

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EMEND 40 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 40 mg d'aprépitant.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 40 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules opaques avec un corps blanc et une coiffe jaune moutarde, portant les mentions "464" et "40 mg" imprimées radialement à l'encre noire sur le corps.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

EMEND 40 mg est indiqué dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) chez l'adulte.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Il convient de tenir compte des recommandations de prise en charge thérapeutique concernant le recours à un traitement prophylactique contre les nausées et les vomissements post-opératoires (NVPO).

La dose recommandée d'EMEND est de 40 mg par voie orale en une prise unique dans les 3 heures qui précèdent l'anesthésie.

#### Populations particulières

##### *Sujet âgé (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

##### *Sexe*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Les données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible.

L'aprèpitant doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'EMEND chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

La gélule doit être avalée entière.

EMEND peut être pris avec ou sans aliments.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Insuffisants hépatiques modérés à sévères

Les données chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. EMEND doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubrique 5.2).

#### Interactions avec le CYP3A4

EMEND (40 mg) doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant de façon concomitante du pimozide, de la terfénaire, de l'astémizole, du cisapride ou des alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle. L'inhibition de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) par l'aprèpitant pourrait entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives, susceptible de provoquer des événements indésirables graves (voir rubrique 4.5).

La co-administration d'EMEND et de substances actives qui induisent fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, cette association entraînant une réduction des concentrations plasmatiques de l'aprèpitant (voir rubrique 4.5). La co-administration d'EMEND avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

La co-administration d'EMEND et de substances actives qui inhibent l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télithromycine, la néfazodone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une élévation des concentrations plasmatiques de l'aprèpitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.5).

#### Co-administration avec les contraceptifs hormonaux

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND (voir rubrique 4.5).

Pour plus d'informations sur les interactions possibles de l'aprèpitant à des doses plus élevées et des doses multiples, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit d'EMEND 80 mg gélules et EMEND 125 mg gélules.

#### Excipients

EMEND contient du saccharose. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'aprépitant est un substrat ainsi qu'un inhibiteur dose-dépendant et un inducteur du CYP3A4. L'aprépitant est également un inducteur du CYP2C9. Au cours du traitement, la dose unique de 40 mg d'aprépitant recommandée pour la prévention des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) entraîne une faible inhibition du CYP3A4. Après la fin du traitement, EMEND entraîne une induction transitoire légère du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation. L'aprépitant a été étudié à des doses plus élevées. Au cours du traitement des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (NVIC), le schéma posologique de 3 jours de 125 mg/80 mg d'aprépitant inhibe modérément le CYP3A4. L'aprépitant ne semble pas interagir avec le transporteur de la glycoprotéine P comme le suggère l'absence d'interaction de l'aprépitant avec la digoxine.

### Effet de l'aprépitant sur la pharmacocinétique d'autres substances actives

#### *Inhibition du CYP3A4*

En tant que faible inhibiteur du CYP3A4, l'aprépitant (40 mg) peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques des substances actives administrées de façon concomitante par voie orale et qui sont métabolisées par le CYP3A4. L'exposition totale de substrats du CYP3A4 administrés par voie orale peut augmenter jusqu'à 1,5 fois environ après une dose unique de 40 mg d'aprépitant ; l'effet attendu de l'aprépitant sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse est moindre.

EMEND 40 mg doit être administré avec prudence chez les patients recevant du pimozide, de la terfénaire, de l'astémizole, du cisapride ou des alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle. L'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant pourrait entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives, susceptible de provoquer des réactions graves.

#### *Corticostéroïdes*

Dexaméthasone : une dose unique de 40 mg d'aprépitant, co-administrée avec une dose orale unique de 20 mg de dexaméthasone, a entraîné une élévation de l'ASC de la dexaméthasone de 1,45 fois. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Méthylprednisolone : bien que la co-administration de méthylprednisolone avec une dose unique de 40 mg d'aprépitant n'ait pas été étudiée, une dose unique de 40 mg d'aprépitant entraîne une faible inhibition du CYP3A4 et il n'est pas attendu de modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques de la méthylprednisolone. Par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé.

#### *Midazolam*

L'ASC du midazolam, administré par voie orale en dose unique de 2 mg, a augmenté de 1,2 fois lors de la co-administration d'une dose orale unique de 40 mg d'aprépitant ; cet effet n'a pas été considéré comme cliniquement important.

