

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EMEND 125 mg capsule rigide

EMEND 80 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula da 125 mg contiene 125 mg di aprepitant. Ogni capsula da 80 mg contiene 80 mg di aprepitant.

### Eccipiente con effetto noto

Ogni capsula contiene 125 mg di saccarosio (nella capsula da 125 mg).

### Eccipiente con effetto noto

Ogni capsula contiene 80 mg di saccarosio (nella capsula da 80 mg).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Le capsule da 125 mg sono opache con corpo bianco e copertura rosa con "462" e "125 mg" stampati radialmente sul corpo in inchiostro nero. Le capsule da 80 mg sono opache con corpo bianco e copertura con "461" e "80 mg" stampati radialmente sul corpo in inchiostro nero.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena in adulti e adolescenti dai 12 anni.

EMEND 125 mg/80 mg viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione (vedere paragrafo 4.2).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### Adulti

EMEND viene somministrato per 3 giorni nel contesto di un regime terapeutico che comprende un corticosteroide ed un antagonista 5-HT<sub>3</sub>. La dose raccomandata è di 125 mg per via orale in monosomministrazione giornaliera un'ora prima di iniziare la chemioterapia al giorno 1 e di 80 mg per via orale in monosomministrazione giornaliera nei giorni 2 e 3 al mattino.

I seguenti regimi terapeutici sono raccomandati negli adulti per la prevenzione di nausea e vomito associati con la chemioterapia oncologica emetogena:

### *Regime chemioterapico altamente emetogeno*

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4
EMEND	125 mg per via orale	80 mg per via orale	80 mg per via orale	nessuno
Desametasone	12 mg per via orale	8 mg per via orale	8 mg per via orale	8 mg per via orale
Antagonisti 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard degli antagonisti 5-HT <sub>3</sub> . Vedere le informazioni sul prodotto per l'antagonista 5-HT <sub>3</sub> selezionato per informazioni sulla dose appropriata	nessuno	nessuno	nessuno

Il **desametasone** deve essere somministrato 30 minuti prima del trattamento chemioterapico al giorno 1 ed al mattino nei giorni dal 2 al 4. La dose del desametasone tiene conto delle interazioni farmacologiche.

### *Regime chemioterapico moderatamente emetogeno*

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
EMEND	125 mg per via orale	80 mg per via orale	80 mg per via orale
Desametasone	12 mg per via orale	nessuno	nessuno
Antagonisti 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard degli antagonisti 5-HT <sub>3</sub> . Vedere le informazioni sul prodotto per l'antagonista 5-HT <sub>3</sub> selezionato per informazioni sulla dose appropriata	nessuno	nessuno

Il **desametasone** deve essere somministrato 30 minuti prima del trattamento chemioterapico al giorno 1. La dose del desametasone tiene conto delle interazioni farmacologiche.

### Popolazione pediatrica

#### *Adolescenti (dai 12 ai 17 anni di età)*

EMEND viene somministrato per 3 giorni nel contesto di un regime terapeutico che comprende un antagonista 5-HT<sub>3</sub>. La dose raccomandata per EMEND in capsule è di 125 mg per via orale il giorno 1 e 80 mg per via orale nei giorni 2 e 3. EMEND viene somministrato per via orale 1 ora prima della chemioterapia nei giorni 1, 2 e 3. Se la chemioterapia non viene somministrata nei giorni 2 e 3, EMEND deve essere somministrato al mattino. Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dell'antagonista 5-HT<sub>3</sub> selezionato per informazioni sul dosaggio appropriato. Se insieme a EMEND viene co-somministrato un corticosteroide, come ad esempio il desametasone, la dose del corticosteroide deve essere somministrata al 50 % della dose usuale (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

La sicurezza e l'efficacia della capsula da 80 mg e della capsula da 125 mg non sono state dimostrate in bambini di età inferiore ai 12 anni. Non ci sono dati disponibili. Per informazioni sul dosaggio appropriato nei lattanti, nei bambini che muovono i primi passi e nei bambini da 6 mesi a meno di 12 anni di età, vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto relativo alla polvere per sospensione orale.

### Generale

I dati di efficacia sull'associazione con altri corticosteroidi ed antagonisti della 5-HT<sub>3</sub> sono limitati. Per ulteriori informazioni sulla co-somministrazione con i corticosteroidi, vedere paragrafo 4.5. Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali antagonisti 5-HT<sub>3</sub> co-somministrati.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani (≥ 65 anni)*

Non è richiesto aggiustamento della dose per gli anziani (vedere paragrafo 5.2).

#### *Sesso*

Non è richiesto aggiustamento della dose in relazione al sesso (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione della funzionalità renale*

Non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale o per i pazienti con patologia renale allo stadio terminale sottoposti ad emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

Non è necessario aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve. Vi sono dati limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata e non vi è nessun dato nei pazienti con compromissione epatica grave. Aprepitant deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Modo di somministrazione

Le capsule rigide devono essere deglutite intere.

EMEND può essere assunto con o senza cibo.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con pimizide, terfenadina, astemizolo o cisapride (vedere paragrafo 4.5).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Pazienti con compromissione epatica da moderata a grave

Vi sono dati limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata e nessun dato nei pazienti con compromissione epatica grave. In questi pazienti EMEND deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

### Interazioni con il CYP3A4

EMEND deve essere utilizzato con cautela in pazienti in terapia orale concomitante con principi attivi metabolizzati principalmente dal CYP3A4 e con un range terapeutico ristretto, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, alcaloidi derivati dall'ergot, fentanil e chinidina (vedere paragrafo 4.5). Inoltre la somministrazione concomitante con irinotecan deve essere affrontata con grande cautela in quanto l'associazione può dare luogo ad un incremento della tossicità.

### Somministrazione concomitante con warfarin (un substrato del CYP2C9)

Nei pazienti in terapia cronica con warfarin, il rapporto internazionale normalizzato (International Normalised Ratio, INR) deve essere strettamente monitorato durante il trattamento con EMEND e per 14 giorni dopo ogni ciclo di trattamento di 3 giorni con EMEND (vedere paragrafo 4.5).

### Somministrazione concomitante con contraccettivi ormonali

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può risultare ridotta durante e 28 giorni dopo la somministrazione di EMEND. Nel corso del trattamento con EMEND e per 2 mesi dopo la

somministrazione dell'ultima dose di EMEND devono essere utilizzati metodi di contraccezione alternativi non ormonali sostitutivi (vedere paragrafo 4.5).

#### Eccipienti

EMEND capsule contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'aprepitant (125 mg/80 mg) è un substrato, un moderato inibitore ed un induttore del CYP3A4. L'aprepitant è anche un induttore del CYP2C9. Durante il trattamento con EMEND vi è una inibizione del CYP3A4. Dopo la conclusione del trattamento, EMEND causa una transitoria lieve induzione del CYP2C9, del CYP3A4 e della glucuronidazione. L'aprepitant non sembra interagire con la glicoproteina-P di trasporto, come suggerito dalla mancanza di interazione tra aprepitant e digossina.

#### Effetto di aprepitant sulle farmacocinetiche di altri principi attivi

##### Inibizione del CYP3A4

Come inibitore moderato del CYP3A4, l'aprepitant (125 mg/80 mg) può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei principi attivi metabolizzati dal CYP3A4 somministrati in concomitanza.

L'esposizione totale dei substrati del CYP3A4 somministrati per via orale in concomitanza può aumentare fino a circa 3 volte durante il trattamento di 3 giorni con EMEND; l'effetto atteso dell'aprepitant sulle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP3A4 somministrati per via endovenosa ci si aspetta che sia minore. EMEND non deve essere utilizzato in concomitanza con pimozide, terfenadina, astemizolo o cisapride (vedere paragrafo 4.3). L'inibizione del CYP3A4 da parte dell'aprepitant può risultare in concentrazioni plasmatiche elevate di questi principi attivi, causa potenziale di reazioni gravi e pericolose per la vita. Si consiglia cautela nel corso della somministrazione concomitante di EMEND e dei principi attivi somministrati per via orale metabolizzati principalmente dal CYP3A4 e con un range terapeutico ristretto, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil e chinidina (vedere paragrafo 4.4).

##### *Corticosteroidi*

Desametasone: la dose orale abituale di desametasone deve essere ridotta di circa il 50 % in caso di somministrazione concomitante di regime terapeutico con EMEND 125 mg/80 mg. La dose di desametasone negli studi clinici su nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) è stata scelta tenendo conto delle interazioni farmacologiche (vedere paragrafo 4.2). EMEND, somministrato con un regime terapeutico di 125 mg con 20 mg di desametasone in associazione per via orale al giorno 1, ed EMEND somministrato alla dose di 80 mg/die con 8 mg di desametasone in associazione per via orale dal giorno 2 al giorno 5, ha aumentato la AUC di desametasone, un substrato del CYP3A4, di 2,2 volte nei giorni 1 e 5.

Metilprednisolone: la dose abituale di metilprednisolone per via endovenosa deve essere ridotta di circa il 25 % e la dose orale abituale di metilprednisolone deve essere ridotta di circa il 50 % in caso di somministrazione concomitante di regime terapeutico con EMEND 125 mg/80 mg. EMEND, in caso di somministrazione nel contesto di un regime terapeutico di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die nei giorni 2 e 3, ha aumentato la AUC del metilprednisolone, un substrato del CYP3A4, di 1,3 volte al giorno 1 e di 2,5 volte al giorno 3, quando il metilprednisolone è stato somministrato in concomitanza per via endovenosa a dosi di 125 mg al giorno 1 e per via orale a dosi di 40 mg nei giorni 2 e 3.

Nel corso del trattamento continuato con metilprednisolone, l'AUC di metilprednisolone può subire una diminuzione tardiva entro le 2 settimane dopo l'inizio della dose di EMEND, a causa dell'effetto induttore di aprepitant sul CYP3A4. È prevedibile che tale effetto risulti più pronunciato con la somministrazione di metilprednisolone per via orale.

#### *Medicinali chemioterapici*

Negli studi di farmacocinetica EMEND, quando somministrato con un regime terapeutico di 125 mg/die al giorno 1 e di 80 mg/die ai giorni 2 e 3, non ha modificato la farmacocinetica di docetaxel somministrato endovena al giorno 1 o di vinorelbina somministrata endovena al giorno 1 o al giorno 8. Poiché l'effetto di EMEND sulla farmacocinetica dei substrati del CYP3A4 somministrati per via orale è superiore all'effetto di EMEND sulla farmacocinetica dei substrati del CYP3A4 somministrati per via endovenosa, un'interazione con i medicinali chemioterapici somministrati per via orale metabolizzati principalmente o in parte dal CYP3A4 (ad es. etoposide, vinorelbina) non può essere esclusa. Si consiglia cautela ed è appropriato un ulteriore monitoraggio nei pazienti ai quali vengono somministrati medicinali metabolizzati principalmente o in parte dal CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4). Eventi post-marketing di neurotossicità, una reazione avversa potenziale dell'ifosfamide, sono stati riportati dopo la somministrazione concomitante di aprepitant e ifosfamide.

#### *Immunosoppressori*

Durante il regime terapeutico di 3 giorni per il trattamento della CINV, ci si aspetta un transitorio moderato aumento seguito da una lieve diminuzione dell'esposizione di immunosoppressori metabolizzati dal CYP3A4 (ad es. ciclosporina, tacrolimus, everolimus e sirolimus). In considerazione della breve durata del regime terapeutico di 3 giorni e delle limitate variazioni tempo-dipendenti dell'esposizione, non è raccomandata una riduzione della dose degli immunosoppressori durante i 3 giorni di co-somministrazione con EMEND.

#### *Midazolam*

Gli effetti potenziali dell'aumento delle concentrazioni di midazolam o di altre benzodiazepine metabolizzate attraverso il CYP3A4 (alprazolam, triazolam) devono essere presi in considerazione in caso di somministrazione concomitante di questi medicinali con EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND ha aumentato l'AUC di midazolam, un substrato sensibile del CYP3A4, di 2,3 volte al giorno 1 e di 3,3 volte al giorno 5, quando una dose singola di 2 mg di midazolam è stata somministrata al giorno 1 ed al giorno 5 di un corso di terapia con EMEND 125 mg al giorno 1 e 80 mg/die nei giorni dal 2 al 5.

In un altro studio con la somministrazione endovenosa di midazolam, EMEND è stato somministrato alla dose di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die ai giorni 2 e 3, e 2 mg di midazolam sono stati somministrati per via endovenosa prima della somministrazione del ciclo terapeutico di 3 giorni con EMEND ed ai giorni 4, 8, e 15. EMEND ha aumentato la AUC di midazolam del 25 % al giorno 4 ed ha diminuito la AUC di midazolam del 19 % al giorno 8 e del 4 % al giorno 15. Questi effetti non sono stati ritenuti importanti dal punto di vista clinico.

In un terzo studio con la somministrazione di midazolam per via endovenosa ed orale, EMEND è stato somministrato alla dose di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die ai giorni 2 e 3 insieme a ondansetron 32 mg al giorno 1, desametasone 12 mg al giorno 1 e 8 mg ai giorni 2-4. Questa associazione (EMEND, ondansetron e desametasone) ha diminuito l'AUC di midazolam per via orale del 16 % al giorno 6, del 9 % al giorno 8, del 7 % al giorno 15 e del 17 % al giorno 22. Questi effetti non sono stati ritenuti importanti dal punto di vista clinico.

