

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aprepitant Accord 125 mg capsule rigide  
Aprepitant Accord 80 mg capsule rigide  
Aprepitant Accord 125/80 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 da 125 mg contiene 125 mg di saccarosio e 0,00026 mmol (0,006 mg) di sodio.  
Ogni capsula da 80 mg contiene 80 mg di saccarosio e 0,00022 mmol (0,005 mg) di sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Le capsule rigide da 125 mg sono capsule di gelatina opaca, di misura 1, con corpo bianco e testa rosa, con "125 mg" stampato sul corpo con inchiostro nero.

Le capsule rigide da 80 mg sono capsule di gelatina, opaca di misura 2, con corpo bianco e testa bianca, con "80 mg" stampato sul corpo con 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 a partire dai 12 anni di età.

Aprepitant Accord 125/80 mg viene somministrato nel contesto di una terapia di associazione

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti*

Aprepitant Accord 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:

##### *Chemioterapia altamente emetogena*

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4
Aprepitant Accord	125 mg per via orale	80 mg per via orale	80 mg per via orale	

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 e al mattino nei giorni dal 2 al 4. La dose del desametasone tiene conto delle interazioni tra i principi attivi.

#### *Chemioterapia moderatamente emetogena*

	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3
Aprepitant Accord	125 mg	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 tra i principi attivi.

#### *Popolazione pediatrica*

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

Aprepitant Accord viene somministrato per 3 giorni nel contesto di un regime terapeutico che comprende un antagonista 5-HT<sub>3</sub>. La dose raccomandata per Aprepitant Accord in capsule è di 125 mg per via orale al giorno 1 e 80 mg per via orale nei giorni 2 e 3. Aprepitant Accord 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, Aprepitant Accord deve essere somministrato al mattino. Per informazioni sul dosaggio più appropriato vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dell'antagonista 5-HT<sub>3</sub> prescelto. Se insieme a Aprepitant Accord 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.

#### *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 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 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

Per uso orale

Le capsule rigide devono essere deglutite intere.

Aprepitant Accord 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 pimozide, terfenadina, astemizolo o cisapride (vedere paragrafo 4.5).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 Aprepitant Accord deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

### Interazioni con il CYP3A4

Aprepitant Accord 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 Aprepitant Accord e per 14 giorni dopo ogni ciclo di trattamento di 3 giorni con Aprepitant Accord (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 Aprepitant Accord. Nel corso del trattamento con Aprepitant Accord e per 2 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di Aprepitant Accord devono essere utilizzati metodi di contraccezione alternativi non ormonali sostitutivi (vedere paragrafo 4.5).

### Eccipienti

Aprepitant Accord 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.

Aprepitant Accord capsule contiene sodio. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 Aprepitant Accord vi è una inibizione del CYP3A4. Dopo la conclusione del trattamento, Aprepitant Accord causa una lieve transitoria

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

In qualità di inibitore moderato del CYP3A4, l'aprepitant (125 mg/80 mg) può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei principi attivi somministrati in concomitanza e metabolizzati dal CYP3A4 stesso. 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 Aprepitant Accord; si prevede che l'effetto atteso dell'aprepitant sulle concentrazioni plasmatiche dei substrati del CYP3A4 somministrati per via endovenosa sia di minore entità. Aprepitant Accord 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 produrre concentrazioni plasmatiche elevate di questi principi attivi e pertanto può provocare reazioni gravi e pericolose per la vita. Si consiglia cautela nel corso della somministrazione concomitante di Aprepitant Accord 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 Aprepitant Accord 125 mg/80 mg. La dose di desametasone negli studi clinici su nausea e vomito indotti da chemioterapia è stata scelta tenendo conto delle interazioni farmacologiche (vedere paragrafo 4.2). Aprepitant, somministrato con un regime terapeutico di 125 mg con 20 mg di desametasone in associazione per via orale al giorno 1, ed Aprepitant 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 Aprepitant Accord 125 mg/80 mg. Aprepitant, 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 riduzione tardiva entro le 2 settimane dopo l'inizio della dose di aprepitant, 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 aprepitant, 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 aprepitant sulla farmacocinetica dei substrati del CYP3A4 somministrati per via orale è superiore all'effetto di aprepitant 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 Aprepitant Accord.