#### *Induction*

En tant qu'inducteur léger du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation, l'aprépitant peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats éliminés par ces voies au cours des deux semaines suivant la mise en route du traitement. Pour les substrats du CYP2C9 et du CYP3A4, l'induction est transitoire avec un effet maximum atteint après 3 à 5 jours. L'effet peut persister pendant quelques jours, et on s'attend à ce qu'il soit cliniquement non significatif deux semaines après la fin du traitement par EMEND. Il n'y a pas de données concernant les effets sur le CYP2C8 et le CYP2C19. L'administration concomitante d'EMEND et de substances actives connues pour être métabolisées par le CYP2C9 (telles que la phénytoïne, la warfarine) peut entraîner une baisse des concentrations plasmatiques de ces substances actives. Sur la base des études d'interaction avec le tolbutamide et les contraceptifs oraux, l'exposition totale des substances actives métabolisées par le CYP2C9 ou le CYP3A4 et administrées de façon concomitante peut être réduite jusqu'à 15-30 %.

### *Contraceptifs hormonaux*

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND.

### *Antagonistes 5-HT<sub>3</sub>*

Au cours des études cliniques d'interaction, l'aprépitant n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ondansétron, du granisétron ou de l'hydrodolasétron (le métabolite actif du dolasétron).

### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'aprépitant

La co-administration d'EMEND et de substances actives inhibant l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une augmentation de plusieurs fois des concentrations plasmatiques d'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.4).

La co-administration d'EMEND et de substances actives induisant fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, une telle association entraînant des diminutions des concentrations plasmatiques d'aprépitant et donc une diminution de l'efficacité. La co-administration d'EMEND et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

### *Kétoconazole*

Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant à J5 d'un schéma posologique de 10 jours de 400 mg/jour de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprépitant a augmenté d'environ 5 fois et la demi-vie terminale moyenne de l'aprépitant a augmenté d'environ 3 fois.

### *Rifampicine*

Lors de l'administration d'une dose unique de 375 mg d'aprépitant à J9 d'un schéma posologique de 14 jours de 600 mg/jour de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprépitant a diminué de 91 % et la demi-vie terminale moyenne a diminué de 68 %.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Contraception chez les hommes et les femmes

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Grossesse

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de l'aprépitant chez la femme enceinte. Dans des études chez l'animal, il n'a pas été mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les effets potentiels des altérations de la régulation de la neurokinine sur la reproduction ne sont pas connus. EMEND ne doit pas être utilisé au cours d'une grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

### Allaitement

L'aprépitant est excrété dans le lait des rates allaitantes. On ne sait pas si l'aprépitant est excrété dans le lait maternel humain ; par conséquent, il n'est pas recommandé d'allaiter au cours d'un traitement par EMEND.

## Fécondité

Les études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la procréation, la fertilité, le développement embryonnaire ou fœtal, ou le nombre de spermatozoïdes et leur motilité (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

EMEND peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir après la prise d'EMEND (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de l'aprépitant a été évalué chez environ 6 500 sujets.

Des événements indésirables ont été rapportés chez environ 4 % des patients traités par 40 mg d'aprépitant, par rapport à environ 6 % des patients traités par 4 mg d'ondansétron par voie intraveineuse. Dans des études cliniques contrôlées chez des patients recevant une anesthésie générale, 564 patients ont reçu 40 mg d'aprépitant par voie orale et 538 patients ont reçu 4 mg d'ondansétron par voie intraveineuse. La plupart des événements indésirables rapportés dans ces études cliniques ont été décrits avec une intensité légère à modérée.

L'événement indésirable le plus fréquent, rapporté avec une incidence supérieure chez les patients traités par 40 mg d'aprépitant (1,1 %) comparés à ceux recevant de l'ondansétron (1,0 %), a été l'élévation des ALAT.

### Liste des événements indésirables présentée sous forme de tableau

Les événements indésirables suivants ont été observés avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux traités par l'ondansétron dans les études réalisées dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) ou depuis la mise sur le marché :

Définition des fréquences : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classes de systèmes d'organes	Evénement indésirable	Fréquence
Troubles du système immunitaire	réactions d'hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques	fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	insomnie	peu fréquent
Affections du système nerveux	dysarthrie, hypoesthésie, troubles sensoriels	peu fréquent
Affections oculaires	myosis, baisse de l'acuité visuelle	peu fréquent
Affections cardiaques	bradycardie	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	dyspnée, respiration sifflante	peu fréquent
Affections gastro-intestinales	douleur abdominale haute, bruits intestinaux anormaux, bouche sèche, nausées, gêne stomacale, constipation*, subiléus*	peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	prurit, rash, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell	fréquence indéterminée
Investigations	élévation des ALAT	fréquent

