	%	%	(95 % CI)
YHDISTETYT KRITEERIT				
Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)				
Yhteensä (0–120 h)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0–24 h	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25–120 h	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
YKSITTÄISET KRITEERIT				
Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja ja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)				
Yhteensä (0–120 h)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0–24 h	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25–120 h	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Ei merkittävää pahoinvointia (enimmäisarvo < 25 mm VAS-asteikolla 0–100 mm janalla)				
Yhteensä (0–120 h)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25–120 h	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

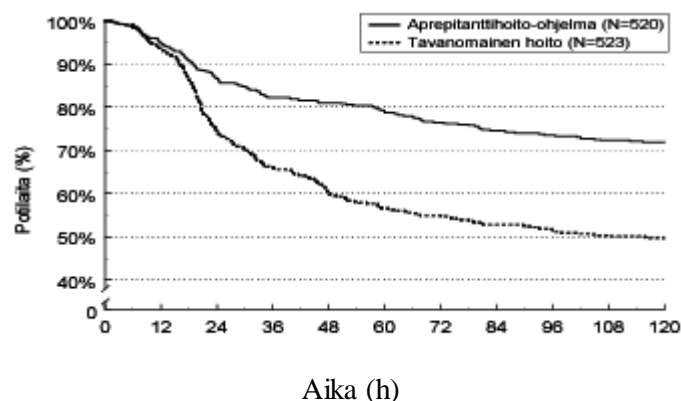
* Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu sukupuolta eikä samanaikaista solunsalpaajahoitoa, jotka olivat mukana kerroinsuhteiden (odds ratio) ja logististen mallien primaarianalyseissä.

† Aprepitanttihoito-ohjelmassa yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain akuutin vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyyseistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja viivästyneen vaiheen tulokset; tavanomaista hoitoa saaneiden ryhmässä yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain viivästyneen vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyyseistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja akuutin vaiheen tulokset.

Ensimmäisen pahoinvointikohtauksen arvioitu ilmaantumisaikajako yhteisanalyysissä on kuvattuna Kaplan-Meierin käyrällä kuvassa 1.

Kuva 1

Niiden voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä saaneiden aikuispotilaiden prosentuaalinen osuus ajan funktiona, joilla ei ollut pahoinvointia –
Ensimmäinen solunsalpaajahoitajakso



Tilastollisesti merkitsevät tehon erot todettiin kummassakin tutkimuksessa myös erikseen.

Näiden kahden kliinisen tutkimuksen aikuispotilaista 851 osallistui jatkoheittotutkimukseen, jossa heille annettiin vielä viisi solunsalpaajahoitajaksoa. Aprepitanttihoitoon teho todennäköisesti säilyi kaikkien jaksosten ajan.

Satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa oli mukana yhteensä 866 aikuispotilasta (864 naista, 2 miestä), joiden solunsalpaajahoito sisälsi syklofosfamidia 750–1500 mg/m² tai syklofosfamidia 500–1500 mg/m² ja doksorubisiinia (≤ 60 mg/m²) tai epirubisiinia (≤ 100 mg/m²). Tutkimuksessa verrattiin aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 8 mg suun kautta (kaksi kertaa ensimmäisenä päivänä ja 12 tunnin välein toisena ja kolmantena päivänä) + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä).

Tehon arviointi perustui seuraavaan yhdistettyyn kriteeriin: täydellinen hoitovaste (ei oksenteluepisodeja eikä varalääkkeiden käyttöä) pääasiassa ensimmäisen solunsalpaajahoitajakson aikana.

Taulukossa 2 on yhteenveto tärkeimmistä tutkimustuloksista.

Taulukko 2

Aikuispotilaiden vasteprocentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa – Ensimmäinen solunsalpaajahoitajakso
Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

	Aprepitanttihoito- ohjelma (n = 433) [†]	Tavanomainen hoito (n = 424)	Ero*	
	%	%	%	(95 % CI)
YHDISTETYT KRITEERIT				
Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)				
Yhteensä (0–120 h)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0–24 h	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25–120 h	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
YKSITTÄISET KRITEERIT				
Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)				
Yhteensä (0–120 h)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0–24 h	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25–120 h	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Ei merkittävää pahoinvointia (enimmäisarvo < 25 mm VAS-asteikolla 0–100 mm janalla)				
Yhteensä (0–120 h)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0–24 h	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25–120 h	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

* Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu ikäryhmää (< 55-vuotiaat, ≥ 55-vuotiaat) eikä tutkijaryhmää, jotka olivat mukana kerroinsuhteiden (odds ratio) ja logististen mallien primaarianalyseissä.

