1. Bezeichnung des Arzneimittels

Aprepitant STADA® 125 mg Hartkapseln
Aprepitant STADA® 80 mg Hartkapseln
Aprepitant STADA® 125 mg und 80 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede 125 mg Hartkapsel enthält 125 mg Aprepitant.
Jede 80 mg Hartkapsel enthält 80 mg Aprepitant.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede 125 mg Hartkapsel enthält 125 mg Sucrose.
Jede 80 mg Hartkapsel enthält 80 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Die 125 mg Hartkapseln sind opake Hartgelatinekapseln Größe 1 mit pinkfarbenem Ober- und weißem Unterteil und dem Aufdruck „125 mg“ in schwarzer Tinte auf dem Unterteil.
Die 80 mg Hartkapseln sind opake Hartgelatinekapseln Größe 2 mit weißem Ober- und Unterteil und dem Aufdruck „80 mg“ in schwarzer Tinte auf dem Unterteil.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei hoch und moderat emetogener Chemotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Aprepitant STADA® 125 mg/80 mg wird als Teil einer Kombinationstherapie angewendet (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Aprepitant STADA® wird über 3 Tage als Teil eines Therapieschemas, das ein Kortikosteroid und einen 5-HT_3-Antagonisten einschließt, angewendet.
Die empfohlene Dosis beträgt 125 mg oral einmal täglich eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 und an den Tagen 2 und 3 je 80 mg oral einmal täglich morgens.

Folgende Schemata werden bei Erwachsenen zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei emetogener Chemotherapie empfohlen:

Siehe Tabelle oben

Dexamethason sollte 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 sowie an den Tagen 2 bis 4 morgens gegeben werden. Die Dosis von Dexamethason berücksichtigt die Wechselwirkungen des Wirkstoffs.

Siehe Tabelle unten

Dexamethason sollte 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie an Tag 1 gegeben werden. Die Dosis von Dexamethason berücksichtigt die Wechselwirkungen des Wirkstoffs.

Therapieschema bei hoch emetogener Chemotherapie

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
Aprepitant STADA®	125 mg oral	80 mg oral	80 mg oral	–
Dexamethason	12 mg oral	8 mg oral	8 mg oral	8 mg oral
5-HT_3-Antagonist	5-HT_3-Antagonist in Standarddosierung. Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation des gewählten 5-HT_3-Antagonisten	–	–	–

Therapieschema bei moderat emetogener Chemotherapie

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Aprepitant STADA®	125 mg oral	80 mg oral	80 mg oral
Dexamethason	12 mg oral	–	–
5-HT_3-Antagonist	5-HT_3-Antagonist in Standarddosierung. Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation des gewählten 5-HT_3-Antagonisten	–	–

Kinder und Jugendliche
Jugendliche (12 bis 17 Jahre)
Aprepitant STADA® wird über 3 Tage als Teil eines Therapieschemas angewendet, das einen 5-HT_3-Antagonisten enthält. Die empfohlene Dosis Aprepitant STADA® Kapseln beträgt 125 mg oral an Tag 1 und 80 mg oral an den Tagen 2 und 3. Aprepitant STADA® wird eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie an den Tagen 1, 2 und 3 verabreicht. Falls an den Tagen 2 und 3 keine Chemotherapie gegeben wird, sollte Aprepitant STADA® morgens angewendet werden. Die Empfehlungen zur Dosierung des ausgewählten 5-HT_3-Antagonisten können der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) entnommen werden. Falls ein Kortikosteroid, wie z.B. Dexamethason, gleichzeitig mit Aprepitant STADA® angewendet wird, sollten nur 50% der üblichen Dosis des Kortikosteroids gegeben werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Die Sicherheit und Wirksamkeit der 80-mg- und 125-mg-Kapseln bei Kindern unter 12 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Allgemein
Die Datenlage zur Wirksamkeit in Kombination mit anderen Kortikosteroiden und 5-HT_3-Antagonisten ist begrenzt. Weitere Informationen zur Anwendung in Kombination mit Kortikosteroiden, siehe Abschnitt 4.5. Bitte beachten Sie die jeweilige Fachinformation des gleichzeitig angewendeten 5-HT_3-Antagonisten.

Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Geschlecht
Es ist keine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder für Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es stehen derzeit für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung nur begrenzte, für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine klinischen Daten zur Verfügung. Aprepitant sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Hartkapseln müssen im Ganzen geschluckt werden.
Aprepitant STADA® kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung
Es stehen derzeit für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung nur begrenzte, für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung keine Daten zur Verfügung. Aprepitant STADA® sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A4-Interaktionen
Aprepitant STADA® darf nur mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig mit oral verabreichten Wirkstoffen behandelt werden, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben wie

Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Mutterkornalkaloid-Derivaten, Fentanyl und Chinidin (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus muss eine gleichzeitige Anwendung mit Irinotecan mit besonderer Vorsicht angegangen werden, da diese Kombination zu erhöhter Toxizität führen kann.

Gleichzeitige Anwendung mit Warfarin (einem CYP2C9-Substrat)
Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin müssen während der Therapie mit Aprepitant STADA® und innerhalb von 14 Tagen nach jeder 3-Tages-Therapie mit Aprepitant STADA® hinsichtlich der International Normalized Ratio (INR) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit hormonalen Kontrazeptiva
Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach der Anwendung von Aprepitant STADA® vermindert sein. Daher sollten während der Behandlung mit Aprepitant STADA® sowie noch 2 Monate im Anschluss an die letzte Aprepitant STADA® Dosis alternative, nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile
Aprepitant STADA® Kapseln enthalten Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Aprepitant STADA® Kapseln enthalten Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aprepitant (125 mg/80 mg) ist ein Substrat, ein moderater Inhibitor und ein Induktor von CYP3A4. Darüber hinaus induziert Aprepitant CYP2C9. Während der Therapie mit Aprepitant STADA® wird CYP3A4 gehemmt. Nach Beendigung der Therapie verursacht Aprepitant STADA® vorübergehend eine leichte Induktion von CYP2C9, CYP3A4 sowie der Glukuronidierung. Eine Wechselwirkung zwischen Aprepitant und dem P-Glykoprotein-Transporter ist, in Anbetracht der fehlenden Wechselwirkung zwischen Aprepitant und Digoxin, nicht anzunehmen.