Un ulteriore studio è stato completato con la somministrazione endovenosa di midazolam ed EMEND. 2 mg di midazolam per via endovenosa sono stati somministrati 1 ora dopo la somministrazione per via orale di una dose singola di EMEND 125 mg. La AUC plasmatica di midazolam è aumentata di 1,5 volte. Questo effetto non è stato considerato clinicamente importante.

### Induzione

Come induttore lieve del CYP2C9, del CYP3A4 e della glucuronidazione, l'aprepitant può diminuire le concentrazioni plasmatiche dei substrati eliminati attraverso queste vie metaboliche entro le due settimane successive all'inizio del trattamento. Questo effetto può risultare evidente solo dopo la fine del trattamento di 3 giorni con EMEND. Per i substrati del CYP2C9 e del CYP3A4 l'induzione è transitoria con effetto massimo a 3-5 giorni dopo la conclusione del trattamento di 3 giorni con EMEND. L'effetto viene mantenuto per alcuni giorni, diminuisce in seguito lentamente ed è clinicamente non significativo dopo due settimane dopo la fine del trattamento con EMEND. Una lieve induzione della glucuronidazione viene anche osservata con 80 mg di aprepitant per via orale somministrato per 7 giorni. Vi è carenza di dati riguardo agli effetti sul CYP2C8 ed il CYP2C19. Si consiglia cautela in caso di somministrazione di warfarin, acenocumarolo, tolbutamide, fenitoina od altri principi attivi noti per essere metabolizzati dal CYP2C9 in questo intervallo temporale.

### *Warfarin*

Nei pazienti in terapia cronica con warfarin, il tempo di protrombina (INR) deve essere strettamente monitorato durante il trattamento con EMEND e per 2 settimane dopo ogni ciclo di trattamento di 3 giorni con EMEND per nausea e vomito indotti da chemioterapia (vedere paragrafo 4.4). Quando una dose singola da 125 mg di EMEND è stata somministrata al giorno 1 ed una dose di 80 mg/die è stata somministrata ai giorni 2 e 3 in persone sane stabilizzate con terapia cronica con warfarin, non vi è stato alcun effetto di EMEND sulle AUC plasmatiche del R(+) o dell'(S-) warfarin determinate al giorno 3; c'è stato tuttavia un decremento del 34 % della concentrazione di valle dell'S(-) warfarin (un substrato del CYP2C9), accompagnata da una diminuzione del 14 % dell'INR 5 giorni dopo il termine del trattamento con EMEND.

### *Tolbutamide*

EMEND, in caso di somministrazione ad una dose di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die ai giorni 2 e 3, ha diminuito l'AUC della tolbutamide (un substrato del CYP2C9) del 23 % al giorno 4, del 28 % al giorno 8, e del 15% al giorno 15, quando una dose singola di tolbutamide 500 mg è stata somministrata per via orale prima della somministrazione del ciclo terapeutico di 3 giorni con EMEND ed ai giorni 4, 8 e 15.

### *Contraccettivi ormonali*

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può essere ridotta nel corso e per 28 giorni dopo la somministrazione di EMEND. Nel corso del trattamento con EMEND e per 2 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di EMEND devono essere utilizzati metodi di contraccezione alternativi non ormonali sostitutivi.

In uno studio clinico, dosi singole di un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo e noretindrone sono state somministrate al giorno 1 fino al giorno 21 con EMEND, in un regime di 125 mg al giorno 8 e 80 mg/die nei giorni 9 e 10 con ondansetron 32 mg per via endovenosa al giorno 8 e desametasone orale somministrato in dosi di 12 mg al giorno 8 e 8 mg/die nei giorni 9, 10 e 11. Durante i giorni 9 fino a 21 in questo studio vi è stata una diminuzione fino al 64 % delle concentrazioni di valle di etinilestradiolo e diminuzione fino al 60 % delle concentrazioni di valle del noretindrone.

### *Antagonisti della 5-HT<sub>3</sub>*

In studi clinici di interazione, l'aprepitant non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di ondansetron, granisetron o idrodolasetron (il metabolita attivo di dolasetron).

### Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di aprepitant

La somministrazione concomitante di EMEND con principi attivi inibitori dell'attività del CYP3A4 (es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone, e inibitori della proteasi) deve essere considerata con cautela, poiché ci si aspetta che l'associazione dia luogo ad un aumento di diverse volte delle concentrazioni plasmatiche di aprepitant (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di EMEND con principi attivi forti induttori dell'attività del CYP3A4 (es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital) deve essere evitata poiché l'associazione dà luogo a riduzioni delle concentrazioni plasmatiche dell'aprepitant che possono risultare in una minore efficacia di EMEND. La somministrazione concomitante di EMEND con preparati a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non è raccomandata.

#### Ketoconazolo

Con la somministrazione di una dose singola di aprepitant da 125 mg al giorno 5 di un ciclo di terapia di 10 giorni con ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, alla dose di 400 mg/die, l'AUC di aprepitant è aumentata di circa 5 volte e l'emivita media terminale di aprepitant è aumentata di circa 3 volte.

#### Rifampicina

Con la somministrazione di una dose singola di aprepitant da 375 mg al giorno 9 di un ciclo di terapia di 14 giorni con 600 mg/die di rifampicina, un forte induttore del CYP3A4, l'AUC dell'aprepitant è diminuita del 91 % e l'emivita terminale media è diminuita del 68 %.

#### Popolazione pediatrica

Studi d'interazione sono stati condotti soltanto sugli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Contracezione in maschi e femmine

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può risultare ridotta durante e per 28 giorni dopo la somministrazione di EMEND. Nel corso del trattamento con EMEND e per 2 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di EMEND devono essere utilizzati metodi di contraccezione alternativi non ormonali sostitutivi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di aprepitant durante la gravidanza. Il potenziale per la tossicità riproduttiva di aprepitant non è stato pienamente caratterizzato, in quanto non potevano essere raggiunti in studi sugli animali livelli di esposizione superiori a quelli terapeutici alla dose di 125 mg/80 mg nell'uomo. Questi studi non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Gli effetti potenziali sulla riproduzione delle alterazioni della regolazione delle neurochine non sono noti. EMEND non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

#### Allattamento

L'aprepitant viene escreto nel latte dei ratti durante la lattazione. Non è noto se l'aprepitant viene escreto nel latte umano; l'allattamento non è pertanto raccomandato durante la terapia con EMEND.

#### Fertilità

Il potenziale per gli effetti di aprepitant sulla fertilità non è stato pienamente caratterizzato in quanto non potevano essere raggiunti in studi sugli animali livelli di esposizione superiori a quelli terapeutici nell'uomo. Questi studi sulla fertilità non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a performance di accoppiamento, fertilità, sviluppo embrio/fetale, o conta e motilità degli spermatozoi (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

EMEND può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta o di usare macchinari. Capogiri e affaticamento possono insorgere dopo la somministrazione di EMEND (vedere paragrafo 4.8).



## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di aprepitant è stato valutato in circa 6.500 adulti in più di 50 studi e 184 bambini e adolescenti in 2 studi clinici pediatrici pilota.

Le reazioni avverse più comuni riportate ad una incidenza maggiore negli adulti trattati con aprepitant rispetto al trattamento con la terapia standard in pazienti che ricevevano chemioterapia altamente emetogena (HEC) sono state: singhiozzo (4,6 % versus 2,9 %), aumento della alanina amino transferasi (ALT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), stipsi (2,4 % versus 2,0 %), cefalea (2,0 % versus 1,8 %), e diminuzione dell'appetito (2,0 % versus 0,5 %). La reazione avversa più comune riportata con incidenza superiore nei pazienti trattati con aprepitant rispetto alla terapia standard in pazienti che ricevevano chemioterapia moderatamente emetogena (MEC) è stata l'affaticamento (1,4 % versus 0,9 %).

Le reazioni avverse più comuni riportate con una incidenza maggiore nei pazienti pediatrici trattati con aprepitant rispetto al regime di controllo contestualmente alla somministrazione di chemioterapia oncologica emetogena sono state singhiozzo (3,3 % vs. 0,0 %) e vampate (1,1 % vs. 0,0 %).

### Tabella con elenco delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in un'analisi proveniente dagli studi con HEC e con MEC con incidenza maggiore con aprepitant rispetto a quella riportata con terapia standard negli adulti o nei pazienti pediatrici o nell'uso post-marketing. Le categorie di frequenza fornite nella tabella sono basate sugli studi effettuati negli adulti; le frequenze osservate negli studi pediatrici sono state simili o più basse, a meno che non sia riportato nella tabella. Alcune ADR meno comuni nella popolazione adulta non sono state osservate negli studi pediatrici.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	candidiasi, infezioni da stafilococco	raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia febbrile, anemia	non comune
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche	non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	diminuzione dell'appetito	comune
	polidipsia	raro
Disturbi psichiatrici	ansia	non comune
	disorientamento, umore euforico	raro
Patologie del sistema nervoso	cefalea	comune
	capogiri, sonnolenza	non comune
	disturbi cognitivi, letargia, disgeusia	raro
Patologie dell'occhio	congiuntivite	raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	tinnito	raro
Patologie cardiache	palpitazioni	non comune

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
	bradicardia, disordine cardiovascolare	raro
Patologie vascolari	vampate di calore/vampate	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	singhiozzo	comune
	dolore orofaringeo, starnuto, tosse, perdita retronasale, irritazione alla gola	raro
Patologie gastrointestinali	stipsi, dispepsia	comune
	eruttazione, nausea <sup>†</sup> , vomito <sup>†</sup> , malattia da reflusso gastroesofageo, dolore addominale, secchezza della bocca, flatulenza	non comune
	perforazione dell'ulcera duodenale, stomatite, distensione addominale, feci dure, colite neutropenica	raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea, acne	non comune
	reazione di fotosensibilità, iperidrosi, seborrea, lesione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica	raro
	prurito, orticaria	non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	debolezza muscolare, spasmi muscolari	raro
Patologie renali e urinarie	disuria	non comune
	pollachiuria	raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	affaticamento	comune
	astenia, malessere	non comune
	edema, fastidio al torace, disturbo della deambulazione	raro
Esami diagnostici	aumenti della ALT	comune
	aumenti della AST, aumento della fosfatasi alcalina ematica	non comune
	presenza di emazie nelle urine, diminuzione del sodio ematico, calo ponderale, diminuzione del numero dei neutrofilii, presenza di glucosio nelle urine, aumentata emissione di urine	raro

<sup>†</sup>Nausea e vomito erano parametri di efficacia nei primi 5 giorni successivi al trattamento chemioterapico e sono stati riportati come eventi avversi solo successivamente.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Il profilo delle reazioni avverse negli adulti nell'estensione a ciclo multiplo di studi con HEC e MEC fino a 6 cicli addizionali di chemioterapia è stato generalmente simile a quello osservato nel ciclo 1.

In un ulteriore studio clinico con controllo attivo effettuato in 1.169 pazienti adulti che ricevevano aprepitant e HEC, il profilo delle reazioni avverse è stato generalmente simile a quello visto in altri studi sulla HEC effettuati con aprepitant.

### Studi non-CINV

Ulteriori reazioni avverse sono state osservate nei pazienti adulti trattati con una dose singola da 40 mg di aprepitant per la nausea ed il vomito postoperatori (PONV) con un'incidenza superiore a quella riportata con ondansetron: dolore addominale alto, anormalità del reperto auscultatorio dell'addome, stipsi\*, disartria, dispnea, ipoestesia, insonnia, miosi, nausea, disturbi del sensorio, fastidio gastrico, sub occlusione\*, riduzione dell'acutezza visiva, sibilo respiratorio.

\*Riportate in pazienti che assumevano una dose più alta di aprepitant.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, il trattamento con EMEND deve essere interrotto, il paziente va monitorato e devono essere prese misure di supporto generali. A causa degli effetti antiemetici di aprepitant, l'emesi indotta da un medicinale può non risultare efficace.

Aprepitant non può essere rimosso con l'emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemetici ed antinausea, codice ATC: A04AD12

L'aprepitant è un antagonista della sostanza P umana selettivo ad alta affinità per i recettori della neurochinina 1 (NK<sub>1</sub>).

### Trattamento di 3 giorni con aprepitant negli adulti

In 2 studi randomizzati, in doppio cieco su di un totale di 1.094 pazienti adulti trattati con chemioterapia che includeva il cisplatino  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, aprepitant in associazione con un trattamento con ondansetron/desametasone (vedere paragrafo 4.2) è stato paragonato ad una terapia standard (placebo più ondansetron 32 mg endovena somministrato al giorno 1 più desametasone 20 mg per via orale al giorno 1 ed 8 mg due volte al giorno ai giorni 2 e 4). Sebbene negli studi clinici sia stata usata una dose endovenosa da 32 mg di ondansetron, questa non è più la dose raccomandata. Vedere le informazioni sul prodotto per l'antagonista 5-HT<sub>3</sub> selezionato per informazioni sulla dose appropriata.

L'efficacia è stata basata sulla valutazione della seguente misura composita: risposta completa (definita come assenza di episodi di emesi e nessun uso di terapia di salvataggio) principalmente nel corso del ciclo 1. I risultati sono stati valutati per ciascuno studio individuale e per i 2 studi combinati.