### *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 Aprepitant Accord (125 mg/80 mg).

Aprepitant 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 aprepitant 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, aprepitant 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 aprepitant ed ai giorni 4, 8, e 15. Aprepitant ha aumentato la AUC di midazolam del 25 % al giorno 4 mentre l'ha ridotta 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, aprepitant 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 (aprepitant, 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 aprepitant. 2 mg di midazolam per via endovenosa sono stati somministrati 1 ora dopo la somministrazione per via orale di una dose singola di aprepitant 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 Aprepitant Accord. 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 Aprepitant Accord. L'effetto viene mantenuto per alcuni giorni, per poi diminuire lentamente e risultare clinicamente non significativo dopo due settimane dopo la fine del trattamento con Aprepitant Accord. 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 Aprepitant Accord e per 2 settimane dopo ogni ciclo di trattamento di 3 giorni con Aprepitant Accord per nausea e vomito indotti da chemioterapia (vedere paragrafo 4.4). Quando una dose singola da 125 mg di Aprepitant 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 aprepitant 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 aprepitant.

### *Tolbutamide*

Aprepitant, 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 aprepitant ed ai giorni 4, 8 e 15.

#### *Contraccettivi ormonali*

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

In uno studio clinico, sono state somministrate dosi singole di un contraccettivo orale contenente etinilestradiolo e noretindrone dal giorno 1 fino al giorno 21 in concomitanza con aprepitant, 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 Aprepitant Accord 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 Aprepitant Accord 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 Aprepitant Accord. La somministrazione concomitante di Aprepitant Accord 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 la sua emivita media terminale 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 media terminale è diminuita del 68 %.

#### Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti soltanto sugli adulti

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

#### Contraccezione maschile e femminile

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

#### Gravidanza

Non sono o 5.3). Gli effetti potenziali sulla riproduzione delle alterazioni della regolazione delle neurochine non sono noti. Aprepitant Accord 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 Aprepitant Accord.

### Fertilità

I possibili effetti di aprepitant sulla fertilità non sono stati pienamente caratterizzati in quanto durante gli studi sugli animali non sono stati raggiunti 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**

Aprepitant Accord può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli, di andare in bicicletta o di usare macchinari. Capogiri e stanchezza possono insorgere dopo la somministrazione di Aprepitant Accord (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 in 184 bambini e adolescenti in 2 studi clinici pediatrici pilota.

Le reazioni avverse più comuni segnalate con un'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 la stanchezza (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 rossore (1,1 % vs. 0,0 %).

### Tabella 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 (> 1/10); comune (> 1/100, < 1/10); non comune (> 1/1.000, < 1/100); raro (> 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).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
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	diminuzione dell'appetito	comune

nutrizione	polidipsia	raro
Disturbi psichiatrici	ansia	non comune
	disorientamento, euforia	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
	bradicardia, disordine cardiovascolare	raro
Patologie vascolari	vampate di calore/rossore	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	stanchezza	comune
	astenia, malessere diffuso	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 neutrofili, 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 aggiuntivi di chemioterapia è stato generalmente simile a quello osservato nel ciclo 1.

In un ulteriore studio clinico controllato con principio attivo condotto su 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.

Ulteriori reazioni avverse sono state osservate nei pazienti adulti trattati con aprepitant per la nausea ed il vomito postoperatori (PONV) con un'incidenza superiore a quella riportata con ondansetron: dolore addominale superiore, rumori addominali anomali, stipsi\*, disartria, dispnea, ipoestesia, insonnia, miopia, nausea, disturbo sensoriale, fastidio gastrico, subileo\*, riduzione dell'acutezza visiva, respiro sibilante  
\*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 all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, il trattamento con Aprepitant Accord 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, altri antiemetici.

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 due studi randomizzati in doppio cieco condotti su 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 messo a confronto con 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 dal giorno 2 al giorno 4). Sebbene negli studi clinici sia stata somministrata una dose di ondansetron di 32 mg per via endovenosa, questa dose non è più raccomandata. Vedere le informazioni sul prodotto per l'antagonista 5-HT<sub>3</sub> prescelto 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 due 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

	Aprepitant (N = 521) †	Terapia standard (N = 524) †	Differenze*	
	%	%	%	(CI 95%)
<b>MISURE DI VALUTAZIONE COMPOSITE</b>				
<b>Risposta completa (assenza di emesi e nessuna 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 della 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 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)