Wirkung von Aprepitant auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

CYP3A4-Hemmung
Durch die moderate CYP3A4-Hemmung kann Aprepitant (125 mg/80 mg) die Plasmakonzentrationen anderer, über CYP3A4 metabolisierter, gleichzeitig angewendeter Wirkstoffe erhöhen. Die Gesamtexposition oral verabreichter CYP3A4-Substrate kann während der 3-Tages-Therapie mit Aprepitant STADA® bis etwa zum 3-Fachen ansteigen; bei intravenös verabreichten CYP3A4-Substraten ist eine geringere Wirkung von Aprepitant auf die Plasmakonzentrationen zu erwarten. Aprepitant STADA® darf nicht gleichzeitig mit Pimozid, Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die CYP3A4-Hemmung durch Aprepitant könnte zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe führen und möglicherweise nachfolgende schwerwiegende oder lebensbedrohliche Reaktionen hervorrufen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprepitant STADA® und oral verabreichten Wirkstoffen, die hauptsächlich über CYP3A4 metabolisiert werden und eine geringe therapeutische Breite haben, wie Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Alfentanil, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl und Chinidin, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Kortikosteroide
Dexamethason: Die üblichen oralen Dosen von Dexamethason sollten bei einer Kombination mit Aprepitant STADA® im 125-mg/80-mg-Therapieschema um ca. 50% verringert werden. Die Dexamethasondosen in klinischen Studien zu Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie wurden unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen des Wirkstoffs ausgewählt (siehe Abschnitt 4.2). Aprepitant als Teil eines Therapieschemas in einer Dosis von 125 mg in Kombination mit 20 mg Dexamethason oral an Tag 1 und Aprepitant in einer Dosis von 80 mg/Tag in Kombination mit 8 mg Dexamethason oral an den Tagen 2 bis 5 führte an den Tagen 1 und 5 zu einer Zunahme der AUC von Dexamethason, einem CYP3A4-Substrat, um das 2,2-Fache.

Methylprednisolon: Bei einer Kombination mit Aprepitant STADA® im 125-mg/80-mg-Therapieschema sollte die übliche intravenös verabreichte Dosis von Methylprednisolon um ca. 25% und die übliche orale Dosis von Methylprednisolon um ca. 50% verringert werden. Aprepitant als Teil eines Therapieschemas in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an Tag 2 und 3 führte zu einer Zunahme der AUC von Methylprednisolon, einem CYP3A4-Substrat, um das 1,3-Fache an Tag 1 und das 2,5-Fache an Tag 3, wenn Methylprednisolon gleichzeitig intravenös in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und oral in Dosen von 40 mg an Tag 2 und 3 verabreicht wurde.

Bei Dauertherapie mit Methylprednisolon kann zu späteren Zeitpunkten innerhalb der 2 Wochen nach Beginn der Einnahme von Aprepitant aufgrund der induzierenden Wirkung von Aprepitant auf CYP3A4 die AUC von Methylprednisolon verringert werden. Dieser Effekt kann bei oral verabreichtem Methylprednisolon ausgeprägter sein.

Chemotherapeutika
In pharmakokinetischen Studien hatte Aprepitant, im Therapieschema mit 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 verabreicht, keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von an Tag 1 intravenös verabreichtem Docetaxel oder von an Tag 1 oder Tag 8 intravenös verabreichtem Vinorelbin. Da die Wirkung von Aprepitant auf die Pharmakokinetik oral verabreichter CYP3A4-Substrate größer ist als auf die intravenös verabreichter CYP3A4-Substrate, kann eine Interaktion mit oral verabreichten Chemotherapeutika, die überwiegend oder teilweise über CYP3A4 metabolisiert werden (z.B. Etoposid, Vinorelbin), nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die ganz oder teilweise über CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel erhalten, wird zur Vorsicht geraten und eine zusätzliche Überwachung kann angebracht sein (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung wurden Fälle von Neurotoxizität, einer potenziellen Nebenwirkung von Ifosfamid, nach gleichzeitiger Verabreichung von Aprepitant und Ifosfamid berichtet.

Immunsuppressiva
Während des 3-Tages-CINV-Therapieschemas wird ein vorübergehender moderater Anstieg gefolgt von einem leichten Abfall der Exposition von Immunsuppressiva, die über CYP3A4 (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus, Everolimus und Sirolimus) metabolisiert werden, erwartet. In Anbetracht der kurzen Dauer des 3-Tages-Therapieschemas und der zeitabhängig begrenzten Änderungen der Exposition wird eine Dosisreduktion der Immunsuppressiva während der 3 Tage gemeinsamen Verabreichens mit Aprepitant STADA® nicht empfohlen.

Midazolam
Die möglichen Auswirkungen erhöhter Plasmakonzentrationen von Midazolam oder anderen über CYP3A4 metabolisierten Benzodiazepinen (Alprazolam, Triazolam) sind bei gleichzeitiger Anwendung von Aprepitant STADA® (125 mg/80 mg) mit diesen Arzneimitteln zu berücksichtigen.

Aprepitant vergrößerte die AUC von Midazolam, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, um das 2,3-Fache an Tag 1 und das 3,3-Fache an Tag 5, wenn Midazolam in einer oralen Einzeldosis von je 2 mg an Tag 1 und 5 im Rahmen eines Therapieschemas mit Aprepitant in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 – 5 verabreicht wurde.

In einer anderen Studie mit intravenöser Anwendung von Midazolam wurde Aprepitant in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an Tag 2 und 3 verabreicht und 2 mg Midazolam wurden intravenös vor der 3-Tages-Therapie sowie an den Tagen 4, 8 und 15 verabreicht. Aprepitant vergrößerte die AUC von Midazolam um 25% an Tag 4 und verringerte die AUC von Midazolam um 19% an Tag 8 und um 4% an Tag 15. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant betrachtet.

In einer dritten Studie mit intravenöser und oraler Anwendung von Midazolam wurde Aprepitant in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 verabreicht, zusammen mit Ondansetron in einer Dosis von 32 mg an Tag 1 und mit Dexamethason in einer Dosis von 12 mg an Tag 1 und 8 mg an den Tagen 2 – 4. Diese Kombination (d.h. Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason) verringerte die AUC von oralem Midazolam um 16% an Tag 6, um 9% an Tag 8, um 7% an Tag 15 und um 17% an Tag 22. Diese Wirkungen wurden nicht als klinisch relevant erachtet.

Eine weitere Studie wurde mit intravenös verabreichtem Midazolam und Aprepitant abgeschlossen: Eine Stunde nach oraler Gabe einer 125-mg-Einzeldosis Aprepitant wurden 2 mg Midazolam intravenös verabreicht. Die Plasma-AUC von Midazolam wur-

de 1,5-fach erhöht. Dieser Effekt wurde als nicht klinisch relevant erachtet.

Induktion
Aprepitant kann als leichter Induktor von CYP2C9, CYP3A4 und der Glukuronidierung für zwei Wochen nach Therapiebeginn die Plasmakonzentrationen der Substrate, die über diese Stoffwechselwege eliminiert werden, verringern. Bei CYP2C9- und CYP3A4-Substraten ist die Induktion vorübergehend. Sie erreicht ihren maximalen Effekt 3 – 5 Tage nach Ende der 3-Tages-Therapie mit Aprepitant STADA®. Der Effekt hält einige Tage an, nimmt danach langsam ab und ist 2 Wochen nach Ende der Aprepitant STADA®-Therapie klinisch unbedeutend. Eine leichte Induktion der Glukuronidierung wird nach 7-tägiger Einnahme von 80 mg Aprepitant oral ebenfalls beobachtet. Hinsichtlich der Wirkungen auf CYP2C8 und CYP2C19 sind keine Daten vorhanden. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Warfarin, Acenocoumarol, Tolbutamid, Phenytoin oder andere Wirkstoffe, die bekanntermaßen über CYP2C9 metabolisiert werden, in diesem Zeitraum angewendet werden.