Un riassunto dei principali risultati degli studi sulla base dell'analisi combinata è illustrato nella Tabella 1.

Tabella 1

Percentuale di pazienti adulti che ricevevano un trattamento chemioterapico altamente emetogeno e che hanno risposto al trattamento per gruppo e fase di trattamento - Ciclo 1

MISURE COMPOSITE DI VALUTAZIONE	Aprepitant (N= 521) <sup>†</sup> %	Terapia Standard (N= 524) <sup>†</sup> %	Differenze* %	(IC al 95%)
<b>Risposta completa (assenza di emesi e di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 ore	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 ore	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
<b>MISURE DI VALUTAZIONE INDIVIDUALI</b>				
<b>Assenza di emesi (nessun episodio di emesi indipendentemente dall'uso di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 ore	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 ore	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
<b>Assenza di nausea significativa (VAS massima &lt; 25 mm su di una scala di 0-100 mm)</b>				
Totale (0-120 ore)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 ore	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

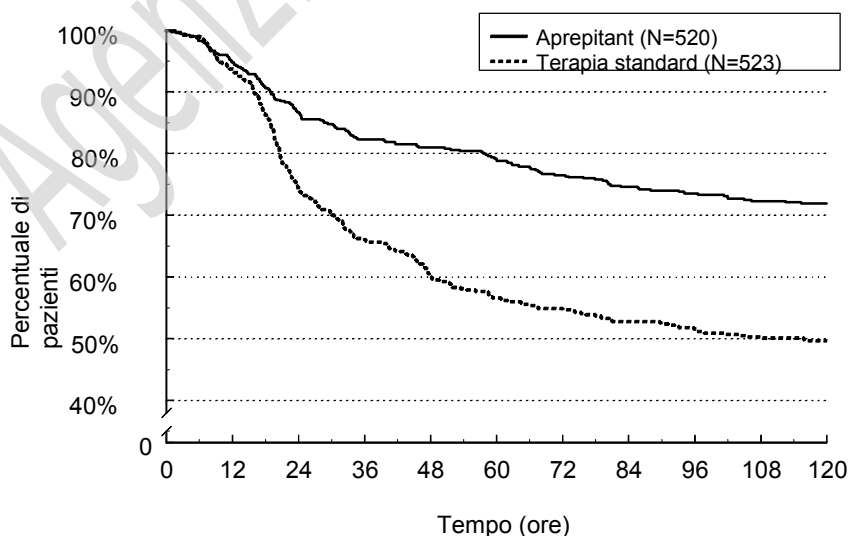
\* Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati senza gli aggiustamenti per sesso e chemioterapia concomitante precedentemente inclusi nella analisi primaria delle odd ratio e dei modelli logistici.

<sup>†</sup> Un paziente nel gruppo di trattamento con aprepitant ha avuto soltanto dati relativi alla fase acuta ed è stato escluso dall'analisi globale e da quella della fase ritardata; un paziente nel gruppo di trattamento Standard ha avuto dati solo nella fase ritardata ed è stato escluso dall'analisi globale e dall'analisi della fase acuta.

Il periodo di tempo stimato per il primo episodio di emesi nell'analisi combinata è illustrato dalla curva di Kaplan-Meier nella Figura 1.

Figura 1

Percentuale di pazienti adulti in trattamento chemioterapico altamente emetogeno senza emesi nell'intervallo di tempo considerato – Ciclo 1



Differenze di efficacia statisticamente significative sono state osservate anche in ciascuno dei 2 studi individuali.

Nei medesimi 2 studi clinici, 851 pazienti adulti hanno continuato nell'estensione a ciclo multiplo fino a 5 ulteriori cicli di chemioterapia. L'efficacia della terapia con aprepitant è stata apparentemente mantenuta durante tutti i cicli.

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, su un totale di 866 pazienti adulti (864 donne e 2 uomini) che ricevevano un trattamento chemioterapico con ciclofosfamide 750-1.500 mg/m<sup>2</sup>, o ciclofosfamide 500-1.500 mg/m<sup>2</sup> e doxorubicina ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) o epirubicina ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), l'aprepitant in associazione con ondansetron/desametasone (vedere paragrafo 4.2) è stato confrontato con la terapia standard [placebo più ondansetron 8 mg per via orale (due volte il giorno 1 e ogni 12 ore nei giorni 2 e 3) più desametasone 20 mg per via orale il giorno 1].

L'efficacia è stata valutata sulla base di una misura composita: risposta completa (definita come assenza di episodi di emesi e non utilizzo di terapia di salvataggio) principalmente durante il ciclo 1.

Un riassunto dei risultati chiave dello studio è mostrato nella Tabella 2.

Tabella 2

Percentuale di pazienti adulti che ricevevano un trattamento chemioterapico moderatamente emetogeno e che hanno risposto al trattamento per gruppo e fase di trattamento – Ciclo 1

MISURE COMPOSITE DI VALUTAZIONE	Aprepitant (N= 433) <sup>†</sup> %	Terapia Standard (N= 424) %	%	Differenze* (IC al 95%)
<b>Risposta completa (assenza di emesi e di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 ore	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 ore	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
<b>MISURE DI VALUTAZIONE INDIVIDUALI</b>				
<b>Assenza di emesi (nessun episodio di emesi indipendentemente dall'uso di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 ore	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 ore	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
<b>Assenza di nausea significativa (VAS massima &lt; 25 mm su di una scala di 0-100 mm)</b>				
Totale (0-120 ore)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 ore	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 ore	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

\* Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati senza gli aggiustamenti per categorie di età (< 55 anni,  $\geq 55$  anni) e gruppo di ricercatori inclusi nella analisi primaria delle odd ratio e dei modelli logistici.

<sup>†</sup> Un paziente nel gruppo di trattamento con aprepitant ha avuto soltanto dati relativi alla fase acuta ed è stato escluso dall'analisi globale e da quella della fase ritardata.

Nello stesso studio clinico, 744 pazienti adulti hanno continuato l'estensione a ciclo multiplo fino a 3 ulteriori cicli di chemioterapia. L'efficacia della terapia con aprepitant è stata apparentemente mantenuta durante tutti i cicli.

In un secondo studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, il trattamento con aprepitant è stato confrontato con la terapia standard in 848 pazienti adulti (652 donne, 196 uomini) che ricevevano un trattamento chemioterapico con qualsiasi dose endovenosa di oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamida per via endovenosa (< 1.500 mg/m<sup>2</sup>); o citarabina per via

endovenosa (> 1 g/m<sup>2</sup>). I pazienti in trattamento con aprepitant ricevevano un trattamento chemioterapico per vari tipi di tumore comprendendo il 52 % dei pazienti con cancro della mammella, il 21 % con vari tipi di cancro gastrointestinale compreso il cancro coloretale, il 13 % con cancro polmonare e il 6 % con vari tipi di cancro ginecologico. L'aprepitant in associazione con ondansetron/desametasone (vedere paragrafo 4.2) è stato confrontato con la terapia standard [placebo con ondansetron 8 mg per via orale (due volte il giorno 1, e ogni 12 ore nei giorni 2 e 3) più desametasone 20 mg per orale il giorno 1].

L'efficacia è stata basata sulla valutazione dei seguenti endpoint primari e secondari chiave: assenza di vomito nel periodo totale (da 0 a 120 ore post-chemioterapia), valutazione della sicurezza e della tollerabilità del trattamento della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) con aprepitant, e risposta completa (definita come assenza di vomito e di terapia di salvataggio) nel periodo totale (da 0 a 120 ore post-chemioterapia). Inoltre, l'assenza di nausea significativa nel periodo totale (da 0 a 120 ore post-chemioterapia) è stata valutata come un endpoint esploratorio, sia nella fase acuta che in quella ritardata come analisi post-hoc.

Un riassunto dei risultati chiave dello studio è mostrato nella Tabella 3.

Tabella 3

Percentuale di pazienti adulti che hanno risposto per gruppo di trattamento e fase per lo Studio 2 – Ciclo 1 chemioterapia moderatamente emetogena

	Aprepitant (N= 425) %	Terapia Standard (N= 406) %	Differenze* %	(IC al 95 %)
<b>Risposta completa (assenza di emesi e di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 ore	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 ore	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
<b>Assenza di emesi (nessun episodio di emesi indipendentemente dall'uso di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 ore	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 ore	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
<b>Assenza di nausea significativa (VAS massima &lt; 25 mm su di una scala di 0-100 mm)</b>				
Totale (0-120 ore)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 ore	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 ore	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

\* Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati senza gli aggiustamenti per sesso e regione, che sono stati inclusi nella analisi primaria usando dei modelli logistici.

Il beneficio della terapia di associazione con aprepitant nell'intera popolazione in studio è stato principalmente guidato dai risultati osservati in pazienti con scarso controllo con terapia standard come nelle donne, anche se i risultati sono stati numericamente superiori indipendentemente da età, tipo di tumore o sesso. La risposta completa al trattamento con aprepitant e con terapia standard è stata raggiunta rispettivamente in 209 su 324 (65 %) e 161 su 320 (50 %) donne ed in 83 su 101 (82 %) e 68 su 87 (78 %) uomini.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo condotto su 302 bambini e adolescenti (di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni) trattati con chemioterapia moderatamente o altamente emetogena, il regime con aprepitant è stato messo a confronto con un regime di controllo per la prevenzione della CINV. L'efficacia del regime con aprepitant è stata valutata in un singolo ciclo (ciclo 1). I pazienti avevano l'opportunità di ricevere aprepitant in aperto nei cicli successivi (cicli opzionali 2-6); in questi cicli opzionali, tuttavia, l'efficacia non è stata valutata. Il regime con

aprepitant per adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni (n=47) prevedeva la somministrazione di EMEND 125 mg in capsule per via orale il giorno 1 e la somministrazione di 80 mg/die i giorni 2 e 3 in associazione con ondansetron il giorno 1. Il regime con aprepitant per bambini da 6 mesi a meno di 12 anni di età (n=105) consisteva nella somministrazione di EMEND polvere per sospensione orale 3,0 mg/kg (fino a 125 mg) per via orale il giorno 1 e 2,0 mg/kg (fino a 80 mg) per via orale i giorni 2 e 3 in associazione con ondansetron il giorno 1. Il regime di controllo in adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni (n=48) e nei bambini da 6 mesi a meno di 12 anni di età (n=102) consisteva nella somministrazione di placebo al posto di aprepitant nei giorni 1, 2 e 3 in associazione con ondansetron il giorno 1. EMEND o placebo e ondansetron erano somministrati rispettivamente 1 ora e 30 minuti prima dell'avvio della chemioterapia. La somministrazione di desametasone per via endovenosa era ammessa nel contesto del regime antiemetico per i pazienti pediatrici di entrambi i gruppi di età, a discrezione del medico. Per i pazienti pediatrici trattati con aprepitant era richiesta una riduzione (50 %) della dose di desametasone. Non erano invece previste riduzioni della dose per i pazienti pediatrici trattati con il regime di controllo. Dei pazienti pediatrici, il 29 % nel regime con aprepitant e il 28 % nel regime di controllo faceva uso di desametasone quale componente del regime del ciclo 1.

L'attività antiemetica di EMEND è stata valutata per un periodo di 5 giorni (120 ore) dopo l'avvio della chemioterapia il giorno 1. L'endpoint primario consisteva nella risposta completa durante la fase ritardata (25-120 ore dopo l'avvio della chemioterapia) nel ciclo 1. Un riassunto dei principali risultati dello studio è riportato nella Tabella 4.

Tabella 4

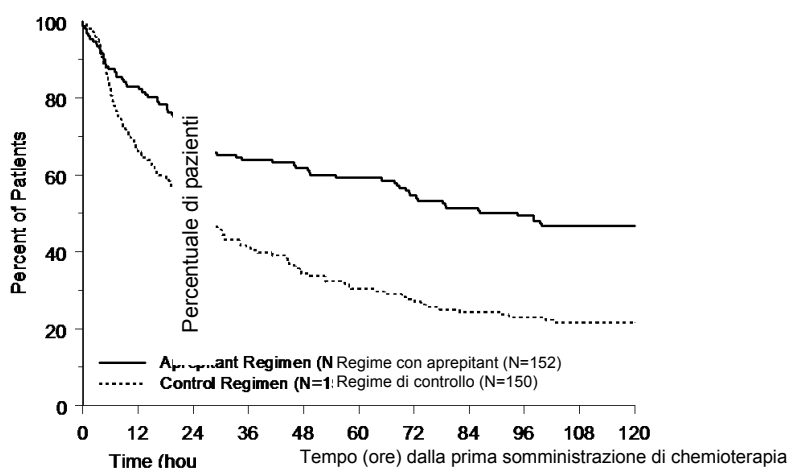
Numero (%) di pazienti pediatrici con risposta completa e assenza di vomito per gruppo di trattamento e fase – Ciclo 1 (popolazione intent-to-treat)

	Regime con aprepitant n/m (%)	Regime di controllo n/m (%)
<b>ENDPOINT PRIMARIO</b>		
Risposta completa* – Fase ritardata	77/152 (50,7) <sup>†</sup>	39/150 (26,0)
<b>ALTRI ENDPOINT PRESTABILITI</b>		
Risposta completa* – Fase acuta	101/152 (66,4) <sup>‡</sup>	78/150 (52,0)
Risposta completa* – Fase totale	61/152 (40,1) <sup>†</sup>	30/150 (20,0)
Assenza di vomito <sup>§</sup> – Fase totale	71/152 (46,7) <sup>†</sup>	32/150 (21,3)
*Risposta completa = assenza di vomito o conati con o senza vomito e nessun uso di terapia di salvataggio. <sup>†</sup> p < 0,01 quando confrontato con il regime di controllo. <sup>‡</sup> p < 0,05 quando confrontato con il regime di controllo. <sup>§</sup> Assenza di vomito = assenza di vomito o conati con o senza vomito. n/m = numero di pazienti con risposta desiderata/numero di pazienti inclusi nel timepoint. Fase acuta: da 0 a 24 ore dopo l'avvio della chemioterapia. Fase ritardata: da 25 a 120 ore dopo l'avvio della chemioterapia. Fase totale: da 0 a 120 ore dopo l'avvio della chemioterapia.		