\* Rapporté chez des patients prenant une plus forte dose d'aprépitant

### Description de certains événements indésirables

D'autres événements indésirables ont été observés chez des patients traités par l'aprépitant (selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg) pour des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (NVIC) avec une incidence supérieure à celle observée avec le traitement standard : distension abdominale, douleur abdominale, acné, anémie, anxiété, élévation des ASAT, asthénie, élévation des phosphatases alcalines sanguines, diminution du sodium sanguin, candidose, troubles cardiovasculaires, gêne thoracique, troubles cognitifs, conjonctivite, toux, perte de l'appétit, désorientation, étourdissements, perforation d'ulcère duodéal, dysgueusie, dyspepsie, dysurie, éructation, humeur euphorique, selles dures, fatigue, neutropénie fébrile, flatulence, modifications de la démarche, reflux gastro-œsophagien, présence de glucose dans les urines, hoquet, bouffées de chaleur, hyperhydrose, léthargie, malaise, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, nausées\*, colite neutropénique, diminution du nombre de neutrophiles, œdème, douleur oro-pharyngée, palpitations, réaction de photosensibilité, pollakiurie, polydipsie, écoulement rétro-nasal, rash pruritique, présence de globules rouges dans les urines, séborrhée, lésions cutanées, éternuements, somnolence, infection à staphylocoques, stomatite, irritation de la gorge, acouphènes, augmentation de la diurèse, vomissements\*, perte de poids.

\* Les nausées et vomissements étaient des paramètres d'efficacité au cours des 5 premiers jours suivant la chimiothérapie et n'étaient rapportés comme événements indésirables qu'ensuite.

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, EMEND doit être arrêté et des mesures générales symptomatiques ainsi qu'une surveillance clinique doivent être mises en œuvre. En raison de l'activité antiémétique de l'aprépitant, les médicaments provoquant des vomissements peuvent ne pas être efficaces.

L'aprépitant ne peut être éliminé par hémodialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséux, code ATC : A04AD12

L'aprépitant est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>) humaine.

Dans 2 études cliniques multicentriques de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées par un comparateur actif, en groupes parallèles, l'aprépitant a été comparé à l'ondansétron dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) chez 1 658 patients subissant une chirurgie abdominale ouverte. La majorité des patients était des femmes (> 90 %), subissant majoritairement une chirurgie gynécologique. Les patients ont été randomisés pour recevoir 40 mg d'aprépitant, 125 mg d'aprépitant ou 4 mg d'ondansétron. L'aprépitant a été administré par voie orale avec 50 ml d'eau, 1 à 3 heures avant l'anesthésie. L'ondansétron a été donné par voie intraveineuse juste avant l'induction de l'anesthésie. L'activité anti-émétisante de l'aprépitant a été évaluée au cours de la période de 0 à 48 heures après la fin de la chirurgie.

Les résultats ont montré qu'un pourcentage plus élevé de patients ont répondu de façon complète (pas de vomissements et pas de recours à un traitement de secours) en post-opératoire avec 40 mg d'aprépitant comparés à 4 mg d'ondansétron (la borne inférieure de l'intervalle de confiance est 0,0 ; ce qui indique une significativité limite), tels que décrit dans le Tableau 1.

Tableau 1  
 Pourcentage de patients en post-opératoire répondeurs par groupe de traitement  
 Résultats combinés de 2 études de phase III

	Aprépitant 40 mg par voie orale (N = 541)		Ondansétron 4 mg par voie intraveineuse (N = 526)		Différence des pourcentages (%) <sup>§</sup> et IC 95 % <sup>#</sup>	
	n/m	(%)	n/m	(%)	%	IC 95 %
Réponse complète (0-24 heures) <sup>†</sup>	298/541	(55,1)	258/526	(49,0)	5,9	(0,0;11,8)

<sup>†</sup> Réponse complète : Pas de vomissements et pas de recours à un traitement de secours

<sup>§</sup> Différence (%) : Aprépitant 40 mg moins Ondansétron 4 mg

<sup>#</sup> Différence (%) et IC 95 % calculés selon la méthode de Miettinen-Nurminen avec une pondération de type Cochran-Mantel-Haenzel

La diminution du risque de survenue d'un épisode de vomissement sur la période de 0 à 24 heures avec l'aprépitant 40 mg par rapport à l'ondansétron 4 mg a été de 53,3 % (IC 95 % : 35,3 – 66,3) dans une analyse qui exclut les patients au moment où ils ont recours à un traitement de secours.