Warfarin
Bei Patienten unter Dauertherapie mit Warfarin muss während der Therapie mit Aprepitant STADA® und innerhalb 2 Wochen nach jeder 3-Tages-Therapie mit Aprepitant STADA® bei Übelkeit und Erbrechen nach Chemotherapie die Prothrombinzeit (INR) engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn gesunde Probanden, die unter Dauertherapie mit Warfarin stabil eingestellt waren, eine Einzeldosis Aprepitant von 125 mg an Tag 1 und von 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 erhielten, wurde an Tag 3 keine Wirkung von Aprepitant auf die AUC von R(+)- oder S(–)-Warfarin festgestellt, jedoch nahm die Minimalkonzentration von S(–)-Warfarin (einem CYP2C9-Substrat) 5 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Aprepitant um 34% ab, begleitet von einer Verringerung der INR um 14%.

Tolbutamid
Aprepitant, in einer Dosis von 125 mg an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 gegeben, verkleinerte die AUC von Tolbutamid (einem CYP2C9-Substrat) um 23% an Tag 4, um 28% an Tag 8 und um 15% an Tag 15, wenn vor der 3-Tages-Therapie mit Aprepitant und an den Tagen 4, 8 und 15 eine Einzeldosis von 500 mg Tolbutamid oral verabreicht wurde.

Hormonale Kontrazeptiva
Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach einer Therapie mit Aprepitant STADA® vermindert sein. Alternative, nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit Aprepitant STADA® und während der 2 Monate nach der letzten Dosis Aprepitant STADA® ergriffen werden.

In einer klinischen Studie wurde an den Tagen 1 bis 21 je eine Einzeldosis eines aus Ethinylestradiol und Norethindron bestehenden oralen Kontrazeptivums zusammen mit Aprepitant in einem Therapieschema mit 125 mg an Tag 8 und 80 mg/Tag an den Tagen 9 und 10 sowie Ondansetron 32 mg intravenös an Tag 8 und Dexamethason oral 12 mg an Tag 8 und 8 mg/Tag an den Tagen 9, 10 und 11, verabreicht. In dieser Studie sanken an den Tagen 9 bis 21 die Ethinylestradiol-Minimalkonzentrationen um 64% und die Norethindron-Minimalkonzentrationen um 60%.

5-HT_3-Antagonisten
In klinischen Interaktionsstudien hatte Aprepitant keine klinisch relevanten Effekte auf die Pharmakokinetik von Ondansetron, Granisetron oder Hydrodolasetron (aktiver Metabolit von Dolasetron).

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Aprepitant
Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprepitant STADA® mit Wirkstoffen, die die CYP3A4-Aktivität inhibieren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon und Proteaseinhibitoren) sollte man Vorsicht walten lassen, da durch die Kombination um das Mehrfache erhöhte Plasmakonzentrationen von Aprepitant zu erwarten sind (siehe Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von Aprepitant STADA® mit Wirkstoffen, die die CYP3A4-Aktivität stark induzieren (z.B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital), sollte vermieden werden, da die Kombination zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Aprepitant führt und damit möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von Aprepitant STADA®.

Eine gleichzeitige Einnahme von Aprepitant STADA® mit pflanzlichen Präparaten, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, wird nicht empfohlen.

Ketoconazol
Die Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis von Aprepitant an Tag 5 eines 10-tägigen Therapieschemas mit 400 mg Ketoconazol pro Tag (ein starker CYP3A4-Inhibitor) vergrößerte die AUC von Aprepitant um das ca. 5-Fache und verlängerte die mittlere terminale Halbwertszeit von Aprepitant um das ca. 3-Fache.

Rifampicin
Die Anwendung einer 375-mg-Einzeldosis von Aprepitant an Tag 9 eines 14-tägigen Therapieschemas von 600 mg Rifampicin pro Tag (ein starker CYP3A4-Induktor) verkleinerte die AUC von Aprepitant um 91% und verkürzte die mittlere terminale Halbwertszeit um 68%.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen
Die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva kann während und bis 28 Tage nach Einnahme von Aprepitant STADA® vermindert sein. Alternative, nicht hormonelle unterstützende Maßnahmen zur Verhütung sollten während der Behandlung mit Aprepitant STADA® und während der 2 Monate nach der letzten Dosis Aprepitant STADA® ergriffen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft
Für Aprepitant liegen keine klinischen Daten zu exponierten Schwangerschaften vor. Das reproduktionstoxische Potenzial von Aprepitant wurde nicht vollständig bestimmt, da in Tierstudien keine höheren Expositionsspiegel als beim Menschen unter therapeutischer Exposition einer Dosis von 125 mg/80 mg erreicht werden konnten. Diese Studien zeigten keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Potenzielle Auswirkungen der Veränderungen der Neurokininregulation auf die Reproduktion sind unbekannt. Aprepitant STADA® darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden, es sei denn, es ist unbedingt erforderlich.

Stillzeit
Aprepitant wird in die Milch säugender Ratten ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Aprepitant beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird; deshalb wird während der Behandlung mit Aprepitant STADA® Stillen nicht empfohlen.

Fertilität
Das Potenzial für Auswirkungen von Aprepitant auf die Fertilität konnte nicht vollständig bestimmt werden, da in Tierstudien keine höheren Expositionsspiegel erreicht wurden als beim Menschen unter therapeutischer Exposition. Diese Fertilitätsstudien zeigten keinen direkt oder indirekt schädlichen Effekt bezüglich Paarungsverhalten, Fertilität, embryonaler/fetaler Entwicklung oder Anzahl und Beweglichkeit der Spermien (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aprepitant STADA® kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Schwindel und Abgeschlagenheit können nach der Einnahme von Aprepitant STADA® auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Unbedenklichkeit von Aprepitant wurde an ca. 6.500 Erwachsenen in mehr als 50 Studien sowie in 2 pivotalen pädiatrischen klinischen Studien an 184 Kindern und Jugendlichen untersucht.

Bei hoch emetogener Chemotherapie (HEC) waren die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen unter Aprepitant-Therapie mit einer höheren Inzidenz als unter Standardtherapie berichtet wurden: Schluckauf (4,6% vs. 2,9%), erhöhte Werte von Alaninaminotransferase (ALT) (2,8% vs. 1,1%), Dyspepsie (2,6% vs. 2,0%), Obstipation (2,4% vs. 2,0%), Kopfschmerzen (2,0% vs. 1,8%) und verminderter Appetit (2,0% vs. 0,5%). Die häufigste Nebenwirkung, die bei Patienten unter Aprepitant-Therapie bei moderat emetogener Chemotherapie (MEC) mit einer höheren Inzidenz als unter Standardtherapie berichtet wurde, war Abgeschlagenheit (1,4% vs. 0,9%).