Il tempo stimato al primo episodio di vomito dopo l'avvio della chemioterapia era maggiore con aprepitant (tempo mediano stimato al primo episodio di vomito di 94,5 ore) rispetto al gruppo di controllo (tempo mediano stimato al primo episodio di vomito di 26,0 ore) come illustrato dalle curve di Kaplan-Meier nella Figura 2.

Figura 2

Tempo al primo episodio di vomito dopo l'avvio della somministrazione della chemioterapia - pazienti pediatrici nella fase totale – Ciclo 1 (popolazione intent-to-treat)



Un'analisi di efficacia nelle sottopopolazioni nel ciclo 1 ha dimostrato che, indipendentemente dalla categoria di età, dal sesso, dall'uso di desametasone a scopo di profilassi antiemetica e dall'emetogenicità della chemioterapia, il regime con aprepitant permetteva di ottenere un migliore controllo rispetto al regime di controllo per quanto concerneva gli endpoint di risposta completa.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'aprepitant presenta una farmacocinetica non lineare. Entrambe la clearance e la biodisponibilità assoluta diminuiscono all'aumentare della dose.

### Assorbimento

La biodisponibilità orale media assoluta di aprepitant è del 67 % per la capsula da 80 mg e del 59 % per la capsula da 125 mg. La concentrazione plasmatica di picco ( $C_{max}$ ) media di aprepitant si è verificata a circa 4 ore ( $t_{max}$ ). La somministrazione per via orale della capsula con una prima colazione standard da 800 Kcal circa ha dato luogo ad un aumento fino al 40 % nell'AUC di aprepitant. Questo aumento non viene ritenuto rilevante dal punto di vista clinico.

La farmacocinetica di aprepitant è non lineare per tutto il range dei dosaggi clinici. In giovani adulti sani, l'aumento dell' $AUC_{0-\infty}$  fra gli 80 mg ed i 125 mg in singole dosi somministrate in individui a stomaco pieno è stato superiore del 26 % rispetto alla proporzionalità con la dose.

Dopo la somministrazione per via orale di una dose singola di EMEND da 125 mg al giorno 1 e di 80 mg in monosomministrazione giornaliera ai giorni 2 e 3, l' $AUC_{0-24h}$  (media $\pm$ DS) è stata di  $19,6\pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  e di  $21,2\pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  ai giorni 1 e 3, rispettivamente. La  $C_{max}$  è stata di  $1,6\pm 0,36 \mu\text{g}/\text{mL}$  e di  $1,4\pm 0,22 \mu\text{g}/\text{mL}$  ai giorni 1 e 3, rispettivamente.

### Distribuzione

L'aprepitant è legato in larga misura con le proteine, con una media del 97 %. Il volume geometrico medio apparente di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{d,ss}$ ) è di circa 66 L nell'uomo.

### Biotrasformazione

L'aprepitant viene ampiamente metabolizzato. In giovani adulti sani, è ascrivibile ad aprepitant circa il 19 % della radioattività presente nel plasma nel corso delle 72 ore successive alla somministrazione di una dose da 100 mg di [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, un profarmaco di aprepitant, indice di una sostanziale presenza di metaboliti nel plasma. Nel plasma umano sono stati identificati dodici metaboliti di aprepitant. Il metabolismo di aprepitant avviene in larga misura attraverso l'ossidazione a livello dell'anello morfolinico e delle sue catene laterali ed i metaboliti risultanti avevano solo una debole evidenza di attività. Studi *in vitro* con microsomi epatici umani indicano che l'aprepitant viene



metabolizzato principalmente attraverso il CYP3A4 con potenziali contributi minori da parte del CYP1A2 e del CYP2C19.

### Eliminazione

L'aprepitant non viene escreto immodificato nelle urine. I metaboliti sono escreti nelle urine e nelle feci attraverso l'escrezione biliare. Dopo una dose singola endovena da 100 mg di [<sup>14</sup>C]-fosaprepitant, un profarmaco di aprepitant, a persone sane, il 57 % della radioattività è stata rinvenuta a livello urinario ed il 45 % a livello fecale.

La clearance plasmatica dell'aprepitant è dose dipendente, diminuisce all'aumentare della dose e varia da circa 60 a 72 mL/min all'interno della finestra terapeutica. L'emivita terminale è compresa approssimativamente tra 9 e 13 ore.

### Farmacocinetica in popolazioni speciali

*Anziani:* a seguito della somministrazione orale di 125 mg di aprepitant in dose singola al giorno 1 e di 80 mg una volta al giorno nei giorni da 2 a 5, l' $AUC_{0-24h}$  di aprepitant è risultata superiore del 21 % al giorno 1 e del 36 % al giorno 5 negli anziani ( $\geq 65$  anni) rispetto ai giovani adulti. La  $C_{max}$  è risultata superiore del 10 % al giorno 1 e del 24 % al giorno 5 negli anziani rispetto ai giovani adulti. Queste differenze non sono considerate clinicamente significative. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di EMEND nei pazienti anziani.

*Sesso:* dopo la somministrazione per orale di una dose singola di aprepitant da 125 mg, la  $C_{max}$  di aprepitant è risultata superiore del 16 % nelle donne rispetto agli uomini. L'emivita di aprepitant è inferiore del 25 % nelle donne rispetto agli uomini ed il suo  $t_{max}$  viene raggiunto all'incirca allo stesso tempo. Queste differenze non sono ritenute clinicamente significative. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di EMEND in base al sesso.

*Compromissione epatica:* la compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) non influenza la farmacocinetica di aprepitant in misura clinicamente rilevante. Per i pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento della dose. Sulla base dei dati attualmente disponibili non è possibile trarre conclusioni sull'effetto della compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) sulla farmacocinetica di aprepitant. Non vi sono dati clinici o di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C).

*Compromissione renale:* è stata somministrata una dose singola di aprepitant da 240 mg a pazienti con compromissione renale grave ( $CrCl < 30$  mL/min) ed ai pazienti con patologia renale allo stadio terminale (ESRD) per i quali era richiesta l'emodialisi.

In pazienti con compromissione renale grave l' $AUC_{0-\infty}$  dell'aprepitant totale (non legato e legato alle proteine) è diminuita del 21 % e la  $C_{max}$  è diminuita del 32 % rispetto a persone sane. Nei pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, l' $AUC_{0-\infty}$  dell'aprepitant totale è diminuita del 42 % e la  $C_{max}$  è diminuita del 32 %. A causa delle diminuzioni modeste nel legame proteico di aprepitant nei pazienti con patologia renale, l' $AUC$  del medicinale non legato farmacologicamente attivo non è stata modificata significativamente nei pazienti con compromissione renale rispetto alle persone sane. Il trattamento emodialitico condotto 4 o 48 ore dopo la somministrazione non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica di aprepitant; meno dello 0,2 % della dose è stato rinvenuto nel dializzato.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di EMEND per i pazienti con compromissione renale o per i pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi.

*Popolazione pediatrica:* nel contesto di un ciclo terapeutico di 3 giorni, la somministrazione di aprepitant in capsule (125/80/80-mg) a pazienti adolescenti (di età compresa tra i 12 e i 17 anni) ha determinato una  $AUC_{0-24h}$  superiore a  $17 \mu g \cdot h/mL$  il giorno 1 con concentrazioni ( $C_{min}$ ) al termine dei giorni 2 e 3 superiori a  $0,4 \mu g/mL$  nella maggioranza dei pazienti. La concentrazione plasmatica di picco ( $C_{max}$ ) mediana era di circa  $1,3 \mu g/mL$  il giorno 1 e veniva raggiunta approssimativamente dopo

4 ore. Nel contesto di un ciclo terapeutico di 3 giorni, la somministrazione di aprepitant in polvere per sospensione orale (3/2/2-mg/kg) in pazienti da 6 mesi a meno di 12 anni di età ha determinato una  $AUC_{0-24\text{ h}}$  superiore a  $17\ \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  il giorno 1 con concentrazioni ( $C_{\text{min}}$ ) al termine dei giorni 2 e 3 superiori a  $0,1\ \mu\text{g}/\text{mL}$  nella maggioranza dei pazienti. La concentrazione plasmatica di picco ( $C_{\text{max}}$ ) mediana è stata di circa  $1,2\ \mu\text{g}/\text{mL}$  il giorno 1 e veniva raggiunta tra le 5 e le 7 ore.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione relativa alla somministrazione di aprepitant a pazienti pediatrici (età compresa tra 6 mesi e 17 anni) suggerisce che il sesso e la razza non producono effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di aprepitant.

#### Relazione fra concentrazione ed effetto

Studi con la tomografia ad emissione di positroni (PET) su uomini sani giovani condotti utilizzando traccianti altamente specifici per i recettori  $NK_1$  hanno mostrato che aprepitant penetra a livello dell'encefalo ed occupa i recettori  $NK_1$  in misura dipendente dalla dose e dalla concentrazione nel plasma. Si calcola che le concentrazioni plasmatiche di aprepitant raggiunte con il ciclo terapeutico di 3 giorni con EMEND negli adulti risultino in una occupazione dei recettori  $NK_1$  cerebrali superiore al 95 %.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e tossicità dello sviluppo. Si deve notare, tuttavia, che l'esposizione sistemica nei roditori è risultata simile o anche minore dell'esposizione terapeutica nell'uomo alla dose di  $125\ \text{mg}/80\ \text{mg}$ . In particolare, sebbene negli studi sulla riproduzione non siano stati osservati effetti avversi ai livelli di esposizione nell'uomo, le esposizioni negli animali non sono sufficienti per elaborare una adeguata valutazione del rischio nell'uomo.

In uno studio di tossicità giovanile condotto su ratti trattati dal giorno 10 post-natale al giorno 63, aprepitant ha indotto un'apertura vaginale precoce negli esemplari di sesso femminile a partire da  $250\ \text{mg}/\text{kg}$  b.i.d. e una separazione ritardata del prepuzio negli esemplari di sesso maschile a partire da  $10\ \text{mg}/\text{kg}$  b.i.d. Non c'erano margini per un'esposizione clinicamente rilevante. Non sono stati evidenziati effetti correlati al trattamento sull'accoppiamento, sulla fertilità o sulla sopravvivenza embrio-fetale, né sono state riscontrate alterazioni patologiche negli organi riproduttivi. In uno studio di tossicità giovanile condotto su cani trattati dal giorno 14 post-natale al giorno 42 è stata osservata una riduzione del peso dei testicoli e delle dimensioni delle cellule di Leydig negli esemplari di sesso maschile alla dose di  $6\ \text{mg}/\text{kg}/\text{die}$  e sono stati osservati aumento del peso dell'utero, ipertrofia dell'utero e della cervice ed edema dei tessuti vaginali negli esemplari di sesso femminile a partire da  $4\ \text{mg}/\text{kg}/\text{die}$ . Non c'erano margini per un'esposizione clinicamente rilevante di aprepitant. Per un trattamento a breve termine secondo il regime posologico raccomandato si ritiene improbabile che questi dati abbiano rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Saccarosio  
Cellulosa microcristallina (E 460)  
Idrossipropilcellulosa (E 463)  
Sodio laurilsolfato

#### Involucro della capsula (125 mg)

Gelatina  
Titanio diossido (E 171)

Ferro ossido rosso (E 172)  
Ferro ossido giallo (E 172)

Involucro della capsula (80 mg)

Gelatina  
Titanio diossido (E 171)

Inchiostro da stampa

Shellac  
Potassio idrossido  
Ferro ossido nero (E 172)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

4 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Sono disponibili diversi tipi di confezione comprendenti diverse formulazioni.

Blister in alluminio con una capsula da 80 mg.  
Blister in alluminio con due capsule da 80 mg.  
5 blisters in alluminio ciascuno con una capsula da 80 mg.

Blister in alluminio con una capsula da 125 mg.  
5 blisters in alluminio ciascuno con una capsula da 125 mg.

Blister in alluminio con una capsula da 125 mg e due capsule da 80 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/262/001  
EU/1/03/262/002  
EU/1/03/262/003  
EU/1/03/262/004  
EU/1/03/262/005  
EU/1/03/262/006

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 novembre 2003  
Data del rinnovo più recente: 22 settembre 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EMEND 125 mg polvere per sospensione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 125 mg di aprepitant. Dopo la ricostituzione, 1 mL di sospensione orale contiene 25 mg di aprepitant.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni bustina contiene circa 125 mg di saccarosio e 468,7 mg di lattosio (come anidro).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere da rosa a rosa chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena in bambini, bambini che muovono i primi passi e lattanti da 6 mesi a meno di 12 anni di età.