### Population pédiatrique

Les études évaluant l'utilisation de l'aprépitant dans la population pédiatrique sont en cours (voir rubrique 4.2 pour toute information sur l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'aprépitant présente une pharmacocinétique non linéaire. La clairance et la biodisponibilité absolue diminuent toutes deux avec l'augmentation de la dose.

### Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne de l'aprépitant par voie orale est de 67 % pour la gélule de 80 mg et de 59 % pour la gélule de 125 mg. Le pic moyen de concentration plasmatique ( $C_{max}$ ) de l'aprépitant est survenu aux environs de la 4<sup>ème</sup> heure ( $t_{max}$ ).

Après administration orale d'une dose unique de 40 mg d'EMEND à jeun, l' $ASC_{0-\infty}$  (moyenne  $\pm$  ET) a été de  $8,0 \pm 2,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  et la  $C_{max}$  de  $0,7 \pm 0,24 \mu\text{g/ml}$ . La médiane du  $t_{max}$  a été de 3,0 heures.

La prise concomitante de 40 mg d'aprépitant avec un petit déjeuner standard a diminué la  $C_{max}$  de l'aprépitant de 18 % mais n'a pas modifié l'ASC. Cela n'est pas considéré comme cliniquement important.

### Distribution

L'aprépitant se lie fortement aux protéines, avec une moyenne de 97 %. La moyenne géométrique du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{d,ss}$ ) est d'environ 66 litres chez l'homme.

### Biotransformation

L'aprépitant subit un métabolisme important. Chez le jeune adulte sain, l'aprépitant représente environ 19 % de la radioactivité mesurée au niveau du plasma durant les 72 heures qui suivent l'administration d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant, une prodrogue de l'aprépitant, marqué au [<sup>14</sup>C], ce qui indique une présence substantielle de métabolites au niveau du plasma. Douze métabolites de l'aprépitant ont été identifiés dans le plasma humain. Le métabolisme de l'aprépitant intervient largement via l'oxydation au niveau du cycle de la morpholine et de ses chaînes latérales, les métabolites qui en résultent n'étant que faiblement actifs. Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'aprépitant est tout d'abord métabolisé au niveau du CYP3A4, et potentiellement dans une moindre proportion par les CYP1A2 et CYP2C19.



### Elimination

L'aprépítant n'est pas excrété sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites sont excrétés dans les urines et, par voie biliaire, dans les fèces. Après administration à des sujets sains d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépítant, une prodrogue de l'aprépítant, marqué au [<sup>14</sup>C], 57 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et 45 % dans les fèces.

La clairance plasmatique de l'aprépítant est dose-dépendante et décroît avec l'augmentation de la dose, allant de 60 à 72 ml/min environ dans la fourchette des doses thérapeutiques. La demi-vie terminale est de 9 heures environ après une dose unique de 40 mg.

### Pharmacocinétique chez des populations particulières

*Sujet âgé* : Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépítant à J1 et de 80 mg une fois par jour de J2 à J5, l'ASC<sub>0-24h</sub> de l'aprépítant a été supérieure de 21 % à J1 et de 36 % à J5 chez les sujets âgés (≥ 65 ans) comparés aux jeunes adultes. La C<sub>max</sub> a été supérieure de 10 % à J1 et de 24 % à J5 chez les sujets âgés comparés aux jeunes adultes. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire chez les patients âgés.

*Sexe* : Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépítant, la C<sub>max</sub> de l'aprépítant a été supérieure de 16 % chez les femmes comparées aux hommes. La demi-vie de l'aprépítant a été inférieure de 25 % chez les femmes comparées aux hommes, et son t<sub>max</sub> survient approximativement au même moment. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire en fonction du sexe.

*Insuffisance hépatique* : Une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) n'affecte pas la pharmacocinétique de l'aprépítant de façon cliniquement significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance hépatique légère. On ne peut pas tirer de conclusions concernant l'influence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'aprépítant à partir des données actuellement disponibles. On ne dispose d'aucune donnée clinique ni pharmacocinétique chez les patients en insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

*Insuffisance rénale* : Une dose unique de 240 mg d'aprépítant a été administrée à des patients en insuffisance rénale sévère (CICr < 30 ml/min) et à des patients atteints de néphropathie à un stade terminal nécessitant une hémodialyse.