[†] Aprepitanttihoito-ohjelmassa yhdeltä potilaalta saatiin tulokset vain akuutin vaiheen osalta. Tämän potilaan tulokset suljettiin pois analyyseistä, joihin otettiin mukaan kaikki tulokset ja viivästyneen vaiheen tulokset.

Saman kliinisen tutkimuksen 744 aikuispotilasta osallistui jatkohoitotutkimukseen, jossa heille annettiin vielä kolme solunsalpaajahoitajaksoa. Aprepitanttihoiton teho todennäköisesti säilyi kaikkien jaksojen ajan.

Toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, rinnakkaisryhmissä tehdyssä kliinisessä monikeskustutkimuksessa, jossa aprepitanttihoito-ohjelmaa verrattiin tavanomaiseen hoitoon, oli mukana 848 aikuispotilasta (652 naista ja 196 miestä), joiden solunsalpaajahoito-ohjelma sisälsi erisuuruksina laskimoon annettuina annoksina oksaliplatiinia, karboplatiinia, epirubisiinia, idarubisiinia, ifosfamidia, irinotekaania, daunorubisiinia, doksorubisiinia; syklofosfamidia (< 1500 mg/m² laskimoon) tai sytarabiinia (> 1 g/m² laskimoon). Aprepitanttihoito-ohjelmaa saavat potilaat saivat solunsalpaajahoitoa eri

syöpätyyppeihin, kuten rintasyöpään (52 %), ruoansulatuselimistön syöpiin (21 %), joihin kuului myös kolorektaalisyöpä, keuhkosyöpään (13 %) ja gynekologisiin syöpiin (6 %). Aprepitanttia ja ondansetronia/deksametasonia sisältävää hoito-ohjelmaa (ks. kohta 4.2) verrattiin tavanomaiseen hoito-ohjelmaan (plasebo + ondansetroni 8 mg suun kautta (kaksi kertaa ensimmäisenä päivänä ja 12 tunnin välein toisena ja kolmantena päivänä) + deksametasoni 20 mg suun kautta ensimmäisenä päivänä).

Teho perustui seuraavien ensisijaisten ja tärkeimpien toissijaisten päätetapahtumien arviointiin: ei oksentelua koko arviointijakson aikana (0–120 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen), aprepitanttihoito-ohjelman turvallisuuden ja siedettävyyden arviointi solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja täydellinen vaste (ei oksentelua eikä varalääkkeiden käyttöä) koko arviointijakson aikana (0–120 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen). Lisäksi "ei merkittävää pahoinvointia" arvioitiin tutkimuksellisenä päätetapahtumana koko arviointijakson aikana (0–120 tuntia solunsalpaajahoidon jälkeen) ja post-hoc-analyysinä akuutin ja viivästyneen vaiheen aikana.

Taulukossa 3 on tiivistelmä tärkeimmistä tutkimustuloksista.

Taulukko 3
Aikuispotilaiden vasteprosentti hoitoryhmittäin eri vaiheissa tutkimuksessa 2 – Ensimmäinen solunsalpaajahoidojakso
Kohtalaisesti pahoinvointia aiheuttava solunsalpaajalääkitys

	Aprepitanttihoito-ohjelma (n = 425)	Tavanomainen hoito (n = 406)	Ero*	
	%	%	%	(95 % CI)
Täydellinen hoitovaste (ei oksentelua eikä varalääkitystä)				
Yhteensä (0–120 h)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0–24 h	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25–120 h	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Ei oksentelua (ei oksenteluepisodeja ja varalääkkeiden käytöstä riippumatta)				
Yhteensä (0–120 h)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0–24 h	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25–120 h	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Ei merkittävää pahoinvointia (enimmäisarvo < 25 mm VAS-asteikolla 0–mm janalla)				
Yhteensä (0–120 h)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0–24 h	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25–120 h	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

*Luottamusvälejä laskettaessa ei ole huomioitu sukupuolta eikä aluetta, jotka olivat mukana primaarisessa analyysissä, jossa käytettiin logistisia malleja.