EMEND polvere per sospensione orale viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione (vedere paragrafo 4.2).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La preparazione della sospensione orale e la misurazione della dose devono essere effettuate solamente dagli operatori sanitari.

#### Posologia

##### *Popolazione pediatrica*

*Lattanti, bambini che muovono i primi passi e bambini (da 6 mesi a meno di 12 anni di età e con peso non inferiore a 6 kg)*

EMEND viene somministrato per 3 giorni nel contesto di un regime terapeutico che comprende un antagonista 5-HT<sub>3</sub>. La dose raccomandata per EMEND polvere per sospensione orale si basa sul peso, come specificato nella tabella sottostante. EMEND viene somministrato per via orale 1 ora prima della chemioterapia nei giorni 1, 2 e 3. Se la chemioterapia non viene somministrata nei giorni 2 e 3, EMEND deve essere somministrato al mattino. Vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dell'antagonista 5-HT<sub>3</sub> selezionato per informazioni sul dosaggio appropriato. Se insieme a EMEND viene co-somministrato un corticosteroide, come ad esempio il desametasone, la dose del corticosteroide deve essere somministrata al 50 % della dose usuale (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Dose di EMEND sospensione orale raccomandata per i pazienti pediatrici da 6 mesi a meno di 12 anni di età

	<b>Giorno 1</b>	<b>Giorno 2</b>	<b>Giorno 3</b>
EMEND sospensione orale  25 mg/mL	3 mg/kg per via orale Dose massima 125 mg	2 mg/kg per via orale Dose massima 80 mg	2 mg/kg per via orale Dose massima 80 mg

L'efficacia della formulazione in polvere per sospensione orale da 125 mg non è stata stabilita nei bambini dai 12 anni di età in su. Per gli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni, EMEND è disponibile in capsule contenenti 80 mg o 125 mg di aprepitant.

La sicurezza e l'efficacia di EMEND polvere per sospensione orale nei lattanti sotto i 6 mesi di età o con un peso inferiore a 6 kg non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Generale

I dati di efficacia sull'associazione con altri corticosteroidi ed antagonisti della 5-HT<sub>3</sub> sono limitati. Per ulteriori informazioni sulla co-somministrazione con i corticosteroidi, vedere paragrafo 4.5. Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto dei medicinali antagonisti 5-HT<sub>3</sub> co-somministrati.

#### Popolazioni speciali

##### Sesso

Non è richiesto l'aggiustamento della dose in relazione al sesso (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione della funzionalità renale

Non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale o per i pazienti con patologia renale allo stadio terminale sottoposti a emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

##### Compromissione della funzionalità epatica

Non è necessario l'aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve. Vi sono dati limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata e non vi è nessun dato nei pazienti con compromissione epatica grave. Aprepitant deve essere usato con cautela in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

La sospensione orale può essere assunta con o senza cibo.

Per maggiori informazioni sulla preparazione e sulla somministrazione della sospensione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con pimozide, terfenadina, astemizolo o cisapride (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Pazienti con compromissione epatica da moderata a grave

Vi sono dati limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata e nessun dato nei pazienti con compromissione epatica grave. In questi pazienti EMEND deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

#### Interazioni con il CYP3A4

EMEND deve essere utilizzato con cautela in pazienti in terapia orale concomitante con principi attivi metabolizzati principalmente dal CYP3A4 e con un range terapeutico ristretto, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfantanil, alcaloidi derivati dall'ergot, fentanil e chinidina (vedere paragrafo 4.5). Inoltre la somministrazione concomitante con irinotecan deve essere affrontata con grande cautela in quanto l'associazione può dare luogo a un incremento della tossicità.

#### Somministrazione concomitante con warfarin (un substrato del CYP2C9)

Nei pazienti in terapia cronica con warfarin, il rapporto internazionale normalizzato (International Normalised Ratio, INR) deve essere strettamente monitorato durante il trattamento con EMEND e per 14 giorni dopo ogni ciclo di trattamento di 3 giorni con EMEND (vedere paragrafo 4.5).

#### Somministrazione concomitante con contraccettivi ormonali

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può risultare ridotta durante e per 28 giorni dopo la somministrazione di EMEND. Nel corso del trattamento con EMEND e per 2 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di EMEND devono essere utilizzati metodi di contraccezione alternativi non ormonali sostitutivi (vedere paragrafo 4.5).

#### Eccipienti

EMEND polvere per sospensione orale contiene saccarosio e lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio o al galattosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, da deficit totale di lattasi, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'aprepitant (125 mg/80 mg) è un substrato, un moderato inibitore ed un induttore del CYP3A4. L'aprepitant è anche un induttore del CYP2C9. Durante il trattamento con EMEND vi è una inibizione del CYP3A4. Dopo la conclusione del trattamento, EMEND causa una transitoria lieve induzione del CYP2C9, del CYP3A4 e della glucuronidazione. L'aprepitant non sembra interagire con la glicoproteina-P di trasporto, come suggerito dalla mancanza di interazione tra aprepitant e digossina.

#### Effetto di aprepitant sulle farmacocinetiche di altri principi attivi

##### Inibizione del CYP3A4

Come inibitore moderato del CYP3A4, l'aprepitant (125 mg/80 mg) può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei principi attivi metabolizzati dal CYP3A4 somministrati in concomitanza. L'esposizione totale dei substrati del CYP3A4 somministrati per via orale può aumentare fino a circa 3 volte durante il trattamento di 3 giorni con EMEND; ci si aspetta che l'effetto dell'aprepitant sulle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP3A4 somministrati per via endovenosa sia minore. EMEND non deve essere utilizzato in concomitanza con pimozide, terfenadina, astemizolo o cisapride (vedere paragrafo 4.3). L'inibizione del CYP3A4 da parte dell'aprepitant può risultare in concentrazioni plasmatiche elevate di questi principi attivi, causa potenziale di reazioni gravi e pericolose per la vita. Si consiglia cautela nel corso della somministrazione concomitante di EMEND e dei principi attivi somministrati per via orale metabolizzati principalmente dal CYP3A4 e con un range terapeutico ristretto, quali ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfantanil, diergotamina, ergotamina, fentanil e chinidina (vedere paragrafo 4.4).

#### Corticosteroidi

Desametasone: la dose orale abituale di desametasone deve essere ridotta di circa il 50 % in caso di somministrazione concomitante di regime terapeutico con EMEND 125 mg/80 mg. La dose di desametasone negli studi clinici su nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) è stata scelta

tenendo conto delle interazioni farmacologiche (vedere paragrafo 4.2). EMEND, somministrato con un regime terapeutico di 125 mg con 20 mg di desametasone in associazione per via orale al giorno 1 ed EMEND somministrato alla dose di 80 mg/die con 8 mg di desametasone in associazione per via orale dal giorno 2 al giorno 5, ha aumentato la AUC di desametasone, un substrato del CYP3A4, di 2,2 volte nei giorni 1 e 5.

Metilprednisolone: la dose abituale di metilprednisolone per via endovenosa deve essere ridotta di circa il 25 % e la dose orale abituale di metilprednisolone deve essere ridotta di circa il 50 % in caso di somministrazione concomitante di regime terapeutico con EMEND 125 mg/80 mg. EMEND, quando somministrato con un regime terapeutico di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die nei giorni 2 e 3, ha aumentato la AUC del metilprednisolone, un substrato del CYP3A4, di 1,3 volte al giorno 1 e di 2,5 volte al giorno 3, quando il metilprednisolone è stato somministrato in concomitanza per via endovenosa a dosi di 125 mg al giorno 1 e per via orale a dosi di 40 mg nei giorni 2 e 3.

Nel corso del trattamento continuato con metilprednisolone, l'AUC di metilprednisolone può subire una diminuzione tardiva entro le 2 settimane dopo l'inizio della terapia con EMEND, a causa dell'effetto induttore di aprepitant sul CYP3A4. È prevedibile che tale effetto risulti più pronunciato con la somministrazione di metilprednisolone per via orale.

#### *Medicinali chemioterapici*

Negli studi di farmacocinetica, EMEND, quando somministrato con un regime terapeutico di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die ai giorni 2 e 3, non ha modificato la farmacocinetica di docetaxel somministrato per via endovenosa al giorno 1 o di vinorelbina somministrata per via endovenosa al giorno 1 o al giorno 8. Poiché l'effetto di EMEND sulla farmacocinetica dei substrati del CYP3A4 somministrati per via orale è superiore all'effetto di EMEND sulla farmacocinetica dei substrati del CYP3A4 somministrati per via endovenosa, un'interazione con i medicinali chemioterapici somministrati per via orale metabolizzati principalmente o in parte dal CYP3A4 (ad es. etoposide, vinorelbina) non può essere esclusa. Si consiglia cautela ed è appropriato un ulteriore monitoraggio nei pazienti ai quali vengono somministrati medicinali metabolizzati principalmente o in parte dal CYP3A4 (vedere paragrafo 4.4). Eventi post-marketing di neurotossicità, una reazione avversa potenziale dell'ifosfamide, sono stati riportati dopo la somministrazione concomitante di aprepitant e ifosfamide.

#### *Immunosoppressori*

Durante il regime terapeutico di 3 giorni per il trattamento della CINV, ci si aspetta un transitorio moderato aumento seguito da una lieve diminuzione dell'esposizione di immunosoppressori metabolizzati dal CYP3A4 (ad es. ciclosporina, tacrolimus, everolimus e sirolimus). In considerazione della breve durata del regime terapeutico di 3 giorni e delle limitate variazioni tempo-dipendenti dell'esposizione, non è raccomandata una riduzione della dose degli immunosoppressori durante i 3 giorni di co-somministrazione con EMEND.

#### *Midazolam*

Gli effetti potenziali dell'aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam o di altre benzodiazepine metabolizzate attraverso il CYP3A4 (alprazolam, triazolam) devono essere presi in considerazione in caso di somministrazione concomitante di questi medicinali con EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND ha aumentato l'AUC di midazolam, un substrato sensibile del CYP3A4, di 2,3 volte al giorno 1 e di 3,3 volte al giorno 5, quando una dose singola di 2 mg di midazolam è stata somministrata al giorno 1 e al giorno 5 di un corso di terapia con EMEND 125 mg al giorno 1 e 80 mg/die dal giorno 2 al giorno 5.

In un altro studio con la somministrazione endovenosa di midazolam, EMEND è stato somministrato alla dose di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die ai giorni 2 e 3 e 2 mg di midazolam sono stati somministrati per via endovenosa prima della somministrazione del ciclo terapeutico di 3 giorni con EMEND e ai giorni 4, 8 e 15. EMEND ha aumentato la AUC di midazolam del 25 % al giorno 4 e ha



diminuito la AUC di midazolam del 19 % al giorno 8 e del 4 % al giorno 15. Questi effetti non sono stati ritenuti importanti dal punto di vista clinico.

In un terzo studio con la somministrazione di midazolam per via endovenosa e orale, EMEND è stato somministrato alla dose di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die ai giorni 2 e 3 insieme a ondansetron 32 mg al giorno 1, desametasone 12 mg al giorno 1 e 8 mg ai giorni 2-4. Questa associazione (EMEND, ondansetron e desametasone) ha diminuito l'AUC di midazolam per via orale del 16 % al giorno 6, del 9 % al giorno 8, del 7 % al giorno 15 e del 17 % al giorno 22. Questi effetti non sono stati ritenuti importanti dal punto di vista clinico.

Un ulteriore studio è stato completato con la somministrazione endovenosa di midazolam ed EMEND. 2 mg di midazolam per via endovenosa sono stati somministrati 1 ora dopo la somministrazione per via orale di una dose singola di EMEND 125 mg. La AUC plasmatica di midazolam è aumentata di 1,5 volte. Questo effetto non è stato considerato clinicamente importante.

### *Induzione*

Come induttore lieve del CYP2C9, del CYP3A4 e della glucuronidazione, l'aprepitant può diminuire le concentrazioni plasmatiche dei substrati eliminati attraverso queste vie metaboliche entro le due settimane successive all'inizio del trattamento. Questo effetto può risultare evidente solo dopo la conclusione del trattamento di 3 giorni con EMEND. Per i substrati del CYP2C9 e del CYP3A4 l'induzione è transitoria con effetto massimo a 3-5 giorni dopo la conclusione del trattamento di 3 giorni con EMEND. L'effetto viene mantenuto per alcuni giorni, diminuisce in seguito lentamente ed è clinicamente non significativo dopo due settimane dopo la fine del trattamento con EMEND. Una lieve induzione della glucuronidazione viene anche osservata con 80 mg di aprepitant per via orale somministrato per 7 giorni. Vi è carenza di dati riguardo agli effetti sul CYP2C8 e sul CYP2C19. Si consiglia cautela in caso di somministrazione in questo intervallo temporale di warfarin, acenocumarolo, tolbutamide, fenitoina o altri principi attivi noti per essere metabolizzati dal CYP2C9.