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, l'ASC<sub>0-∞</sub> de l'aprépítant total (lié ou non aux protéines) a diminué de 21 % et la C<sub>max</sub> a diminué de 32 % comparés à des sujets sains. Chez les patients atteints de néphropathie à un stade terminal et sous hémodialyse, l'ASC<sub>0-∞</sub> de l'aprépítant total a diminué de 42 % et la C<sub>max</sub> a diminué de 32 %. En raison d'une baisse modeste de la liaison protéique de l'aprépítant chez les patients atteints de néphropathie, l'ASC de l'aprépítant non lié et pharmacologiquement actif n'est pas affectée de façon significative chez les patients insuffisants rénaux comparés aux sujets sains. Une hémodialyse réalisée entre 4 et 48 heures après la prise n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépítant ; moins de 0,2 % de la dose a été récupéré au niveau du dialysat.

Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale ni chez les patients atteints d'une néphropathie à un stade terminal sous hémodialyse.

### Relation effet/dose

A l'aide d'un traceur hautement spécifique du récepteur de la NK<sub>1</sub>, des études par tomographie par émission de positrons (TEP) menées auprès de jeunes hommes sains ont montré que l'aprépítant pénètre dans le cerveau et se lie aux récepteurs de la NK<sub>1</sub> de façon dose- et concentrations plasmatiques dépendante. Les concentrations plasmatiques de l'aprépítant obtenues avec le schéma posologique de 3 jours d'EMEND permettent d'envisager un taux de liaison aux récepteurs cérébraux de la NK<sub>1</sub> supérieur à 95 %.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme, sur la base des études conventionnelles de toxicité en doses unique et multiple, de génotoxicité, du potentiel cancérigène, et de toxicité sur la fonction de reproduction. Il convient de noter que l'exposition systémique chez des rats a été inférieure à l'exposition thérapeutique chez l'homme à une dose de 40 mg. En conséquence, il est impossible d'évaluer de façon appropriée les effets potentiels sur la fécondité des rats. Cependant dans une étude de 9 mois menée chez des chiens, aucune modification de poids ou histomorphologique des organes de reproduction mâles n'ont été constatées à des expositions systémiques 35 fois supérieures à l'exposition thérapeutique chez l'homme à une dose de 40 mg. Bien qu'aucun effet indésirable n'ait été noté lors des études sur la fonction de reproduction lorsque des femelles étaient exposées à des niveaux 3,5 à 4 fois au-dessus des niveaux d'exposition thérapeutique chez l'homme à une dose de 40 mg, les effets potentiels des altérations de la régulation de la neurokinine sur la fonction de reproduction sont inconnus.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Saccharose  
Cellulose microcristalline (E 460)  
Hydroxypropyl cellulose (E 463)  
Laurylsulfate de sodium

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer jaune (E 172)

#### Encre d'imprimerie

Gomme laque  
Hydroxyde de potassium  
Oxyde de fer noir (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Différents conditionnements sont disponibles.

Plaquette thermoformée aluminium contenant une gélule de 40 mg.  
5 plaquettes thermoformées aluminium contenant chacune une gélule de 40 mg.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Royaume-Uni

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/007

EU/1/03/262/008

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 11 novembre 2003

Date de dernier renouvellement : 11 novembre 2008

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 80 mg gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 80 mg d'aprépitant.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 80 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Gélules opaques avec un corps et une coiffe blancs, portant les mentions "461" et "80 mg" imprimées radialement à l'encre noire sur le corps.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine chez l'adulte.

Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte.

EMEND 80 mg est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique (voir rubrique 4.2).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

EMEND est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT<sub>3</sub>. La dose recommandée est de 125 mg par voie orale une fois par jour une heure avant le début de la chimiothérapie à J1 et de 80 mg par voie orale une fois par jour à J2 et J3.

Les schémas thérapeutiques suivants sont recommandés pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse émétisante :

*Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante*

	J1	J2	J3	J4
EMEND	125 mg par voie orale	80 mg par voie orale	80 mg par voie orale	-
Dexaméthasone	12 mg par voie orale	8 mg par voie orale	8 mg par voie orale	8 mg par voie orale
Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard des antagonistes 5-HT <sub>3</sub> . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT <sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-	-

**La dexaméthasone** doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1 et le matin de J2 à J4. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.

*Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante*

	J1	J2	J3
EMEND	125 mg par voie orale	80 mg par voie orale	80 mg par voie orale
Dexaméthasone	12 mg par voie orale	-	-
Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard des antagonistes 5-HT <sub>3</sub> . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT <sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-

**La dexaméthasone** doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.

Les données d'efficacité en association avec d'autres corticostéroïdes et d'autres antagonistes 5-HT<sub>3</sub> sont limitées. Pour plus d'informations concernant l'administration simultanée avec des corticostéroïdes, voir rubrique 4.5. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT<sub>3</sub> co-administré.