Aprepitanttiyhdistelmähoidon hyöty koko tutkimuspopulaatiossa perustui pääasiassa niiden potilaiden, esimerkiksi naisten, tuloksiin, jotka saivat huonon vasteen tavanomaisella hoito-ohjelmalla.

Aprepitanttiryhmissä tulokset olivat kuitenkin numeerisesti paremmat kuin tavanomaista hoitoa saaneessa ryhmässä iästä, kasvaintyyppistä tai sukupuolesta riippumatta. Täydellinen hoitovaste saavutettiin aprepitanttihoito-ohjelmalla 209/324 (65 %) naisella ja 83/101 (82 %) miehellä ja tavanomaisella hoito-ohjelmalla 161/320 (50 %) naisella ja 68/87 (78 %) miehellä.

Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivista vertailuvalmistetta sisältäneessä kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 302 lasta ja nuorta (iältään 6 kuukautta – 17 vuotta), jotka saivat kohtalaisesti tai voimakkaasti pahoinvointia aiheuttavaa solunsalpaajalääkitystä, aprepitanttihoitoa verrattiin vertailulääkitykseen solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä.

Aprepitantihoidon tehoa arvioitiin yhden hoitosyklin (hoitosykli 1) aikana. Potilailla oli mahdollisuus saada aprepitanttia avoimessa vaiheessa myöhempien hoitosykliden aikana (valinnaiset hoitosykli 2–6), mutta tehoa ei arvioitu näiden valinnaisten hoitosykliden aikana. 12–17-vuotiaiden nuorten (n = 47) aprepitanttilääkitys sisälsi 125 mg:n annokset suun kautta annettavia aprepitanttikapseleita päivänä 1 ja 80 mg/vrk päivinä 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisten lasten (n = 105) aprepitanttilääkitys sisälsi 3,0 mg/kg aprepitanttia oraalisuspensiona (enintään 125 mg) suun kautta päivänä 1 ja 2,0 mg/kg (enintään 80 mg) suun kautta päivinä 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. Iältään 12–17-vuotiaiden nuorten (n = 48) ja 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisten lasten (n = 102) vertailulääkitys koostui aprepitanttia vastaavasta lumelääkkeestä päivinä 1, 2 ja 3 yhdessä ondansetronin kanssa päivänä 1. Aprepitantti tai lumelääke yhdessä ondansetronin kanssa annettiin yksi tunti tai 30 minuuttia ennen solunsalpaajalääkityksen aloittamista. Laskimoon annettava deksametasoni oli sallittu molemmissa pediatrien potilaiden ikäryhmissä osana pahoinvointilääkitystä lääkärin harkinnan mukaan. Deksametasonin annoksen pienentämistä (50 %) edellytettiin aprepitanttia saavien pediatrien potilaiden kohdalla. Annoksen pienentämistä ei edellytetty niiden pediatrien potilaiden kohdalla, jotka saivat vertailuhoitoa. 29 % aprepitanttilääkitystä saaneista ja 28 % vertailuhoitoa saaneista pediatrien potilaista käytti deksametasonia osana lääkitystä hoitosyklin 1 aikana.

Aprepitantin pahoinvointia ehkäisevää vaikutusta arvioitiin 5 päivän (120 tunnin) aikana solunsalpaajahoidon aloittamisesta päivänä 1. Ensisijainen päätemuuttuja oli täydellinen vaste viivästyneessä vaiheessa (25–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeen) hoitosyklin 1 aikana. Yhteenveto keskeisistä tutkimustuloksista on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4