### *Warfarin*

Nei pazienti in terapia cronica con warfarin, il tempo di protrombina (INR) deve essere strettamente monitorato durante il trattamento con EMEND e per 2 settimane dopo ogni ciclo di trattamento di 3 giorni con EMEND per nausea e vomito indotti da chemioterapia (vedere paragrafo 4.4). Quando una dose singola da 125 mg di EMEND è stata somministrata al giorno 1 e una dose di 80 mg/die è stata somministrata ai giorni 2 e 3 in persone sane stabilizzate con terapia cronica con warfarin, non vi è stato alcun effetto di EMEND sulle AUC plasmatiche del R(+) o dell'S(-) warfarin determinate al giorno 3; c'è stato tuttavia un decremento del 34 % della concentrazione di valle dell'S(-) warfarin (un substrato del CYP2C9), accompagnata da una diminuzione del 14% dell'INR 5 giorni dopo il termine del trattamento con EMEND.

### *Tolbutamide*

EMEND, in caso di somministrazione a una dose di 125 mg al giorno 1 e di 80 mg/die ai giorni 2 e 3, ha diminuito l'AUC della tolbutamide (un substrato del CYP2C9) del 23% al giorno 4, del 28 % al giorno 8 e del 15 % al giorno 15, quando una dose singola di tolbutamide 500 mg è stata somministrata per via orale prima della somministrazione del ciclo terapeutico di 3 giorni con EMEND e ai giorni 4, 8 e 15.

### *Contraccettivi ormonali*

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può essere ridotta durante e per 28 giorni dopo la somministrazione di EMEND. Nel corso del trattamento con EMEND e per 2 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di EMEND devono essere utilizzati metodi di contraccezione alternativi non ormonali sostitutivi.

In uno studio clinico, dosi singole di un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo e noretindrone sono state somministrate dal giorno 1 fino al giorno 21 con EMEND, in un regime di 125 mg al giorno 8 e 80 mg/die nei giorni 9 e 10 con ondansetron 32 mg per via endovenosa al giorno 8 e desametasone orale somministrato in dosi di 12 mg al giorno 8 e 8 mg/die nei giorni 9, 10 e 11.

Durante i giorni da 9 a 21 in questo studio vi è stata una diminuzione fino al 64 % delle concentrazioni di valle di etinilestradiolo e diminuzione fino al 60 % delle concentrazioni di valle del noretindrone.

#### *Antagonisti della 5-HT<sub>3</sub>*

In studi clinici di interazione, l'aprepitant non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di ondansetron, granisetron o idrodolasetron (il metabolita attivo di dolasetron).

#### Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di aprepitant

La somministrazione concomitante di EMEND con principi attivi inibitori dell'attività del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, claritromicina, telitromicina, nefazodone e inibitori della proteasi) deve essere considerata con cautela, poiché ci si aspetta che l'associazione dia luogo a un aumento di diverse volte delle concentrazioni plasmatiche di aprepitant (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di EMEND con principi attivi forti induttori dell'attività del CYP3A4 (ad es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital) deve essere evitata poiché l'associazione dà luogo a riduzioni delle concentrazioni plasmatiche dell'aprepitant che possono risultare in una minore efficacia di EMEND. La somministrazione concomitante di EMEND con preparati a base di erbe contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*) non è raccomandata.

#### *Ketoconazolo*

Con la somministrazione di una dose singola di aprepitant da 125 mg al giorno 5 di un ciclo di terapia di 10 giorni con ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, alla dose di 400 mg/die, l'AUC di aprepitant è aumentata di circa 5 volte e l'emivita media terminale di aprepitant è aumentata di circa 3 volte.

#### *Rifampicina*

Con la somministrazione di una dose singola di aprepitant da 375 mg al giorno 9 di un ciclo di terapia di 14 giorni con 600 mg/die di rifampicina, un forte induttore del CYP3A4, l'AUC dell'aprepitant è diminuita del 91 % e l'emivita terminale media è diminuita del 68 %.

#### Popolazione pediatrica

Studi d'interazione sono stati condotti soltanto sugli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Contracezione in maschi e femmine

L'efficacia dei contraccettivi ormonali può risultare ridotta durante e per 28 giorni dopo la somministrazione di EMEND. Nel corso del trattamento con EMEND e per 2 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di EMEND devono essere utilizzati metodi di contraccezione alternativi non ormonali sostitutivi (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di aprepitant durante la gravidanza. Il potenziale per la tossicità riproduttiva di aprepitant non è stato pienamente caratterizzato, in quanto non potevano essere raggiunti in studi animali livelli di esposizione superiori a quelli terapeutici alla dose di 125 mg/80 mg nell'uomo. Questi studi non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Gli effetti potenziali sulla riproduzione delle alterazioni della regolazione delle neurochinine non sono noti. EMEND non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

#### Allattamento

L'aprepitant viene escreto nel latte dei ratti durante la lattazione. Non è noto se l'aprepitant viene escreto nel latte umano; l'allattamento non è pertanto raccomandato durante la terapia con EMEND.

## Fertilità

Il potenziale per gli effetti di aprepitant sulla fertilità non è stato pienamente caratterizzato in quanto non potevano essere raggiunti in studi sugli animali livelli di esposizione superiori a quelli terapeutici nell'uomo. Questi studi sulla fertilità non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti in relazione a performance di accoppiamento, fertilità, sviluppo embrio/fetale o conta e motilità degli spermatozoi (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

EMEND può alterare lievemente la capacità di andare in bicicletta o di usare macchinari. Capogiri e affaticamento possono insorgere dopo la somministrazione di EMEND (vedere paragrafo 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di aprepitant è stato valutato in circa 6.500 adulti in più di 50 studi e 184 bambini e adolescenti in 2 studi clinici pediatrici pilota.

Le reazioni avverse più comuni riportate ad una incidenza maggiore negli adulti trattati con aprepitant rispetto al trattamento con la terapia standard in pazienti che ricevevano chemioterapia altamente emetogena (HEC) sono state: singhiozzo (4,6 % versus 2,9 %), aumento della alanina amino transferasi (ALT) (2,8 % versus 1,1 %), dispepsia (2,6 % versus 2,0 %), stipsi (2,4 % versus 2,0 %), cefalea (2,0 % versus 1,8 %) e diminuzione dell'appetito (2,0 % versus 0,5 %). La reazione avversa più comune riportata con incidenza superiore nei pazienti trattati con aprepitant rispetto alla terapia standard in adulti che ricevevano chemioterapia moderatamente emetogena (MEC) è stata l'affaticamento (1,4 % versus 0,9 %).

Le reazioni avverse più comuni riportate con una incidenza maggiore nei pazienti pediatrici trattati con aprepitant rispetto al regime di controllo contestualmente alla somministrazione di chemioterapia oncologica emetogena sono state singhiozzo (3,3 % vs. 0,0 %) e vampate (1,1 % vs. 0,0 %).

### Tabella con elenco delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in un'analisi proveniente dagli studi con HEC e con MEC con incidenza maggiore con aprepitant rispetto a quella riportata con terapia standard o nell'uso post-marketing. Le categorie di frequenza fornite nella tabella sono basate sugli studi effettuati negli adulti; le frequenze osservate negli studi pediatrici sono state simili o più basse, a meno che non sia riportato nella tabella. Alcune ADR meno comuni nella popolazione adulta non sono state osservate negli studi pediatrici.

Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	candidiasi, infezioni da stafilococco	raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia febbrile, anemia	non comune
Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche	non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	diminuzione dell'appetito	comune
	polidipsia	raro
Disturbi psichiatrici	ansia	non comune
	disorientamento, umore euforico	raro

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	cefalea	comune
	capogiri, sonnolenza	non comune
	disturbi cognitivi, letargia, disgeusia	raro
Patologie dell'occhio	congiuntivite	raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	tinnito	raro
Patologie cardiache	palpitazioni	non comune
	bradicardia, disordine cardiovascolare	raro
Patologie vascolari	vampate di calore/vampate	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	singhiozzo	comune
	dolore orofaringeo, starnuto, tosse, perdita retronasale, irritazione alla gola	raro
Patologie gastrointestinali	stipsi, dispepsia	comune
	eruttazione, nausea <sup>†</sup> , vomito <sup>†</sup> , malattia da reflusso gastroesofageo, dolore addominale, secchezza della bocca, flatulenza	non comune
	perforazione dell'ulcera duodenale, stomatite, distensione addominale, feci dure, colite neutropenica	raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	eruzione cutanea, acne	non comune
	reazione di fotosensibilità, iperidrosi, seborrea, lesione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa, sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica	raro
	prurito, orticaria	non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	debolezza muscolare, spasmi muscolari	raro
Patologie renali e urinarie	disuria	non comune
	pollachiuria	raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	affaticamento	comune
	astenia, malessere	non comune
	edema, fastidio al torace, disturbo della deambulazione	raro

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Esami diagnostici	aumenti della ALT	comune
	aumenti della AST, aumento della fosfatasi alcalina ematica	non comune
	presenza di emazie nelle urine, diminuzione del sodio ematico, calo ponderale, diminuzione del numero dei neutrofilo, presenza di glucosio nelle urine, aumentata emissione di urine	raro

†Nausea e vomito sono stati considerati parametri di efficacia nei primi 5 giorni del trattamento post-chemioterapia e sono stati riportati come reazioni avverse solo in seguito.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

Il profilo delle reazioni avverse negli adulti nell'estensione a ciclo multiplo di studi con HEC e MEC fino a 6 cicli addizionali di chemioterapia è stato generalmente simile a quello osservato nel ciclo 1.

In un ulteriore studio clinico con controllo attivo effettuato in 1.169 pazienti che ricevevano aprepitant e HEC, il profilo delle reazioni avverse è stato generalmente simile a quello visto in altri studi sulla HEC effettuati con aprepitant.

#### Studi non-CINV

Ulteriori reazioni avverse sono state osservate nei pazienti adulti trattati con una dose singola da 40 mg di aprepitant per la nausea e il vomito postoperatori (PONV) con un'incidenza superiore a quella riportata con ondansetron: dolore addominale alto, anormalità del reperto auscultatorio dell'addome, stipsi\*, disartria, dispnea, ipoestesia, insonnia, miosi, nausea, disturbi del sensorio, fastidio gastrico, subocclusione\*, riduzione dell'acutezza visiva, sibilo respiratorio.

\*Riportate in pazienti che assumevano una dose più alta di aprepitant.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, il trattamento con EMEND deve essere interrotto, il paziente va monitorato e devono essere prese misure di supporto generali. A causa degli effetti antiemetici di aprepitant, l'emesi indotta da un medicinale può non risultare efficace.

Aprepitant non può essere rimosso con l'emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemetici ed antinausea, codice ATC: A04AD12

L'aprepitant è un antagonista della sostanza P umana selettivo ad alta affinità per i recettori della neurochinina 1 (NK<sub>1</sub>).

#### Trattamento di 3 giorni con aprepitant negli adulti

In 2 studi randomizzati in doppio cieco su di un totale di 1.094 pazienti adulti trattati con chemioterapia che includeva il cisplatino  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, aprepitant in associazione con un trattamento con ondansetron/desametasone (vedere paragrafo 4.2) è stato paragonato a una terapia standard (placebo più ondansetron 32 mg per via endovenosa somministrato al giorno 1 più desametasone 20 mg per via orale al giorno 1 e 8 mg due volte al giorno per via orale ai giorni 2 e 4). Sebbene negli studi clinici sia stata usata una dose endovenosa da 32 mg di ondansetron, questa non è più la dose raccomandata. Vedere le informazioni sul prodotto per l'antagonista 5-HT<sub>3</sub> selezionato per indicazioni sulla dose appropriata.

L'efficacia è stata basata sulla valutazione della seguente misura composita: risposta completa (definita come assenza di episodi di emesi e nessun uso di terapia di salvataggio) principalmente nel corso del ciclo 1. I risultati sono stati valutati per ciascuno studio individuale e per i 2 studi combinati.

Un riassunto dei principali risultati degli studi sulla base dell'analisi combinata è illustrato nella Tabella 1.

Tabella 1

Percentuale di pazienti adulti che ricevevano un trattamento chemioterapico altamente emetogeno e che hanno risposto al trattamento per gruppo e fase di trattamento – Ciclo 1

MISURE COMPOSITE DI VALUTAZIONE	Aprepitant (N= 521) <sup>†</sup> %	Terapia Standard (N= 524) <sup>†</sup> %	Differenze* % (IC al 95%)	
<b>Risposta completa (assenza di emesi e di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	67,7	47,8	19,9	(14,0; 25,8)
0-24 ore	86,0	73,2	12,7	(7,9; 17,6)
25-120 ore	71,5	51,2	20,3	(14,5; 26,1)
<b>MISURE DI VALUTAZIONE INDIVIDUALI</b>				
<b>Assenza di emesi (nessun episodio di emesi indipendentemente dall'uso di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	71,9	49,7	22,2	(16,4; 28,0)
0-24 ore	86,8	74,0	12,7	(8,0; 17,5)
25-120 ore	76,2	53,5	22,6	(17,0; 28,2)
<b>Assenza di nausea significativa (VAS massima &lt; 25 mm su di una scala di 0-100 mm)</b>				
Totale (0-120 ore)	72,1	64,9	7,2	(1,6; 12,8)
25-120 ore	74,0	66,9	7,1	(1,5; 12,6)

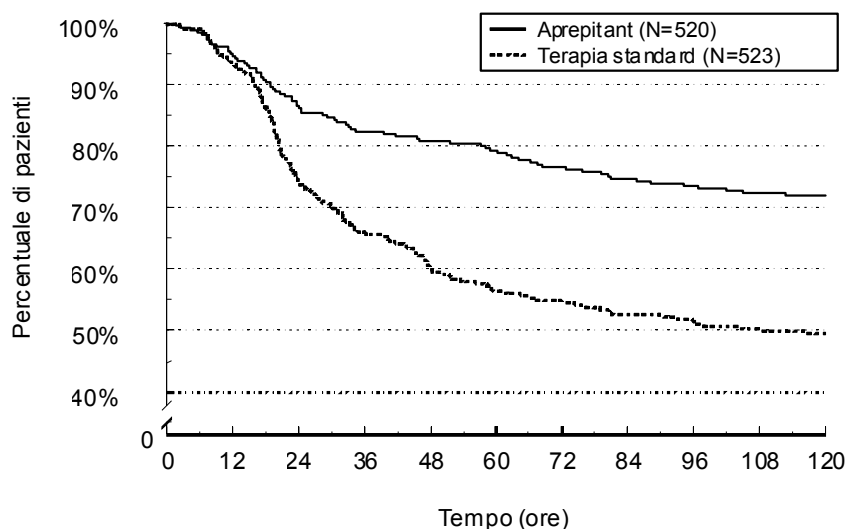
\* Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati senza gli aggiustamenti per sesso e chemioterapia concomitante precedentemente inclusi nella analisi primaria delle odd ratio e dei modelli logistici.