Populations particulières

*Sujet âgé (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

*Sexe*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Les données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'aprépitant doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'EMEND chez les enfants et adolescents en dessous de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

La gélule doit être avalée entière.

EMEND peut être pris avec ou sans aliments.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Insuffisants hépatiques modérés à sévères

Les données chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. EMEND doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubrique 5.2).

### Interactions avec le CYP3A4

EMEND doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant de façon concomitante par voie orale des substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.5). De plus, l'administration concomitante avec l'irinotécan doit être envisagée avec une prudence toute particulière, cette association pouvant majorer sa toxicité.

La co-administration d'EMEND et d'alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, qui sont des substrats du CYP3A4, peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives. Par conséquent, la prudence s'impose en raison du risque éventuel de toxicité liée à l'ergot de seigle.

La co-administration d'EMEND et de substances actives qui induisent fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, cette association entraînant une réduction des concentrations plasmatiques de l'aprépitant (voir rubrique 4.5). La co-administration d'EMEND avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

La co-administration d'EMEND et de substances actives qui inhibent l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazadone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une élévation des concentrations plasmatiques de l'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.5).

### Co-administration avec la warfarine (un substrat du CYP2C9)

La co-administration d'EMEND et de warfarine entraîne une diminution du temps de Quick, exprimé en INR (International Normalised Ratio). Chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'INR doit être étroitement surveillé au cours du traitement par EMEND et pendant 14 jours après chaque cure de 3 jours d'EMEND (voir rubrique 4.5).

#### Co-administration avec les contraceptifs hormonaux

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

EMEND contient du saccharose. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'aprépitant (125 mg/80 mg) est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4. L'aprépitant est également un inducteur du CYP2C9. Au cours du traitement par EMEND, le CYP3A4 est inhibé. Après la fin du traitement, EMEND entraîne une induction transitoire légère du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation. L'aprépitant ne semble pas interagir avec le transporteur de la glycoprotéine P comme le suggère l'absence d'interaction de l'aprépitant avec la digoxine.

#### Effet de l'aprépitant sur la pharmacocinétique d'autres substances actives

##### *Inhibition du CYP3A4*

En tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, l'aprépitant (125 mg/80 mg) peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques des substances actives administrées de façon concomitante et qui sont métabolisées par le CYP3A4. L'exposition totale de substrats du CYP3A4 administrés par voie orale peut augmenter jusqu'à 3 fois environ au cours du traitement de 3 jours par EMEND ; l'effet attendu de l'aprépitant sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse est moindre. EMEND ne doit pas être administré de façon concomitante avec le pimozide, la terféndine, l'astémizole ou le cisapride (voir rubrique 4.3). L'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant pourrait entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives, susceptible de provoquer des réactions graves ou de mettre en jeu le pronostic vital. La prudence s'impose lors de la co-administration d'EMEND et de substances actives administrées par voie orale, métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diérgotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.4).

##### *Corticostéroïdes*

Dexaméthasone : La dose orale habituelle de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50 % en cas de co-administration avec EMEND selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg. La dose de dexaméthasone au cours des essais cliniques portant sur les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie a été choisie en tenant compte des interactions entre les substances actives (voir rubrique 4.2). L'administration d'EMEND 125 mg en association à 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1, et l'administration d'EMEND 80 mg/jour en association à 8 mg de dexaméthasone par voie orale de J2 à J5, a entraîné une élévation de l'ASC de la dexaméthasone, un substrat du CYP3A4, de 2,2 fois à J1 et J5.

Méthylprednisolone : La dose habituelle de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse doit être réduite d'environ 25 %, et la dose orale habituelle de méthylprednisolone doit être réduite d'environ 50 % en cas de co-administration avec EMEND selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg. L'administration d'EMEND selon le schéma posologique de 125 mg à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3, a augmenté l'ASC de la méthylprednisolone, un substrat du CYP3A4, de 1,3 fois à J1 et de 2,5 fois à J3, lors de la co-administration de 125 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse à J1 et de 40 mg par voie orale à J2 et J3.

Au cours d'un traitement continu avec la méthylprednisolone, l'ASC de la méthylprednisolone peut diminuer ultérieurement dans les 2 semaines qui suivent l'initiation du traitement par EMEND, à cause de l'effet inducteur de l'aprépitant sur le CYP3A4. On peut s'attendre à ce que cet effet soit plus prononcé avec la méthylprednisolone administrée par voie orale.