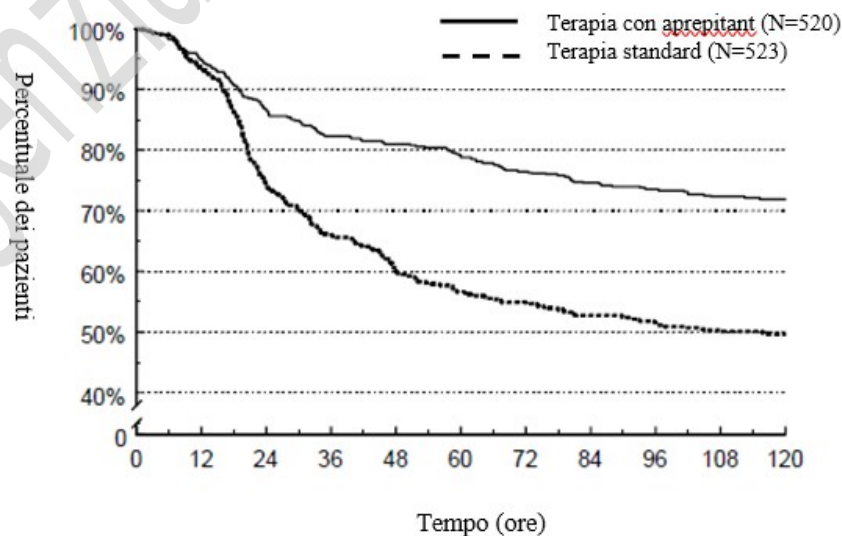
\* Gli intervalli di confidenza sono stati calcolati senza gli aggiustamenti per sesso e chemioterapia concomitante, precedentemente inclusi nell'analisi primaria delle odd ratio e dei modelli logistici.

† Un paziente del gruppo trattato con aprepitant disponeva unicamente dei dati relativi alla fase acuta ed è stato pertanto escluso dall'analisi complessiva e della fase ritardata; un paziente trattato con la terapia standard disponeva unicamente dei dati relativi alla fase ritardata ed è stato pertanto escluso dall'analisi complessiva e 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 trattati con chemioterapia altamente emetogena 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 randomizzato in doppio cieco, 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 hanno risposto al trattamento divisi per gruppo e fase di trattamento  
– Ciclo 1

Chemioterapia moderatamente emetogena				
	Aprepitant (N = 433) †	Terapia standard (N = 424)	Differenze*	
	%	%	%	(CI 95%)
<b>MISURE DI VALUTAZIONE COMPOSITE</b>				
<b>Risposta completa (assenza di emesi e nessuna 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 della 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 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.

†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, condotto su 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 che comprendeva qualunque dose per endovena di oxaliplatino, carboplatino, epirubicina, idarubicina, ifosfamide, irinotecan, daunorubicina, doxorubicina; ciclofosfamide 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*	
	%	%	%	(CI 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

Agenzia Italiana del Farmaco

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, controllato con principio 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 della terapia 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 aprepitant 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 aprepitant 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. aprepitant 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 aprepitant 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)†	39/150 (26,0)
<b>ALTRI ENDPOINT PRESTABILITI</b>		
Risposta completa* – Fase acuta	101/152 (66,4)‡	78/150 (52,0)
Risposta completa* – Fase totale	61/152 (40,1)†	30/150 (20,0)
Assenza di vomito§ – Fase totale	71/152 (46,7)†	32/150 (21,3)

\*Risposta completa = assenza di vomito o conati con o senza vomito e nessun uso di terapia di salvataggio.

† $p < 0,01$  quando confrontato con il regime di controllo

‡ $p < 0,05$  quando confrontato con il regime di controllo

§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.

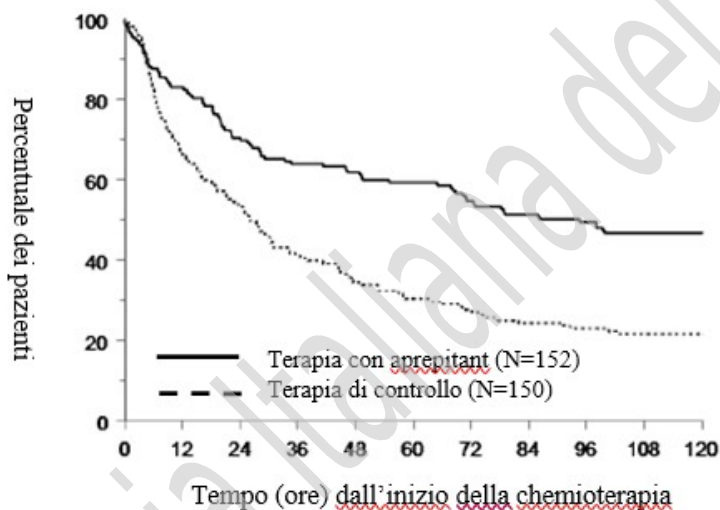
Fase ritardata: da 25 a 120 ore dopo l'avvio della chemioterapia. Fase

totale: da 0 a 120 ore dopo l'avvio della chemioterapia.