<sup>†</sup> Un paziente nel gruppo di trattamento con aprepitant ha avuto soltanto dati relativi alla fase acuta ed è stato escluso dall'analisi globale e da quella della fase ritardata; un paziente nel gruppo di trattamento standard ha avuto dati solo nella fase ritardata ed è stato escluso dall'analisi globale e dall'analisi della fase acuta.

Il periodo di tempo stimato per il primo episodio di emesi nell'analisi combinata è illustrato dalla curva di Kaplan-Meier nella Figura 1.

Figura 1

Percentuale di pazienti adulti in trattamento chemioterapico altamente emetogeno senza emesi nell'intervallo di tempo considerato – Ciclo 1



Differenze di efficacia statisticamente significative sono state osservate anche in ciascuno dei 2 studi individuali.

Nei medesimi 2 studi clinici, 851 pazienti adulti hanno continuato nell'estensione a ciclo multiplo fino a 5 ulteriori cicli di chemioterapia. L'efficacia della terapia con aprepitant è stata apparentemente mantenuta durante tutti i cicli.

In uno studio in doppio cieco, randomizzato, su un totale di 866 pazienti adulti (864 donne e 2 uomini) che ricevevano un trattamento chemioterapico con ciclofosfamide 750-1.500 mg/m<sup>2</sup>, o ciclofosfamide 500-1.500 mg/m<sup>2</sup> e doxorubicina ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) o epirubicina ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), l'aprepitant in associazione con ondansetron/desametasone (vedere paragrafo 4.2) è stato confrontato con terapia standard [placebo più ondansetron 8 mg per via orale (due volte il giorno 1 e ogni 12 ore nei giorni 2 e 3) più desametasone 20 mg per via orale il giorno 1].

L'efficacia è stata valutata sulla base di una misura composita: risposta completa (definita come assenza di episodi di emesi e non utilizzo di terapia di salvataggio) principalmente durante il ciclo 1.

Un riassunto dei risultati chiave dello studio è mostrato nella Tabella 2.

Tabella 2

Percentuale di pazienti adulti che ricevevano un trattamento chemioterapico moderatamente emetogeno e che hanno risposto al trattamento per gruppo e fase di trattamento – Ciclo 1

MISURE COMPOSITE DI VALUTAZIONE	Aprepitant (N= 433) <sup>†</sup> %	Terapia Standard (N= 424) %	Differenze* % (IC al 95 %)	
<b>Risposta completa (assenza di emesi e di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	50,8	42,5	8,3	(1,6; 15,0)
0-24 ore	75,7	69,0	6,7	(0,7; 12,7)
25-120 ore	55,4	49,1	6,3	(-0,4; 13,0)
<b>MISURE DI VALUTAZIONE INDIVIDUALI</b>				
<b>Assenza di emesi (nessun episodio di emesi indipendentemente dall'uso di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	75,7	58,7	17,0	(10,8; 23,2)
0-24 ore	87,5	77,3	10,2	(5,1; 15,3)
25-120 ore	80,8	69,1	11,7	(5,9; 17,5)
<b>Assenza di nausea significativa (VAS massima &lt; 25 mm su di una scala di 0-100 mm)</b>				
Totale (0-120 ore)	60,9	55,7	5,3	(-1,3; 11,9)
0-24 ore	79,5	78,3	1,3	(-4,2; 6,8)
25-120 ore	65,3	61,5	3,9	(-2,6; 10,3)

\* Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati senza gli aggiustamenti per categorie di età (< 55 anni, ≥ 55 anni) e gruppo di ricercatori inclusi nell'analisi primaria delle odd ratio e dei modelli logistici.

<sup>†</sup>Un paziente nel gruppo di trattamento con aprepitant ha avuto soltanto dati relativi alla fase acuta ed è stato escluso dall'analisi globale e da quella della fase ritardata.

Nello stesso studio clinico, 744 pazienti adulti hanno continuato l'estensione a ciclo multiplo fino a 3 ulteriori cicli di chemioterapia. L'efficacia della terapia con aprepitant è stata apparentemente mantenuta durante tutti i cicli.

In un secondo studio clinico multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, il trattamento con aprepitant è stato confrontato con la terapia standard in 848 pazienti adulti (652 donne, 196 uomini) che ricevevano un trattamento chemioterapico con qualsiasi dose endovenosa di oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamida, irinotecan, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamida per via endovenosa (< 1.500 mg/m<sup>2</sup>); o citarabina per via endovenosa (> 1 g/m<sup>2</sup>). I pazienti in trattamento con aprepitant ricevevano un trattamento chemioterapico per vari tipi di tumore comprendendo il 52 % dei pazienti con cancro della mammella, il 21 % con vari tipi di cancro gastrointestinale compreso il cancro coloretale, il 13 % con cancro polmonare e il 6 % con vari tipi di cancro ginecologico. L'aprepitant in associazione con ondansetron/desametasone (vedere paragrafo 4.2) è stato confrontato con la terapia standard [placebo con ondansetron 8 mg per via orale (due volte il giorno 1, e ogni 12 ore nei giorni 2 e 3) più desametasone 20 mg per via orale il giorno 1].

L'efficacia è stata valutata sulla base dei seguenti endpoint primari e secondari chiave: assenza di vomito nel periodo totale (da 0 a 120 ore post-chemioterapia), valutazione della sicurezza e della tollerabilità del trattamento della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) con aprepitant e risposta completa (definita come assenza di vomito e di terapia di salvataggio) nel periodo totale (da 0 a 120 ore post-chemioterapia). Inoltre, l'assenza di nausea significativa nel periodo totale (da 0 a 120 ore post-chemioterapia) è stata valutata come un endpoint esploratorio, sia nella fase acuta che in quella ritardata come analisi post-hoc.

Un riassunto dei risultati chiave dello studio è mostrato nella Tabella 3.



Tabella 3

Percentuale di pazienti adulti che hanno risposto per gruppo di trattamento e fase per lo Studio 2 – Ciclo 1  
Chemioterapia moderatamente emetogena

	Aprepitant (N= 425) %	Terapia Standard (N= 406) %	Differenze*	
			%	(IC al 95 %)
<b>Risposta completa (assenza di emesi e di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	68,7	56,3	12,4	(5,9; 18,9)
0-24 ore	89,2	80,3	8,9	(4,0; 13,8)
25-120 ore	70,8	60,9	9,9	(3,5; 16,3)
<b>Assenza di emesi (nessun episodio di emesi indipendentemente dall'uso di terapia di salvataggio)</b>				
Totale (0-120 ore)	76,2	62,1	14,1	(7,9; 20,3)
0-24 ore	92,0	83,7	8,3	(3,9; 12,7)
25-120 ore	77,9	66,8	11,1	(5,1; 17,1)
<b>Assenza di nausea significativa (VAS massima &lt; 25 mm su di una scala di 0-100 mm)</b>				
Totale (0-120 ore)	73,6	66,4	7,2	(1,0; 13,4)
0-24 ore	90,9	86,3	4,6	(0,2; 9,0)
25-120 ore	74,9	69,5	5,4	(-0,7; 11,5)

\* Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati senza gli aggiustamenti per sesso e regione, che sono stati inclusi nell'analisi primaria usando dei modelli logistici.

Il beneficio della terapia di associazione con aprepitant nell'intera popolazione in studio è stato principalmente guidato dai risultati osservati in pazienti con scarso controllo con terapia standard come nelle donne, anche se i risultati sono stati numericamente superiori indipendentemente da età, tipo di tumore o sesso. La risposta completa al trattamento con aprepitant e con terapia standard è stata raggiunta rispettivamente in 209 su 324 (65 %) e 161 su 320 (50 %) donne e in 83 su 101 (82 %) e 68 su 87 (78 %) uomini.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo condotto su 302 bambini e adolescenti (di età compresa tra i 6 mesi e i 17 anni) trattati con chemioterapia moderatamente o altamente emetogena, il regime con aprepitant è stato messo a confronto con un regime di controllo per la prevenzione della CINV. L'efficacia del regime con aprepitant è stata valutata in un singolo ciclo (ciclo 1). I pazienti avevano l'opportunità di ricevere aprepitant in aperto nei cicli successivi (cicli opzionali 2-6); in questi cicli opzionali, tuttavia, l'efficacia non è stata valutata. Il regime con aprepitant per adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni (n=47) prevedeva la somministrazione di EMEND 125 mg in capsule per via orale il giorno 1 e la somministrazione di 80 mg/die i giorni 2 e 3 in associazione con ondansetron il giorno 1. Il regime con aprepitant per bambini da 6 mesi a meno di 12 anni di età (n=105) consisteva nella somministrazione di EMEND polvere per sospensione orale 3,0 mg/kg (fino a 125 mg) per via orale il giorno 1 e 2,0 mg/kg (fino a 80 mg) per via orale i giorni 2 e 3 in associazione con ondansetron il giorno 1. Il regime di controllo in adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni (n=48) e nei bambini da 6 mesi a meno di 12 anni di età (n=102) consisteva nella somministrazione di placebo al posto di aprepitant nei giorni 1, 2 e 3 in associazione con ondansetron il giorno 1. EMEND o placebo e ondansetron erano somministrati rispettivamente 1 ora e 30 minuti prima dell'avvio della chemioterapia. La somministrazione di desametasone per via endovenosa era ammessa nel contesto del regime antiemetico per i pazienti pediatrici di entrambi i gruppi di età, a discrezione del medico. Per i pazienti pediatrici trattati con aprepitant era richiesta una riduzione (50 %) della dose di desametasone. Non erano invece previste riduzioni della dose per i pazienti pediatrici trattati con il regime di controllo. Dei pazienti pediatrici, il 29 % nel regime con aprepitant e il 28 % nel regime di controllo faceva uso di desametasone quale componente del regime del ciclo 1.

L'attività antiemetica di EMEND è stata valutata per un periodo di 5 giorni (120 ore) dopo l'avvio della chemioterapia il giorno 1. L'endpoint primario consisteva nella risposta completa durante la fase ritardata (25-120 ore dopo l'avvio della chemioterapia) nel ciclo 1. Un riassunto dei principali risultati dello studio è riportato nella Tabella 4.

Tabella 4

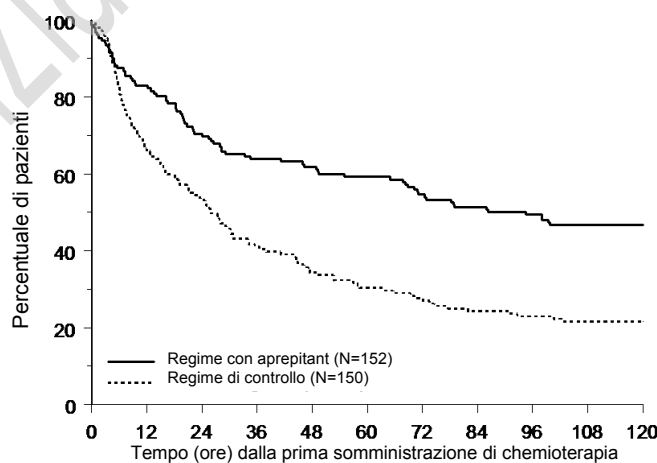
Numero (%) di pazienti pediatrici con risposta completa e assenza di vomito per gruppo di trattamento e fase – Ciclo 1 (popolazione intent-to-treat)

	Regime con aprepitant n/m (%)	Regime di controllo n/m (%)
<b>ENDPOINT PRIMARIO</b>		
Risposta completa* – Fase ritardata	77/152 (50,7) <sup>†</sup>	39/150 (26,0)
<b>ALTRI ENDPOINT PRESTABILITI</b>		
Risposta completa* – Fase acuta	101/152 (66,4) <sup>‡</sup>	78/150 (52,0)
Risposta completa* – Fase totale	61/152 (40,1) <sup>†</sup>	30/150 (20,0)
Assenza di vomito <sup>§</sup> – Fase totale	71/152 (46,7) <sup>†</sup>	32/150 (21,3)
*Risposta completa = assenza di vomito o conati con o senza vomito e nessun uso di terapia di salvataggio. <sup>†</sup> p < 0,01 quando confrontato con il regime di controllo. <sup>‡</sup> p < 0,05 quando confrontato con il regime di controllo. <sup>§</sup> Assenza di vomito = assenza di vomito o conati con o senza vomito. n/m = numero di pazienti con risposta desiderata/numero di pazienti inclusi nel timepoint. Fase acuta: da 0 a 24 ore dopo l'avvio della chemioterapia. Fase ritardata: da 25 a 120 ore dopo l'avvio della chemioterapia. Fase totale: da 0 a 120 ore dopo l'avvio della chemioterapia.		