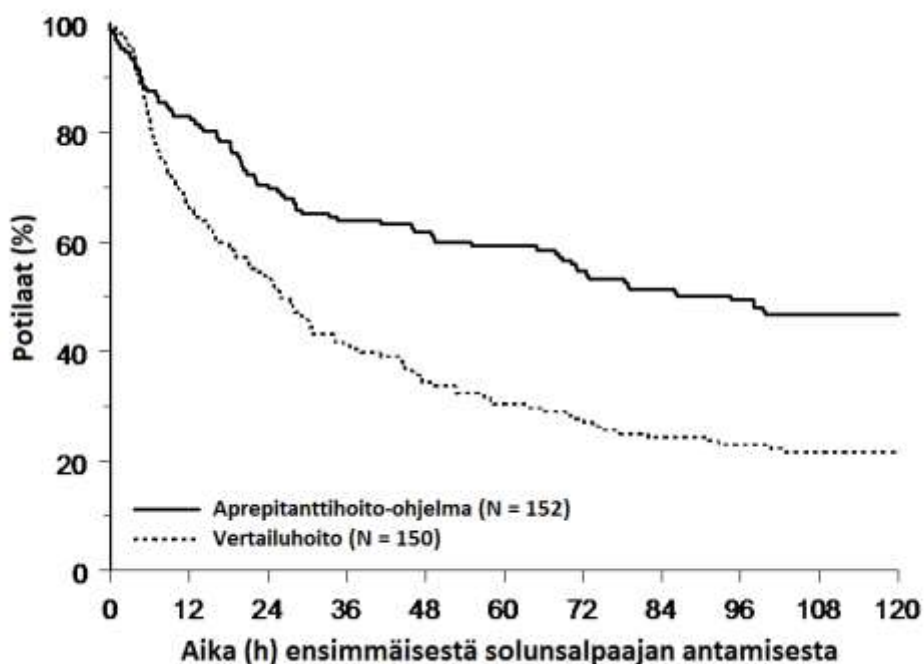
Täydellisen vasteen saaneet pediatrien potilaat (%), joilla ei ilmennyt oksentelua, hoitoryhmittäin ja vaiheen mukaan – hoitosykli 1 (Intent to treat -potilaat)

	Aprepitanttilääkitys n/m (%)	Vertailulääkitys n/m (%)
ENSISIJAINEN PÄÄTEMUUTTUJA		
Täydellinen vaste* – viivästynyt vaihe	77/152 (50,7) [†]	39/150 (26,0)
MUUT ENNALTA MÄÄRITELLYT PÄÄTEMUUTTUJAT		
Täydellinen vaste* – akuutti vaihe	101/152 (66,4) [‡]	78/150 (52,0)
Täydellinen vaste* – kokonaisvaihe	61/152 (40,1) [†]	30/150 (20,0)
Ei oksentelua [§] – kokonaisvaihe	71/152 (46,7) [†]	32/150 (21,3)
*Täydellinen vaste = Ei oksentelua tai yökkäilyä tai yökkäämistä ilman oksennusta eikä hätälääkkeiden käyttöä.		
[†] p < 0,01 verrattuna vertailulääkitykseen		
[‡] p < 0,05 verrattuna vertailulääkitykseen		
[§] Ei oksentelua = Ei oksentelua, yökkäilyä eikä yökkäämistä ilman oksennusta		
n/m = Niiden potilaiden määrä, joilla oli toivottu vaste / ajankohtaan sisällytettyjen potilaiden määrä.		
Akuutti vaihe: 0–24 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta.		
Viivästynyt vaihe: 25–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta.		
Kokonaisvaihe: 0–120 tuntia solunsalpaajahoidon aloittamisesta.		

Arvioitu aika ensimmäiseen oksentelukohtaukseen solunsalpaajahoidon aloittamisen jälkeen oli pidempi aprepitanttilääkityksellä (arvioitu ensimmäiseen oksentelukohtaukseen kuluneen ajan mediaani oli 94,5 tuntia) verrattuna vertailulääkettä saaneiden ryhmään (arvioitu ensimmäiseen oksentelukohtaukseen kuluneen ajan mediaani oli 26,0 tuntia), kuten Kaplan-Meier-käyrissä kuvassa 2 on esitetty.