Bei emetogener Chemotherapie waren die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Kindern

und Jugendlichen unter Aprepitant-Therapie mit einer höheren Inzidenz als unter Standardtherapie berichtet wurden, Schluckauf (3,3% vs. 0,0%) und Hitzegefühl (1,1% vs. 0,0%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden in einer gepoolten Analyse von HEC- und MEC-Studien unter Aprepitant häufiger als unter Standardtherapie bei Erwachsenen oder bei Kindern und Jugendlichen oder nach Markteinführung beobachtet. Die in der Tabelle dargestellten Häufigkeitskategorien basieren auf den Studien an Erwachsenen; die in pädiatrischen Studien beobachteten Häufigkeiten waren ähnlich oder geringer, sofern in der Tabelle nicht anders angegeben. Einige bei Erwachsenen weniger häufige Nebenwirkungen wurden in den pädiatrischen Studien nicht beobachtet.

Häufigkeiten werden definiert als: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Candidiasis, Staphylokokkeninfektion	selten
Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystems	febrile Neutropenie, Anämie	gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit	häufig
	Polydipsie	selten
Psychiatrische Erkrankungen	Angstgefühl	gelegentlich
	Orientierungsstörung, euphorische Stimmung	selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
	Schwindelgefühl, Somnolenz	gelegentlich
	kognitive Störung, Lethargie, Geschmacksstörung	selten
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	selten
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	selten
Herzerkrankungen	Palpitationen	gelegentlich
	Bradykardie, kardiovaskuläre Erkrankungen	selten
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen/Hitzegefühl	gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Schluckauf	häufig
	Schmerzen im Oropharynx, Niesen, Husten, postnasale Schleimbildung, Rachenreizung	selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Dyspepsie	häufig
	Aufstoßen, Übelkeit†, Erbrechen†, gastroösophageale Refluxerkrankung, Abdominalschmerzen, Mundtrockenheit, Flatulenz	gelegentlich
	Ulcus duodeni mit Perforation, Stomatitis, aufgetriebener Bauch, harter Stuhl, neutropenische Kolitis	selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Akne	gelegentlich
	Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hyperhidrosis, Seborrhö, Hautläsion, Hautausschlag mit Juckreiz, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse	selten
	Pruritus, Urtikaria	nicht bekannt
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Muskelschwäche, Muskelspasmen	selten
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Dysurie	gelegentlich
	Pollakisurie	selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Abgeschlagenheit	häufig
	Asthenie, Unwohlsein	gelegentlich
	Ödeme, Brustkorbbeschwerden, Gangstörungen	selten
Untersuchungen	erhöhte ALT-Werte	häufig
	erhöhte AST-Werte, erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase im Blut	gelegentlich
	Erythrozyten im Urin nachweisbar, Natriumwerte im Blut erniedrigt, Gewichtsabnahme, erniedrigte Neutrophilenzahl, Glukose im Urin nachweisbar, vermehrte Urinausscheidung	selten

† Übelkeit und Erbrechen waren Wirksamkeitsparameter in den ersten 5 Tagen nach Chemotherapie und wurden erst danach als Nebenwirkungen berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsprofile bei Erwachsenen entsprachen in der jeweiligen Studienverlängerung der HEC- und MEC-Studien bei bis zu 6 weiteren Therapiezyklen im Allgemeinen denen im 1. Therapiezyklus beobachteten.

In einer zusätzlichen klinischen Studie mit einem aktiven Kontrollregime mit 1.169 erwachsenen Patienten, die Aprepitant und HEC erhielten, war das Nebenwirkungsprofil mit dem in anderen HEC-Studien mit Aprepitant grundsätzlich vergleichbar.

Weitere Nebenwirkungen wurden bei erwachsenen Patienten unter Behandlung mit Aprepitant bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV) mit größerer Häufigkeit als unter Ondansetron beobachtet: Schmerzen im Oberbauch, veränderte Darmgeräusche, Obstipation*, Dysarthrie, Dyspnoe, Hypästhesie, Schlaflosigkeit, Miosis, Übelkeit, sensorische Störungen, Magenbeschwerden, Subileus*, reduzierte Sehschärfe, Giemen.

* Bei Patienten unter höherer Aprepitant-Dosis beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung sollten Aprepitant STADA® abgesetzt und die üblichen unterstützenden Maßnahmen sowie die Überwachung des Patienten eingeleitet werden. Aufgrund der antiemetischen Wirkung von Aprepitant ist eine Arzneimittel-induzierte Emesis möglicherweise nicht erfolgreich.

Aprepitant kann nicht durch Hämodialyse eliminiert werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, andere Antiemetika.
ATC-Code: A04AD12.

Aprepitant ist ein selektiver hochaffiner Human-Substanz-P-Neurokinin-1(NK_1)-Rezeptor-Antagonist.

3-Tages-Therapieschema mit Aprepitant bei Erwachsenen

In 2 randomisierten doppelblinden Studien mit insgesamt 1.094 erwachsenen Patienten unter Chemotherapie einschließlich Cisplatin ≥70 mg/m² wurde Aprepitant in Kombination mit einem Ondansetron/Dexamethason-Therapieschema (siehe Abschnitt 4.2) mit der Standardtherapie (Placebo plus Ondansetron 32 mg intravenös an Tag 1 plus Dexamethason 20 mg oral an Tag 1 und 8 mg oral 2-mal/Tag an Tag 2 bis 4) verglichen. Obwohl in den klinischen Studien Ondansetron in einer Dosis von 32 mg intravenös angewendet wurde, stellt dies nicht mehr die empfohlene Dosierung dar. Siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) des gleichzeitig angewendeten 5-HT_3-Antagonisten für eine geeignete Dosierungsempfehlung.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender zusammengesetzter Parameter beurteilt: vollständiges Ansprechen (per Definition keine emetische Episode und keine Notwendigkeit zusätzlicher antiemetischer Therapie) hauptsächlich während des 1. Therapiezyklus. Die Ergebnisse wurden für jede Studie einzeln und für beide Studien kombiniert ausgewertet.

Eine Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der kombinierten Analyse ist in Tabelle 1 dargestellt.

Die geschätzte Dauer bis zur jeweils ersten Emesis in der kombinierten Analyse ist in der Kaplan-Meier-Kurve in Abb. 1 dargestellt.

Statistisch signifikante Unterschiede in der Wirksamkeit wurden auch individuell in jeder der beiden Studien beobachtet.

Im Rahmen dieser beiden Studien nahmen 851 erwachsene Patienten an einer Mehrfachzyklen-Studienverlängerung mit bis zu 5 zusätzlichen Chemotherapiezyklen teil. Die Wirksamkeit des Aprepitant-Therapieschemas blieb offensichtlich über alle Therapiezyklen hinweg gleichmäßig erhalten.