Il tempo stimato al primo episodio di vomito dopo l'avvio della chemioterapia è risultato 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'inizio della somministrazione della chemioterapia - pazienti pediatrici in tutte le fasi- 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 aprepitant 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  $C_{\text{max}}$  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 [ $^{14}\text{C}$ ]-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  $C_{\text{max}}$  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 Aprepitant Accord nei pazienti anziani.

**Sesso:** dopo la somministrazione per orale di una dose singola di aprepitant da 125 mg, la  $C_{\text{max}}$  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  $t_{\text{max}}$  viene raggiunto all'incirca allo stesso tempo. Queste differenze non sono ritenute clinicamente significative. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Aprepitant Accord 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 ( $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$ ) ed 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  $\text{C}_{\text{max}}$  è diminuita del 32 % rispetto a persone sane. Nei pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, l' $\text{AUC}_{0-\infty}$  dell'aprepitant totale è diminuita del 42 % e la  $\text{C}_{\text{max}}$  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 Aprepitant Accord 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  $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$  superiore a  $17 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  il giorno 1 con concentrazioni ( $\text{C}_{\text{min}}$ ) al termine dei giorni 2 e 3 superiori a  $0,4 \mu\text{g/mL}$  nella maggioranza dei pazienti. La concentrazione plasmatica di picco ( $\text{C}_{\text{max}}$ ) 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 ( $\text{C}_{\text{min}}$ ) al termine dei giorni 2 e 3 superiori a  $0,1 \mu\text{g/mL}$  nella maggioranza dei pazienti. La concentrazione plasmatica di picco ( $\text{C}_{\text{max}}$ ) 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 ad 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 ed 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 Aprepitant Accord risultino in una occupazione dei recettori  $\text{NK}_1$  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 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  $250 \text{ mg/kg}$  b.i.d. e un ritardo della separazione del prepuzio negli esemplari di sesso maschile a partire da  $10 \text{ mg/kg}$  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  $6 \text{ mg/kg/die}$  e un aumento del peso dell'utero, ipertrofia dell'utero e della cervice ed edema dei tessuti vaginali negli esemplari di sesso femminile a partire da  $4 \text{ mg/kg/die}$ . Non c'erano margini per un'esposizione clinicamente rilevante di aprepitant. Per un trattamento a breve termine secondo il regime posologico raccomandato si ritiene che questi risultati abbiano scarsa rilevanza clinica.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula:

Ipromellosa  
Poloxamer  
Saccharosio  
Cellulosa microcristallina

#### Involucro della capsula (125 mg)

Gelatina  
Sodio Laurilsolfato  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido rosso (E172)

#### Involucro della capsula (80 mg)

Gelatina  
Sodio Laurilsolfato  
Titanio diossido (E 171)

#### Inchiostro da stampa nero

Gommalacca  
Ferro ossido nero (E 172)  
Glicole propilenico (E1520)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

30 mesi

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore <e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Aprepitant Accord è confezionato in una scatola di cartone contenente il numero appropriato di blister in fogli di alluminio OPA / ALU / PVC con un foglio illustrativo.

Aprepitant Accord capsule rigide da 125 mg sono fornite nelle seguenti confezioni:

- 5 Blister in alluminio, ciascuno contenente una capsula da 125 mg.

Aprepitant Accord capsule rigide da 80 mg sono fornite nelle seguenti confezioni:

- Confezione per il trattamento di 2 giorni contenente due capsule da 80 mg.

- 5 Blister in alluminio, ciascuno contenente una capsula da 80 mg.

Aprepitant Accord capsule rigide da 125 mg e da 80 mg sono fornite nelle seguenti confezioni:

- Confezione per il trattamento di 3 giorni contenente 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 <e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona,  
s/n, Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcellona, Spagna

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

AIC n.046991016 "80 mg capsule rigide" 2 capsule in blister OPA/AL/PVC-AL  
AIC n. 046991028 "80 mg capsule rigide" 5 capsule in blister OPA/AL/PVC-AL  
AIC n. 046991030 "125 mg capsule rigide" 5 capsule in blister OPA/AL/PVC-AL  
AIC n.046991042 "125 mg capsule rigide + 80 mg capsule rigide" 1 capsula da 125 mg in blister OPA/AL/PVC-AL + 2 capsule da 80 mg in blister OPA/AL/PVC-AL

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

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