Kuva 2

Pediatristen potilaiden aika ensimmäiseen oksentelukohtaukseen solunsalpaajahoidon antamisen aloittamisesta kokonaisvaiheessa – hoitosykli 1 (Intent to treat -potilaat)



Hoitosyklin 1 potilaiden alaryhmissä havaitun tehon analyysi osoitti, että riippumatta ikäryhmästä, sukupuolesta, deksametasonin käytöstä pahoinvoinnin estohoitona ja siitä, miten voimakkaasti solunsalpaajahoito aiheuttaa pahoinvointia, aprepitanttihoitolla saavutettiin parempi hallinta kuin vertailuhoitolla täydelliseen vasteeseen liittyvien päätemuuttujien suhteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Aprepitantin farmakokinetiikka on epälineaarinen. Sekä puhdistuma että absoluuttinen hyötyosuus pienenevät annoksen suurentuessa.

Imeytyminen

Suun kautta otetun aprepitantin absoluuttisen hyötyosuuden keskiarvo on 80 mg:n kapselin jälkeen 67 % ja 125 mg:n kapselin jälkeen 59 %. Aprepitantin huippupitoisuuden keskiarvo plasmassa (C_{max}) mitattiin noin neljän tunnin kuluttua (t_{max}). Aprepitantin AUC-arvo suureni jopa 40 %, kun kapseli otettiin suun kautta noin 800 kcal sisältävän standardiaamiaisen yhteydessä. Tätä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Aprepitantin farmakokinetiikka on epälineaarinen koko kliinisellä annosalueella. $AUC_{0-\infty}$ -arvo oli 26 % suurempi kuin annosten suhde, kun terveille nuorille aikuisille annettiin 80 mg:n ja 125 mg:n kerta-annokset aterian yhteydessä.

Kun aprepitanttia annettiin ensimmäisenä päivänä 125 mg kerta-annoksena suun kautta sekä toisena ja kolmantena päivänä 80 mg kerran päivässä, AUC_{0-24h} (keskiarvo \pm S.D.) oli ensimmäisenä päivänä noin $19,6 \pm 2,5$ mikrog·h/ml ja kolmantena päivänä $21,2 \pm 6,3$ mikrog·h/ml. C_{max} -arvo oli ensimmäisenä päivänä $1,6 \pm 0,36$ mikrog/ml ja kolmantena päivänä $1,4 \pm 0,22$ mikrog/ml.

Jakautuminen

Aprepitantti sitoutuu voimakkaasti proteiineihin. Sitoutumisaste on keskimäärin 97 %. Näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo vakaan tilan aikana ($V_{d,ss}$) on ihmisellä noin 66 l.

Biotransformaatio

Aprepitanti metaboloituu tehokkaasti. Kun terveille nuorille aikuisille annettiin [¹⁴C]-merkittyä fosaprepitanttia (aprepitantin aihiolääkettä) 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, aprepitantin osuus oli noin 19 % plasmassa tavatusta radioaktiivisuudesta 72 tunnin kuluessa annoksesta. Tämä osoittaa, että plasmassa oli huomattava määrä metaboliitteja. Ihmisen plasmasta on tunnistettu 12 aprepitantin metaboliittia. Aprepitanti metaboloituu suurelta osin morfoliinirenkkaan ja sen sivuketjujen oksidaation kautta. Nämä metaboliitit ovat vain heikosti aktiivisia. Ihmisen maksan mikrosomeissa tehdyt *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että aprepitantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4- entsyymien välityksellä ja mahdollisesti vähäisessä määrin CYP1A2:n ja CYP2C19:n välityksellä.

Eliminaatio

Aprepitanti ei erity muuttumattomana virtsaan. Metaboliitit erittyvät virtsaan ja sapen kautta ulosteeseen. Kun terveille koehenkilöille annettiin [¹⁴C]-merkittyä fosaprepitanttia (aprepitantin aihiolääkettä) 100 mg:n kerta-annoksena laskimoon, 57 % radioaktiivisuudesta todettiin virtsassa ja 45 % ulosteessa.