In einer randomisierten, doppelblinden Studie wurden insgesamt 866 erwachsene Patienten (864 Frauen, 2 Männer) eingeschlossen, die eine Chemotherapie mit 750 – 1.500 mg/m² Cyclophosphamid oder mit 500 – 1.500 mg/m² Cyclophosphamid und Doxorubicin (< 60 mg/m²) oder mit Epirubicin (< 100 mg/m²) erhielten. Die Patienten wurden mit Aprepitant nach einem Therapieschema in Kombination mit Ondansetron/Dexamethason (siehe Abschnitt 4.2) im Vergleich zu einem Standardtherapieschema (Placebo plus 8 mg Ondansetron oral [2-mal an Tag 1 und alle 12 Stunden an Tag 2 und 3] plus 20 mg Dexamethason oral an Tag 1) behandelt.

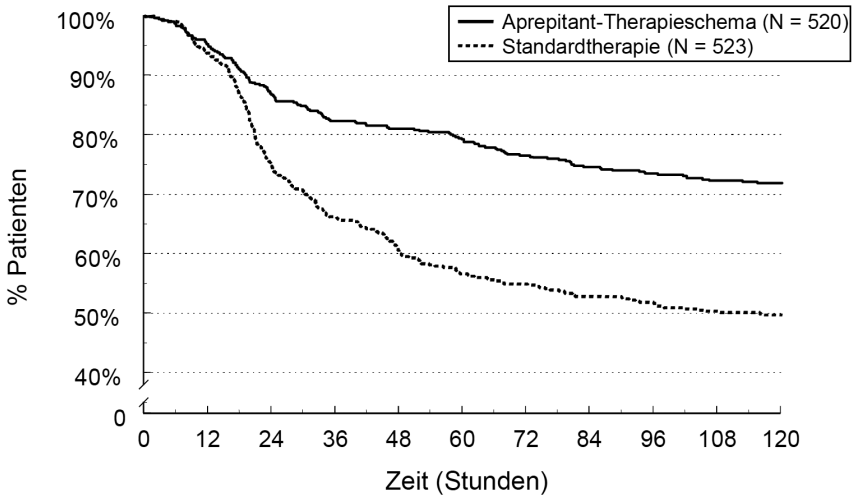
Tabelle 1 Prozent der erwachsenen Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie, die auf die Therapie ansprachen (nach Behandlungsgruppe und -phase) – 1. Zyklus

	Aprepitant-Therapieschema (N = 521)†	Standardtherapie (N = 524)†	Differenzen*	
	%	%	%	(95% KI)
ZUSAMMENGESETZTE MESSPARAMETER				
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis, keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0 – 120 Stunden)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0 – 24 Stunden	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25 – 120 Stunden	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
EINZELNE MESSPARAMETER				
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet des Gebrauchs zusätzlicher antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0 – 120 Stunden)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0 – 24 Stunden	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25 – 120 Stunden	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0 – 100 mm)				
Gesamt (0 – 120 Stunden)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25 – 120 Stunden	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Geschlecht und begleitender Chemotherapie ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen („odds ratios" und logistische Regressionsmodelle) mit einbezogen.

† Für einen Patienten unter Aprepitant-Therapieschema liegen nur Daten der akuten Phase vor, er wurde aus der Gesamtanalyse und der Analyse der verzögerten Phase ausgeschlossen; für einen Patienten unter Standardtherapie liegen nur Daten der verzögerten Phase vor, er wurde von der Gesamtanalyse und der Analyse der akuten Phase ausgeschlossen.

Abbildung 1 Prozent der erwachsenen Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie ohne Emesis bei Zyklus 1



Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender zusammengesetzter Parameter beurteilt: vollständiges Ansprechen (per Definition keine emetische Episode und keine Notwendigkeit zusätzlicher antiemetischer Therapie) hauptsächlich während des 1. Therapiezyklus.

Eine Zusammenfassung der relevanten Ergebnisse der Studie ist in Tabelle 2 auf Seite 6 dargestellt.

Im Rahmen dieser Studie nahmen 744 erwachsene Patienten an einer Mehrfachzy-

Tabelle 2 Prozent der erwachsenen Patienten, die auf die Therapie ansprachen (nach Behandlungsgruppe und -phase) – 1. Zyklus
Moderat emetogene Chemotherapie

	Aprepitant-Therapieschema (N = 433)†	Standardtherapie (N = 424)†	Differenzen*	
	%	%	%	(95% KI)
ZUSAMMENGESETZTE MESSPARAMETER				
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis, keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0 – 120 Stunden)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0 – 24 Stunden	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25 – 120 Stunden	55,4	49,1	6,3	(– 0,4; 13,0)
EINZELNE MESSPARAMETER				
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet des Gebrauchs zusätzlicher antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0 – 120 Stunden)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0 – 24 Stunden	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25 – 120 Stunden	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0 – 100 mm)				
Gesamt (0 – 120 Stunden)	60,9	55,7	5,3	(– 1,3; 11,9)
0 – 24 Stunden	79,5	78,3	1,3	(– 4,2; 6,8)
25 – 120 Stunden	65,3	61,5	3,9	(– 2,6; 10,3)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Alter (< 55 Jahre, ≥ 55 Jahre) und Studiengruppe ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen („odds ratios" und logistische Regressionsmodelle) mit einbezogen.

† Für einen Patienten unter Aprepitant-Therapieschema liegen nur Daten der akuten Phase vor, er wurde aus der Gesamtanalyse und der Analyse der verzögerten Phase ausgeschlossen.

klen-Studienverlängerung mit bis zu 3 zusätzlichen Chemotherapiezyklen teil. Die Wirksamkeit des Aprepitant-Therapieschemas blieb offensichtlich über alle Therapiezyklen hinweg gleichmäßig erhalten.

In einer zweiten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, parallelarmigen klinischen Studie wurde das Aprepitant-Therapieschema mit der Standardtherapie bei 848 erwachsenen Patienten (652 Frauen, 196 Männer) unter einem Chemotherapieregime, das jegliche intravenösen Dosen Oxaliplatin, Carboplatin, Epirubicin, Idarubicin, Ifosfamid, Irinotecan, Daunorubicin, Doxorubicin, Cyclophosphamid intravenös (< 1.500 mg/m^2) oder Cytarabin intravenös (> 1 g/m^2) mit einbezog, verglichen. Die Patienten unter dem Aprepitant-Regime erhielten eine Chemotherapie aufgrund unterschiedlicher Tumorarten, darunter 52% mit Brustkrebs, 21% mit gastrointestinalen Tumoren einschließlich kolorektalem Karzinom, 13% mit Lungenkrebs und 6% mit gynäkologischen Tumoren. Das Aprepitant-Regime in Kombination mit Ondansetron/Dexamethasonregime (siehe Abschnitt 4.2) wurde mit der Standardtherapie (Placebo in Kombination mit Ondansetron 8 mg oral [zweimal an Tag 1 und alle 12 Stunden an den Tagen 2 und 3] plus Dexamethason 20 mg oral an Tag 1) verglichen.