Il tempo stimato al primo episodio di vomito dopo l'avvio della chemioterapia era maggiore con aprepitant (tempo mediano stimato al primo episodio di vomito di 94,5 ore) rispetto al gruppo di controllo (tempo mediano stimato al primo episodio di vomito di 26,0 ore) come illustrato dalle curve di Kaplan-Meier nella Figura 2.

Figura 2

Tempo al primo episodio di vomito dopo l'avvio della somministrazione della chemioterapia - pazienti pediatrici nella fase totale – Ciclo 1 (popolazione intent-to-treat)



Un'analisi di efficacia nelle sottopopolazioni nel ciclo 1 ha dimostrato che, indipendentemente dalla categoria di età, dal sesso, dall'uso di desametasone a scopo di profilassi antiemetica e dall'emetogenicità della chemioterapia, il regime con aprepitant permetteva di ottenere un migliore controllo rispetto al regime di controllo per quanto concerneva gli endpoint di risposta completa.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'aprepitant presenta una farmacocinetica non lineare. Entrambe la clearance e la biodisponibilità assoluta diminuiscono all'aumentare della dose.

### Assorbimento

La biodisponibilità orale media assoluta di aprepitant è del 67 % per la capsula da 80 mg e del 59 % per la capsula da 125 mg. La concentrazione plasmatica di picco ( $C_{max}$ ) media di aprepitant si è verificata a circa 4 ore ( $t_{max}$ ). La somministrazione per via orale della capsula con una prima colazione standard da 800 Kcal circa ha dato luogo a un aumento fino al 40 % nell'AUC di aprepitant. Questo aumento non viene ritenuto rilevante dal punto di vista clinico.

La farmacocinetica di aprepitant è non lineare per tutto il range dei dosaggi clinici. In giovani adulti sani, l'aumento dell' $AUC_{0-\infty}$  fra gli 80 mg e i 125 mg in singole dosi somministrate a individui a stomaco pieno è stato superiore del 26 % rispetto alla proporzionalità con la dose.

Dopo la somministrazione per via orale di una dose singola di EMEND da 125 mg al giorno 1 e di 80 mg in monosomministrazione giornaliera ai giorni 2 e 3, l' $AUC_{0-24\text{ h}}$  (media $\pm$ DS) è stata di 19,6 $\pm$ 2,5  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  e di 21,2 $\pm$ 6,3  $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$  ai giorni 1 e 3, rispettivamente. La  $C_{max}$  è stata di 1,6 $\pm$ 0,36  $\mu\text{g}/\text{mL}$  e di 1,4 $\pm$ 0,22  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ai giorni 1 e 3, rispettivamente.

### Distribuzione

L'aprepitant è legato in larga misura alle proteine, con una media del 97 %. Il volume geometrico medio apparente di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{d,ss}$ ) è di circa 66 L nell'uomo.

### Biotrasformazione

L'aprepitant viene ampiamente metabolizzato. In giovani adulti sani, è ascrivibile ad aprepitant circa il 19 % della radioattività presente nel plasma nel corso delle 72 ore successive alla somministrazione di una singola dose da 100 mg di [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, un profarmaco di aprepitant, indice di una sostanziale presenza di metaboliti nel plasma. Nel plasma umano sono stati identificati dodici metaboliti di aprepitant. Il metabolismo di aprepitant avviene in larga misura attraverso l'ossidazione a livello dell'anello morfolinico e delle sue catene laterali e i metaboliti risultanti avevano solo una debole evidenza di attività. Studi *in vitro* con microsomi epatici umani indicano che aprepitant viene metabolizzato principalmente attraverso il CYP3A4 con potenziali contributi minori da parte del CYP1A2 e del CYP2C19.

### Eliminazione

L'aprepitant non viene escreto immodificato nelle urine. I metaboliti sono escreti nelle urine e nelle feci attraverso l'escrezione biliare. Dopo una dose singola endovena da 100 mg di [ $^{14}\text{C}$ ]-fosaprepitant, un profarmaco di aprepitant, a persone sane, il 57 % della radioattività è stata rinvenuta a livello urinario e il 45 % a livello fecale.

La clearance plasmatica dell'aprepitant è dose dipendente, diminuisce all'aumentare della dose e varia da circa 60 a 72 mL/min all'interno della finestra terapeutica. L'emivita terminale è compresa tra circa 9 e 13 ore.

### Farmacocinetica in popolazioni speciali

*Sesso:* dopo la somministrazione per via orale di una dose singola di aprepitant da 125 mg, la  $C_{max}$  di aprepitant è risultata superiore del 16 % nelle donne rispetto agli uomini. L'emivita di aprepitant è inferiore del 25 % nelle donne rispetto agli uomini e il suo  $t_{max}$  viene raggiunto all'incirca allo stesso tempo. Queste differenze non sono ritenute clinicamente significative. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di EMEND in base al sesso.

*Compromissione epatica:* la compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) non influenza la farmacocinetica di aprepitant in misura clinicamente rilevante. Per i pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario alcun aggiustamento della dose. Sulla base dei dati attualmente disponibili non è possibile trarre conclusioni sull'effetto della compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) sulla farmacocinetica di aprepitant. Non vi sono dati clinici o di farmacocinetica in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh classe C).

*Compromissione renale:* è stata somministrata una dose singola di aprepitant da 240 mg a pazienti con compromissione renale grave ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) e ai pazienti con patologia renale allo stadio terminale (ESRD) per i quali era richiesta l'emodialisi.

In pazienti con compromissione renale grave l' $\text{AUC}_{0-\infty}$  dell'aprepitant totale (non legato e legato alle proteine) è diminuita del 21 % e la  $C_{\text{max}}$  è diminuita del 32 % rispetto a persone sane. Nei pazienti con ESRD sottoposti a emodialisi, l' $\text{AUC}_{0-\infty}$  dell'aprepitant totale è diminuita del 42 % e la  $C_{\text{max}}$  è diminuita del 32 %. A causa delle diminuzioni modeste nel legame proteico di aprepitant nei pazienti con patologia renale, l' $\text{AUC}$  del medicinale non legato farmacologicamente attivo non è stata modificata significativamente nei pazienti con compromissione renale rispetto alle persone sane. Il trattamento emodialitico condotto 4 o 48 ore dopo la somministrazione non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica di aprepitant; meno dello 0,2 % della dose è stato rinvenuto nel dializzato.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di EMEND per i pazienti con compromissione renale o per i pazienti con ESRD sottoposti a emodialisi.

*Popolazione pediatrica:* nel contesto di un ciclo terapeutico di 3 giorni, la somministrazione di aprepitant in capsule (125/80/80-mg) a pazienti adolescenti (di età compresa tra i 12 e i 17 anni) ha determinato una  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$  superiore a  $17 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  il giorno 1 con concentrazioni ( $C_{\text{min}}$ ) al termine dei giorni 2 e 3 superiori a  $0,4 \mu\text{g/mL}$  nella maggioranza dei pazienti. La concentrazione plasmatica di picco ( $C_{\text{max}}$ ) mediana era di circa  $1,3 \mu\text{g/mL}$  il giorno 1 e veniva raggiunta approssimativamente dopo 4 ore. Nel contesto di un ciclo terapeutico di 3 giorni, la somministrazione di aprepitant in polvere per sospensione orale (3/2/2-mg/kg) in pazienti da 6 mesi a meno di 12 anni di età ha determinato una  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$  superiore a  $17 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  il giorno 1 con concentrazioni ( $C_{\text{min}}$ ) al termine dei giorni 2 e 3 superiori a  $0,1 \mu\text{g/mL}$  nella maggioranza dei pazienti. La concentrazione plasmatica di picco ( $C_{\text{max}}$ ) mediana è stata di circa  $1,2 \mu\text{g/mL}$  il giorno 1 e veniva raggiunta tra le 5 e le 7 ore.

Un'analisi di farmacocinetica di popolazione relativa alla somministrazione di aprepitant a pazienti pediatrici (età compresa tra 6 mesi e 17 anni) suggerisce che il sesso e la razza non producono effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di aprepitant.

#### Relazione fra concentrazione ed effetto

Studi con la tomografia a emissione di positroni (PET) su uomini sani giovani condotti utilizzando traccianti altamente specifici per i recettori  $\text{NK}_1$  hanno mostrato che aprepitant penetra a livello dell'encefalo e occupa i recettori  $\text{NK}_1$  in misura dipendente dalla dose e dalla concentrazione nel plasma. Si calcola che le concentrazioni plasmatiche di aprepitant raggiunte con il ciclo terapeutico di 3 giorni con EMEND negli adulti risultino in una occupazione dei recettori  $\text{NK}_1$  cerebrali superiore al 95 %.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e tossicità dello sviluppo. Si deve notare che l'esposizione sistemica nei roditori è risultata simile o anche minore dell'esposizione terapeutica nell'uomo alla dose di 125 mg/80 mg. In particolare, sebbene negli studi sulla riproduzione non siano stati osservati effetti avversi ai livelli di esposizione nell'uomo, le esposizioni negli animali non sono sufficienti per elaborare una adeguata valutazione del rischio nell'uomo.

In uno studio di tossicità giovanile condotto su ratti trattati dal giorno 10 post-natale al giorno 63, aprepitant ha indotto un'apertura vaginale precoce negli esemplari di sesso femminile a partire da 250 mg/kg b.i.d. e una separazione ritardata del prepuzio negli esemplari di sesso maschile a partire da 10 mg/kg b.i.d. Non c'erano margini per un'esposizione clinicamente rilevante. Non sono stati evidenziati effetti correlati al trattamento sull'accoppiamento, sulla fertilità o sulla sopravvivenza embrio-fetale, né sono state riscontrate alterazioni patologiche negli organi riproduttivi. In uno studio di tossicità giovanile condotto su cani trattati dal giorno 14 post-natale al giorno 42 è stata osservata una riduzione del peso dei testicoli e delle dimensioni delle cellule di Leydig negli esemplari di sesso maschile alla dose di 6 mg/kg/die e sono stati osservati aumento del peso dell'utero, ipertrofia dell'utero e della cervice ed edema dei tessuti vaginali negli esemplari di sesso femminile a partire da 4 mg/kg/die. Non c'erano margini per un'esposizione clinicamente rilevante di aprepitant. Per un trattamento a breve termine secondo il regime posologico raccomandato si ritiene improbabile che questi dati abbiano rilevanza clinica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Idrossipropilcellulosa (E 463)  
Sodio laurilsolfato  
Saccarosio  
Lattosio (anidro)  
Ferro ossido nero (E 172)  
Sodio stearil fumarato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Bustina non aperta: 2 anni

Dopo la ricostituzione: la sospensione orale può essere tenuta a temperatura ambiente (non superiore a 30°C) fino ad un massimo di 3 ore. Inoltre può essere conservata in frigorifero (tra 2°C e 8°C) fino ad un massimo di 72 ore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bustine in PET/alluminio/LLDPE.

Scatola monouso

Ogni scatola contiene una bustina con la polvere per sospensione orale, un dosatore orale da 1 mL ed uno da 5 mL (in polipropilene con anello a O in silicone), un dispositivo di chiusura e un contenitore per la miscelazione (in polipropilene).

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Il contenuto di ciascuna bustina monouso deve essere ricostituito con 4,6 mL di acqua per ottenere una concentrazione finale di 25 mg per mL.

- Per maggiori informazioni sulla preparazione e sulla somministrazione della sospensione, consultare il foglio illustrativo e le istruzioni per la preparazione della sospensione orale per operatori sanitari.
- Utilizzare il dosatore orale da 5 mL per misurare 4,6 mL di acqua, da aggiungere al contenitore per la miscelazione.
- Versare l'intero contenuto della bustina nei 4,6 mL di acqua e miscelare.
- Una volta miscelati, misurare il volume raccomandato (dose) di sospensione utilizzando il dosatore orale. Scegliere il dosatore orale in base alla dose. Usare il dosatore orale da 1 mL se la dose è di 1 mL o inferiore e usare il dosatore orale da 5 mL se la dose è superiore a 1 mL. Somministrare la dose per via orale. Se la dose non viene somministrata immediatamente dopo la misurazione, il dosatore orale riempito può essere conservato in frigorifero (tra 2°C e 8°C) fino ad un massimo di 72 ore prima dell'uso.
- La sospensione orale può essere tenuta a temperatura ambiente (non superiore a 30°C) fino ad un massimo di 3 ore, prima della somministrazione.
- Gettare l'eventuale sospensione residua e i rifiuti derivati dal medicinale.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
 Waarderweg 39  
 2031 BN Haarlem  
 Paesi Bassi

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/03/262/011

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 novembre 2003  
 Data del rinnovo più recente: 22 settembre 2008

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).