#### *Médicaments chimiothérapeutiques*

Lors d'études de pharmacocinétique, l'administration d'EMEND à la posologie de 125 mg à J1 et de 80 mg/jour à J2 et J3, n'a pas modifié la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse à J1 ou de la vinorelbine administrée par voie intraveineuse à J1 ou J8. L'effet d'EMEND sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale étant supérieur à celui sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse, une interaction avec les médicaments chimiothérapeutiques administrés par voie orale et métabolisés principalement ou en partie par le CYP3A4 (par exemple, l'étoposide, la vinorelbine) ne peut être exclue. Il est recommandé d'être prudent et une surveillance supplémentaire peut être appropriée chez les patients recevant ce type de médicament par voie orale (voir rubrique 4.4).

#### *Immunosuppresseurs*

Une augmentation transitoire modérée, suivie d'une légère diminution de l'exposition aux immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (tels que la ciclosporine, le tacrolimus, l'évérolimus et le sirolimus) sont attendues au cours du traitement de 3 jours administré pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie (NVIC). La durée de traitement de 3 jours étant courte, les variations de l'exposition limitées et fonction du temps, aucune réduction de la dose de l'immunosuppresseur n'est recommandée pendant ces 3 jours d'administration concomitante avec EMEND.

#### *Midazolam*

Les effets potentiels des concentrations plasmatiques accrues du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés en cas de co-administration de ces médicaments avec EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND a augmenté l'ASC du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, de 2,3 fois à J1 et de 3,3 fois à J5, lorsqu'une dose orale unique de 2 mg de midazolam a été associée à J1 et à J5 au schéma posologique d'EMEND 125 mg à J1 et 80 mg/jour de J2 à J5.

Dans une autre étude réalisée avec le midazolam par voie intraveineuse, EMEND a été administré à la posologie de 125 mg à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3, et 2 mg de midazolam ont été administrés par voie intraveineuse avant l'administration d'EMEND selon le schéma posologique de 3 jours ainsi qu'à J4, J8 et J15. EMEND a augmenté l'ASC du midazolam de 25 % à J4 et a diminué l'ASC du midazolam de 19 % à J8 et de 4 % à J15. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement importants.

Dans une troisième étude réalisée avec le midazolam par voie intraveineuse et par voie orale, EMEND a été administré à la posologie de 125 mg à J1 et 80 mg/j à J2 et J3, associé à 32 mg d'ondansétron à J1, à 12 mg de dexaméthasone à J1 et 8 mg de dexaméthasone de J2 à J4. Cette association (c'est-à-dire EMEND, ondansétron et dexaméthasone) a diminué l'ASC du midazolam administré par voie orale de 16 % à J6, 9 % à J8, 7 % à J15 et 17 % à J22. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement importants.

Une étude supplémentaire a été réalisée avec administration intraveineuse de midazolam et d'EMEND. 2 mg de midazolam ont été administrés par voie intraveineuse 1 heure après une prise unique d'EMEND 125 mg par voie orale. L'ASC plasmatique du midazolam a été augmentée de 1,5 fois. Cet effet n'a pas été considéré comme cliniquement important.

#### *Induction*

En tant qu'inducteur léger du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation, l'aprépitant peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats éliminés par ces voies au cours des deux semaines suivant la mise en route du traitement. Cet effet peut n'apparaître qu'après la fin du



traitement de 3 jours par EMEND. Pour les substrats du CYP2C9 et du CYP3A4, l'induction est transitoire avec un effet maximum atteint 3 à 5 jours après la fin du traitement de 3 jours par EMEND. L'effet persiste pendant quelques jours, diminue ensuite lentement et est cliniquement non significatif deux semaines après la fin du traitement par EMEND. Une induction légère de la glucuronidation est également constatée avec 80 mg d'aprépitant administrés par voie orale pendant 7 jours. Il n'y a pas de données concernant les effets sur le CYP2C8 et le CYP2C19. La prudence s'impose lors de l'administration, pendant cette période, de warfarine, d'acénocoumarol, de tolbutamide, de phénytoïne ou d'autres substances actives connues pour être métabolisées par le CYP2C9.