Die Wirksamkeit wurde auf Basis folgender primärer und entscheidender sekundärer Endpunkte beurteilt: Kein Erbrechen während des Gesamtzeitraums (0 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie), eine Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des Aprepitant-Regimes bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting, CINV) sowie vollständiges Ansprechen (definiert als kein Erbrechen und keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation) während des Gesamtzeitraums (0 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie). Darüber hinaus wurde „Keine Signifikante Übelkeit im Gesamtzeitraum (0 bis 120 Stunden nach Chemotherapie)" als ein Studienendpunkt gewertet und in der akuten und verzögerten Phase in die Post-Hoc-Analyse eingeschlossen.

Eine Zusammenfassung der entscheidenden Studienergebnisse ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Der Vorteil der Aprepitant-Kombinationstherapie in der Studiengesamtpopulation entstand hauptsächlich durch die Ergebnisse der Patienten, die unter Standardregime schlecht kontrolliert waren, wie beispielsweise Frauen, obwohl die Ergebnisse unabhängig von Alter, Geschlecht oder Tumorart zahlenmäßig besser ausfielen. Vollständiges Ansprechen auf das Aprepitant-Regime bzw. die Standardtherapie wurde erreicht bei 209/324 (65%) bzw. 161/320 (50%) bei Frauen und 83/101 (82%) bzw. 68/87 (78%) bei Männern.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, doppelblinden, Verum-kontrollierten klinischen Studie, in die 302 Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren) eingeschlos-

Tabelle 3 Prozent der erwachsenen Patienten, die auf die Therapie ansprachen (nach Behandlungsgruppe und -phase) Studie 2 – Zyklus 1
Moderat emetogene Chemotherapie

	Aprepitant-Therapieschema (N = 425)	Standardtherapie (N = 406)†	Differenzen*	
	%	%	%	(95% KI)
Vollständiges Ansprechen (keine Emesis, keine zusätzliche antiemetische Notfallmedikation)				
Gesamt (0 – 120 Stunden)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0 – 24 Stunden	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25 – 120 Stunden	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
Keine Emesis (keine emetischen Episoden, ungeachtet des Gebrauchs zusätzlicher antiemetischer Notfallmedikation)				
Gesamt (0 – 120 Stunden)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0 – 24 Stunden	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25 – 120 Stunden	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
Keine signifikante Übelkeit (höchster VAS-Wert < 25 mm auf einer Skala von 0 – 100 mm)				
Gesamt (0 – 120 Stunden)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0 – 24 Stunden	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25 – 120 Stunden	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

* Die Konfidenzintervalle wurden ohne Adjustierung bezüglich Geschlecht und Gebiet ermittelt; diese wurden in die Primäranalysen unter Anwendung logistischer Modelle mit einbezogen.

sen wurden, die eine moderat oder hoch emetogene Chemotherapie erhielten, wurde das Aprepitant-Regime mit einem Kontrollregime zur Prävention von CINV verglichen. Die Wirksamkeit des Aprepitant-Regimes wurde nur in einem Zyklus (Zyklus 1) beurteilt. Die Patienten hatten die Möglichkeit, in den nachfolgenden Zyklen Aprepitant unverblindet zu erhalten (optionale Zyklen 2–6), jedoch wurde die Wirksamkeit in diesen optionalen Zyklen nicht bewertet. Das Aprepitant-Regime für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 47) bestand aus Aprepitant Kapseln zu 125 mg oral an Tag 1 und 80 mg/Tag an den Tagen 2 und 3 in Kombination mit Ondansetron an Tag 1. Das Aprepitant-Regime für Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥6 Monate, <12 Jahre; n = 105) bestand aus Aprepitant Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zu 3,0 mg/kg (bis 125 mg) an Tag 1 und 2,0 mg/kg (bis 80 mg) an den Tagen 2 und 3 in Kombination mit Ondansetron an Tag 1. Das Kontrollregime für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren (n = 48) und Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥6 Monate, <12 Jahre; n = 102) bestand aus Placebo anstelle von Aprepitant an den Tagen 1, 2 und 3 in Kombination mit Ondansetron an Tag 1. Aprepitant oder Placebo und Ondansetron wurden 1 Stunde bzw. 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie gegeben. Intravenöses Dexamethason war nach Ermessen des Arztes als Teil des antiemetischen Therapieschemas bei pädiatrischen Patienten beider Altersgruppen erlaubt. Bei den pädiatrischen Patienten, die Aprepitant erhielten, war eine Dosisreduktion von Dexamethason (um 50%) vorgeschrieben. Bei den pädiatrischen Patienten, die mit dem Kontrollregime behandelt wurden, war keine Dosisreduktion verlangt. Von den pädiatrischen Patienten erhielten 29% im Aprepitant-Regime und 28% im Kontrollregime Dexamethason als Teil des Regimes in Zyklus 1.

Tabelle 4 Anzahl (%) der pädiatrischen Patienten mit vollständigem Ansprechen und ohne Erbrechen (nach Behandlungsgruppe und -phase) – Zyklus 1 (Intent-to-Treat-Population)

	Aprepitant-Regime n/m (%)	Kontrollregime n/m (%)
PRIMÄRER ENDPUNKT		
Vollständiges Ansprechen* – verzögerte Phase	77/152 (50,7)†	39/150 (26,0)
ANDERE PRÄSPEZIFIZIERTE ENDPUNKTE		
Vollständiges Ansprechen* – akute Phase	101/152 (66,4)‡	78/150 (52,0)
Vollständiges Ansprechen* – Gesamtphase	61/152 (40,1)†	30/150 (20,0)
Kein Erbrechen¨ – Gesamtphase	71/152 (46,7)†	32/150 (21,3)