Aprepitantin plasmapuhdistuma on annoksesta riippuvainen. Se pienenee annoksen suurentuessa ja on terapeuttisella annosalueella noin 60–72 ml/min. Terminaalinen puoliintumisaika on noin 9–13 tuntia.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät: Kun aprepitanttia annettiin suun kautta ensimmäisenä päivänä 125 mg kerta-annoksena ja 2.–5. päivänä 80 mg kerran päivässä, aprepitantin AUC_{0-24h} oli ensimmäisenä päivänä 21 % ja viidentenä päivänä 36 % suurempi iäkkäillä (≥ 65-vuotiailla) kuin nuoremmilla aikuisilla. C_{max} oli iäkkäillä potilailla ensimmäisenä päivänä 10 % suurempi ja viidentenä päivänä 24 % suurempi kuin nuoremmilla aikuisilla. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä.

Aprepitant Stada -annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäitä potilaita hoidettaessa.

Sukupuoli: Kun aprepitanttia annetaan suun kautta 125 mg kerta-annoksena, aprepitantin C_{max}-arvo on 16 % suurempi naisilla kuin miehillä. Aprepitantin puoliintumisaika on naisilla 25 % pienempi kuin miehillä ja t_{max} on suunnilleen sama. Näiden erojen ei katsota olevan kliinisesti merkittäviä.

Aprepitant Stada -annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella.

Maksan vajaatoiminta: Lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ei vaikuta aprepitantin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävästi. Annosta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Saatavilla olevien tietojen perusteella ei voida vetää johtopäätöksiä keskivaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka B) vaikutuksista aprepitantin farmakokinetiikkaan. Käytettävissä ei ole kliinisiä eikä farmakokineettisiä tietoja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden hoidosta.

Munuaisten vajaatoiminta: Aprepitanttia annettiin 240 mg kerta-annoksena potilaille, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min) ja potilaille, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus.

Vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa aprepitantin kokonaispitoisuuden (sitoutumattoman ja proteiiniin sitoutuneen) AUC_{0-∞} oli 21 % pienempi ja C_{max} oli 32 % pienempi kuin terveillä koehenkilöillä. Hemodialyysihoitoa saavilla munuaistautia sairastavilla potilailla aprepitantin kokonaispitoisuuden AUC_{0-∞} oli 42 % pienempi ja C_{max} oli 32 % pienempi. Koska aprepitantin sitoutuminen proteiiniin heikkenee vain vähän munuaisten vajaatoiminnan aikana, farmakologisesti aktiivisen sitoutumattoman aprepitantin AUC ei poikennut munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla merkitsevästi terveiden koehenkilöiden vastaavista arvoista. Hemodialyysihoito, jota annettiin 4 tai 48 tuntia annoksen jälkeen, ei vaikuttanut merkitsevästi aprepitantin farmakokinetiikkaan – dialyysissä tavattiin alle 0,2 % annoksesta.

Aprepitant Stada -annoksen muuttaminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten

vajaatoiminta tai hemodialyysihoitoa vaativa munuaissairaus.

Pediatriset potilaat: Osana 3 vuorokauden hoitoa aprepitanttikapseleiden annostuksella (125/80/80 mg) nuorille potilaille (12–17-vuotiaille) saavutettiin AUC_{0-24h} -arvo, joka oli yli 17 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ päivänä 1, ja pitoisuudet (C_{\min}) päivien 2 ja 3 päättyessä olivat yli 0,4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ suurimmalla osalla potilaista. Huippupitoisuuden mediaani plasmassa (C_{\max}) oli suunnilleen 1,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ päivänä 1 ja se saavutettiin suunnilleen 4 tunnissa. Osana 3 vuorokauden hoitoa aprepitantin annolla oraalisuspensiona (3/2/2 mg/kg) iältään 6 kuukauden – alle 12 vuoden ikäisille potilaille saavutettiin AUC_{0-24h} -arvo, joka oli yli 17 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ päivänä 1, ja pitoisuudet (C_{\min}) päivien 2 ja 3 päättyessä olivat yli 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ suurimmalla osalla potilaista. Huippupitoisuuden mediaani plasmassa (C_{\max}) oli suunnilleen 1,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ päivänä 1 ja se saavutettiin suunnilleen 5–7 tunnissa.

Aprepitantin populaatiofarmakokineettinen analyysi pediatristen (6 kuukauden – 17 vuoden ikäisten) potilaiden suhteen viittaa siihen, että sukupuolella ja rodulla ei ole kliinisesti merkityksellistä vaikutusta aprepitantin farmakokinetiikkaan.