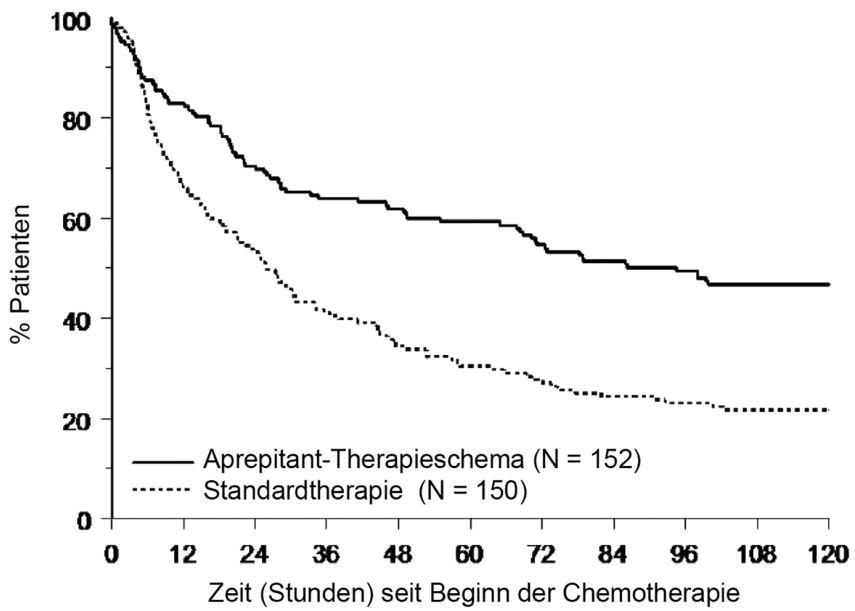
* Vollständiges Ansprechen = kein Erbrechen oder Würgen oder trockenes Erbrechen und keine Anwendung von Notfallmedikation.
† p <0,01 im Vergleich zum Kontrollregime
‡ p <0,05 im Vergleich zum Kontrollregime
¨ Kein Erbrechen = kein Erbrechen oder Würgen oder trockenes Erbrechen.
n/m = Anzahl der Patienten mit erwünschtem Ansprechen/Anzahl der zum Zeitpunkt eingeschlossenen Patienten.
Akute Phase: 0 bis 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.
Verzögerte Phase: 25 bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.
Gesamtphase: 0 bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie.

Die antiemetische Wirkung von Aprepitant wurde über einen Zeitraum von 5 Tagen (120 Stunden) nach Beginn der Chemotherapie an Tag 1 untersucht. Als primärer Endpunkt galt das vollständige Ansprechen während der verzögerten Phase (25 bis 120 Stunden nach Beginn der Chemotherapie) in Zyklus 1. Die relevanten Studienergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Wie in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 2 dargestellt, war die geschätzte Zeitspanne bis zum ersten Erbrechen nach Beginn der Chemotherapie unter dem Aprepitant-Regime länger (die geschätzte mediane Zeitspanne bis zum ersten Erbrechen betrug 94,5 Stunden) als in der Kontrollregime-Gruppe (die geschätzte mediane Zeitspanne bis zum ersten Erbrechen betrug 26,0 Stunden).

Eine Analyse der Wirksamkeit in den Subpopulationen in Zyklus 1 zeigte, dass unabhängig von Alter, Geschlecht, Anwendung von Dexamethason zur antiemetischen Prophylaxe und Emetogenität der Chemotherapie das Aprepitant-Regime hinsichtlich der Endpunkte zum vollständigen Ansprechen eine bessere Kontrolle der Emesis ermöglichte als das Kontrollregime.

Abbildung 2 Zeitspanne bis zur ersten emetischen Episode von Beginn der Chemotherapie-Gabe in der Gesamtphase – pädiatrische Patienten – Zyklus 1 (Intent-to-Treat-Population)



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aprepitant zeigt eine nichtlineare Pharmakokinetik. Sowohl Clearance als auch absolute Bioverfügbarkeit nehmen mit steigender Dosis ab.

Resorption

Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit von Aprepitant beträgt ca. 67% für die 80-mg-Kapsel und 59% für die 125-mg-Kapsel. Die mittlere Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) von Aprepitant trat nach etwa 4 Stunden (t_{max}) auf. Die orale Anwendung einer Kapsel in Verbindung mit einem standardisierten 800 Kcal Frühstück führte zu einer Zunahme von bis zu 40% der AUC von Aprepitant. Diese Zunahme wird als nicht klinisch relevant angesehen.

Die Pharmakokinetik von Aprepitant ist im klinischen Dosisbereich nichtlinear. Bei jungen gesunden Erwachsenen stieg die $AUC_{0-\infty}$ zwischen der 80-mg- und der 125-mg-Einzeldosis um 26% mehr als dosisproportional an, wenn die Dosen nach einer Mahlzeit eingenommen wurden.

Nach oraler Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis Aprepitant an Tag 1 und 80 mg einmal täglich an Tag 2 und 3 betrug die $AUC_{0-24\,h}$ (Mittelwert ± SD) ca. 19,6 ± 2,5 µg · h/ml an Tag 1 und 21,2 ± 6,3 µg · h/ml an Tag 3. Die C_{max} betrug 1,6 ± 0,36 µg/ml an Tag 1 und 1,4 ± 0,22 µg/ml an Tag 3.

Verteilung
Aprepitant ist stark an Proteine gebunden, im Durchschnitt zu 97%. Das geometrische Mittel des scheinbaren Verteilungsvolumens im *Steady State* (Vd_{ss}) beträgt beim Menschen ca. 66 l.

Biotransformation
Aprepitant wird weitgehend metabolisiert. Bei gesunden jungen Erwachsenen trägt Aprepitant zu ca. 19% der Radioaktivität bei, die 72 Stunden nach einer intravenösen Einzeldosis von 100 mg [^{14}C]-markiertem Fosaprepitant, einem Prodrug von Aprepitant, im Plasma auftritt, was für ein beträchtliches Vorhandensein von Metaboliten im Plasma spricht. Im menschlichen Plasma wurden zwölf Aprepitant-Metaboliten identifiziert. Die Metabolisierung von Aprepitant erfolgt zum großen Teil über Oxidation am Morpholinring und an seinen Seitenketten, wobei die entstehenden Metaboliten nur schwach aktiv sind. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Lebermikrosomen ergaben, dass Aprepitant hauptsächlich über CYP3A4 und möglicherweise geringfügig über CYP1A2 und CYP2C19 metabolisiert wird.

Elimination
Aprepitant wird nicht in unveränderter Form im Urin ausgeschieden. Metaboliten werden mit dem Urin und biliär über die Fäzes ausgeschieden. Nach einer intravenösen 100-mg-Einzeldosis [^{14}C]-markiertem Fosaprepitant, einem Prodrug von Aprepitant, wurden bei gesunden Probanden ca. 57% der Radioaktivität im Urin und 45% in den Fäzes wiedergefunden.

Die Plasma-Clearance von Aprepitant ist dosisabhängig, nimmt mit steigender Dosis ab und reichte von ca. 60 – 72 ml/min im therapeutischen Dosisbereich. Die terminale Halbwertszeit beträgt zwischen 9 und 13 Stunden.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen
Ältere Patienten: Nach oraler Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis von Aprepitant an Tag 1 und 80 mg an den Tagen 2 bis 5 war die $AUC_{0-24\,h}$ von Aprepitant an Tag 1 ca. 21% und an Tag 5 ca. 36% größer bei älteren (≥ 65 Jahre) als bei jüngeren Erwachsenen. Die C_{max} war bei älteren an Tag 1 um 10% und an Tag 5 um 24% höher als bei jüngeren Erwachsenen. Diesen Unterschieden wird keine klinische Bedeutung beigemessen.
Daher ist für ältere Patienten keine Dosisanpassung von Aprepitant erforderlich.