Pitoisuuden suhde tehoon

Terveille nuorille miehille tehdyissä positroniemissiotomografiatutkimuksissa (PET) on osoitettu erittäin spesifisen NK_1 -reseptorin merkkiaineen avulla, että aprepitanti kulkeutuu aivoihin ja kiinnittyy NK_1 -reseptoreihin tavalla, joka on suhteessa annokseen ja lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa. Aikuisilla kolmen vuorokauden Aprepitant Stada -hoidon aikana saavutettavien plasman aprepitanttipitoisuuksien arvioidaan sitovan aivojen NK_1 -reseptorit yli 95-prosenttisesti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä. Tiedot perustuvat kerta-annosten ja toistuvaisannosten toksisuutta sekä geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta, lisääntymistoksisuutta ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tuloksiin. On kuitenkin syytä ottaa huomioon, että jyrksijöissä systeeminen altistus oli sama tai jopa pienempi kuin terapeuttien annosten aikaansaama altistus ihmisessä annoksen ollessa 125 mg/80 mg. Vaikka lisääntymistutkimuksissa ei todettu haittavaikutuksia eläimissä ihmisen altistumistasoihin verrattavilla altistuksilla, eivät nämä tulokset ole riittävät vaaran arvioimiseen ihmisellä.

Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa aprepitantin anto syntymän jälkeen päivästä 10 päivään 63 saakka aiheutti varhaisempaa emättimen avautumista naarailla annoksesta 250 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen ja viivästynyttä esinahan separaatiota uroksilla annoksesta 10 mg/kg kahdesti vuorokaudessa alkaen. Kliinisesti merkitykselliselle altistukselle ei ollut asetettu marginaaleja. Hoitoon liittyviä vaikutuksia paritteluun, hedelmällisyyteen tai alkioiden/sikiöiden selviytymiseen ei ollut eikä lisääntymiselimissä todettu patologisia muutoksia. Nuorilla koirilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa annettiin valmistetta syntymän jälkeen päivästä 14 päivään 42 saakka, havaittiin uroksilla kivesten painon ja Leydigin solujen pienenemistä annoksella 6 mg/kg/vrk ja naarailla kohdun painon suurenemista, kohdun ja kohdunkaulan hypertrofiaa ja emätinkudosten turvotusta annoksesta 4 mg/kg/vrk lähtien. Kliinisesti merkitykselliselle aprepitantti-altistukselle ei ollut asetettu marginaaleja. Suositellun annostusohjelman mukaisen lyhytkestoisen hoidon yhteydessä katsotaan, että nämä löydökset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö
Hypromelloosi

Poloksameeri
Sakkarooosi
Selluloosa, mikrokiteinen

Kapselin kuori (125 mg)

Liivate
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

Kapselin kuori (80 mg)

Liivate
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Titaanidioksidi (E171)

Musta painoväri

Shellakka
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Aprepitant Stada on pakattu pahvikoteloon, joka sisältää oikean määrän OPA/ALU/PVC–alumiiniläpipainoliuksia ja pakkausselosteen.

Aprepitant Stada 125 mg kovat kapselit ovat saatavilla seuraavina pakkauskokoina:

- alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää yhden 125 mg kapselin
- 5 alumiiniläpipainopakkausta, joista kukin sisältää yhden 125 mg kapselin

Aprepitant Stada 80 mg kovat kapselit ovat saatavilla seuraavina pakkauskokoina:

- alumiiniläpipainopakkaus, joka sisältää yhden 80 mg kapselin
- 2 päivän hoitopakkaus, joka sisältää kaksi 80 mg kapselia
- 5 alumiiniläpipainopakkausta, joista kukin sisältää yhden 80 mg kapselin

Aprepitant Stada 125 mg ja 80 mg kovat kapselit ovat saatavilla seuraavina pakkauskokoina:

- 3 päivän hoitopakkaus, joka sisältää yhden 125 mg kapselin ja kaksi 80 mg kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stada Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

125 mg: 35342
80 mg: 35341
125 mg + 80 mg: 35414

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.2.2019