Geschlecht: Nach oraler Anwendung einer 125-mg-Einzeldosis von Aprepitant ist die C_{max} von Aprepitant bei Frauen um 16% höher als bei Männern. Die Halbwertszeit von Aprepitant ist bei Frauen ca. 25% kürzer als bei Männern und t_{max} tritt in etwa gleichzeitig ein. Diesen Unterschieden wird keine klinische Bedeutung beigemessen.
Daher ist für Aprepitant keine geschlechtsbedingte Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung: Leichte Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) beeinflusst die Pharmakokinetik von Aprepitant in keinem klinisch relevanten Ausmaß. Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die vorhandenen Daten lassen keine Schlüsse auf den Einfluss von mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) auf die Pharmakokinetik von Aprepitant zu. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) liegen derzeit weder klinische noch pharmakokinetische Daten vor.

Nierenfunktionsstörung: Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse wurde eine Einzeldosis von 240 mg Aprepitant angewendet.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sank die $AUC_{0-\infty}$ von Gesamt-Aprepitant (ungebunden und proteingebunden) um 21% und die C_{max} um 32% im Vergleich zu gesunden Probanden. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse sank die $AUC_{0-\infty}$ von Gesamt-Aprepitant um 42% und die C_{max} um 32%. Aufgrund mäßiger Verringerung der Proteinbindung von Aprepitant bei Patienten mit Nierenerkrankungen wurde die AUC des pharmakologisch aktiven ungebundenen Aprepitant von Patienten mit Nierenfunktionsstörung gegenüber gesunden Probanden nicht signifikant verändert. Eine Hämodialyse, die 4 bzw. 48 Stunden nach der Einnahme durchgeführt wurde, hatte keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Aprepitant; weniger als 0,2% der Dosis wurden im Dialysat wiedergefunden.

Daher ist für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse keine Dosisanpassung von Aprepitant STADA® erforderlich.

Kinder und Jugendliche: Im Rahmen eines 3-Tage-Therapieschemas führte die Einnahme von Aprepitant-Kapseln (125/80/80 mg) bei der Mehrzahl der jugendlichen Patienten (im Alter zwischen 12 bis 17 Jahren) zu einer $AUC_{0-24\,h}$ von über 17 µg · h/ml an Tag 1, mit Konzentrationen (C_{min}) am Ende der Tage 2 und 3 von über 0,4 µg/ml. Die mediane Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) betrug ungefähr 1,3 µg/ml an Tag 1 und trat nach etwa 4 Stunden auf. Im Rahmen eines 3-Tage-Therapieschemas führte die Anwendung von Aprepitant Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (3/2/2 mg/kg) bei der Mehrzahl der Patienten im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren (≥ 6 Monate, < 12 Jahre) zu einer $AUC_{0-24\,h}$ von über 17 µg · h/ml an Tag 1, mit Konzentrationen (C_{min}) am Ende der Tage 2 und 3 von über 0,1 µg/ml. Die mediane Spitzenplasmakonzentration (C_{max}) betrug ungefähr 1,2 µg/ml an Tag 1 und trat nach etwa 5 bis 7 Stunden auf.

Eine populationspharmakokinetische Analyse bei pädiatrischen Patienten (im Alter zwischen 6 Monaten und 17 Jahren) legt nahe, dass Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aprepitant haben.

Konzentrations-Wirkungsbeziehung
Positronen-Emissions-Tomographie(PET)-Untersuchungen unter Verwendung eines hochspezifischen NK_1-Rezeptor-Tracers bei gesunden jungen Männern zeigten, dass Aprepitant die Blut-Hirn-Schranke passiert und dosis- und plasmakonzentrationsabhängig an NK_1-Rezeptoren bindet. Man geht davon aus, dass die nach einer 3-Tages-Therapie mit Aprepitant STADA® erreichten Plasmakonzentrationen von Aprepitant dazu führen, dass mehr als 95% der zerebralen NK_1-Rezeptoren besetzt sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität nach Einzeldosen und nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial, zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Hierbei sollte jedoch beachtet werden, dass die systemische Exposition bei Nagetieren ähnlich oder sogar niedriger war als die therapeutische Exposition beim Menschen unter 125 mg/80 mg. Insbesondere in Reproduktionsstudien werden die Daten für eine angemessene Risikoabschätzung beim Menschen als unzureichend betrachtet, obwohl mit den beim Menschen vergleichbaren Expositionswerten keine schädlichen Effekte beobachtet wurden.

In einer Toxizitätsstudie an Jungtieren, in der Ratten von Tag 10 nach der Geburt bis Tag 63 behandelt wurden, führte Aprepitant bei weiblichen Tieren ab einer Dosierung von 250 mg/kg zweimal täglich zu einer früheren Öffnung der Vagina und bei männlichen Tieren ab einer Dosierung von 10 mg/kg zweimal täglich zu einer verzögerten präputialen Trennung. Es gab keine Sicherheitsabstände zur klinisch relevanten Exposition. Behandlungsbedingte Effekte auf Paarung, Fertilität, embryonales/fetales Überleben oder pathologische Veränderungen der Fortpflanzungsorgane wurden nicht beobachtet. In einer Toxizitätsstudie an Jungtieren, in der Hunde von Tag 14 nach der Geburt bis Tag 42 behandelt wurden, wurde bei männlichen Tieren bei einer Dosierung von 6 mg/kg/Tag ein vermindertes Hodengewicht und eine verminderte Größe der Leydig-Zellen beobachtet. Bei weiblichen Tieren wurden ab einer Dosierung von 4 mg/kg/Tag eine Gewichtszunahme des Uterus, eine Hypertrophie von Uterus und Zervix sowie Ödeme in den Vaginalgeweben beobachtet. Es gab keine Sicherheitsabstände zur klinisch relevanten Exposition gegenüber Aprepitant. Bei Kurzzeitbehandlung laut empfohlenem Dosisregime sind diese Befunde wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Hypromellose
Poloxamer 407
Sucrose
Mikrokristalline Cellulose

Kapselhülle (125 mg):
Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)

Kapselhülle (80 mg):
Gelatine
Natriumdodecylsulfat
Titandioxid (E171)

Schwarze Drucktinte:
Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium-Blisterpackungen.

Aprepitant STADA® 125 mg Hartkapseln ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:
- 2 Aluminiumblisterpackungen mit je einer 125 mg-Kapsel.

Aprepitant STADA® 80 mg Hartkapseln ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:
- 2-Tages-Therapie-Packungen mit zwei 80-mg-Kapseln.

Aprepitant STADA® 125 mg und 80 mg Hartkapseln ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:
- 3-Tages-Therapie-Packungen mit einer 125 mg-Kapsel und zwei 80 mg-Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

Aprepitant STADA® 125 mg Hartkapseln:
2205366.00.00
Aprepitant STADA® 80 mg Hartkapseln:
2205251.00.00
Aprepitant STADA® 125 mg und 80 mg Hartkapseln:
2205252.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

18. Dezember 2020

10. Stand der Information

Dezember 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin
Fachinformationsdienst
Postfach 11 01 71
10831 Berlin