#### *Warfarine*

Chez les patients sous traitement chronique par la warfarine, le temps de Quick (INR) doit être surveillé étroitement au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 semaines suivant chaque cure de 3 jours d'EMEND pour la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (voir rubrique 4.4). Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'EMEND à J1, et de 80 mg/jour à J2 et J3, à des sujets sains stabilisés traités au long cours par la warfarine, il n'y a pas eu d'effet d'EMEND sur l'ASC plasmatique de la R(+) ou de la S(-) warfarine à J3 ; cependant, il y a eu une réduction de 34 % de la concentration résiduelle de la S(-) warfarine (un substrat du CYP2C9), accompagnée d'une diminution de 14 % de l'INR, 5 jours après la fin du traitement par EMEND.

#### *Tolbutamide*

EMEND, administré à la dose de 125 mg à J1 et de 80 mg/jour à J2 et J3, a abaissé l'ASC du tolbutamide (un substrat du CYP2C9) de 23 % à J4, de 28 % à J8 et de 15 % à J15, lors de l'administration d'une dose orale unique de 500 mg de tolbutamide avant l'administration d'EMEND selon le schéma posologique de 3 jours et à J4, J8 et J15.

#### *Contraceptifs hormonaux*

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND.

Dans une étude clinique, des doses uniques d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone ont été administrées de J1 à J21 avec EMEND pris selon le schéma posologique de 125 mg à J8 et 80 mg/jour à J9 et J10, associé à 32 mg d'ondansétron par voie intraveineuse à J8 et à la dexaméthasone par voie orale à la posologie de 12 mg à J8 et 8 mg/jour à J9, J10 et J11. Dans cette étude, il y a eu, de J9 à J21, une diminution allant jusqu'à 64 % des concentrations résiduelles d'éthinylestradiol et une diminution allant jusqu'à 60 % des concentrations résiduelles de noréthindrone.

#### *Antagonistes 5-HT<sub>3</sub>*

Au cours des études cliniques d'interaction, l'aprépitant n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ondansétron, du granisétron ou de l'hydrodolasétron (le métabolite actif du dolasétron).

#### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'aprépitant

La co-administration d'EMEND et de substances actives inhibant l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une augmentation de plusieurs fois des concentrations plasmatiques d'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.4).

La co-administration d'EMEND et de substances actives induisant fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, une telle association entraînant des diminutions des concentrations plasmatiques de l'aprépitant et donc une

diminution de l'efficacité d'EMEND. La co-administration d'EMEND et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

#### *Kétoconazole*

Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'aprèpitant à J5 d'un schéma posologique de 10 jours de 400 mg/jour de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprèpitant a augmenté d'environ 5 fois et la demi-vie terminale moyenne de l'aprèpitant a augmenté d'environ 3 fois.

#### *Rifampicine*

Lors de l'administration d'une dose unique de 375 mg d'aprèpitant à J9 d'un schéma posologique de 14 jours de 600 mg/jour de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprèpitant a diminué de 91 % et la demi-vie terminale moyenne a diminué de 68 %.

### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Contraception chez les hommes et les femmes

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Grossesse

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de l'aprèpitant chez la femme enceinte. La toxicité potentielle de l'aprèpitant sur la reproduction n'a pas été complètement décrite, car les niveaux d'exposition supérieurs à ceux obtenus chez l'Homme en thérapeutique à la dose de 125 mg/80 mg n'ont pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les effets potentiels des altérations de la régulation de la neurokinine sur la reproduction ne sont pas connus. EMEND ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

#### Allaitement

L'aprèpitant est excrété dans le lait des rates allaitantes. On ne sait pas si l'aprèpitant est excrété dans le lait maternel humain ; par conséquent, il n'est pas recommandé d'allaiter au cours d'un traitement par EMEND.

#### Fécondité

Les effets potentiels de l'aprèpitant sur la fécondité n'ont pas été pleinement définis car les niveaux d'exposition supérieurs à l'exposition chez l'homme n'ont pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la procréation, la fertilité, le développement embryonnaire ou fœtal, ou le nombre de spermatozoïdes et leur motilité (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

EMEND peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir après la prise d'EMEND (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de l'aprèpitant a été évalué chez environ 6 500 sujets.

Les événements indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Hautement Emétisante (CHE), ont été : hoquet (4,6 % versus 2,9 %), élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsie (2,6 % versus 2,0 %), constipation (2,4 % versus 2,0 %), céphalées (2,0 % versus 1,8 %) et perte de l'appétit (2,0 % versus 0,5 %). L'événement indésirable le plus fréquent, rapporté avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Moyennement Emétisante (CME), a été la fatigue (1,4 % versus 0,9 %).

#### Liste des événements indésirables présentée sous forme de tableau

Les événements indésirables suivants ont été observés avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard d'après une analyse poolée des études cliniques réalisées avec des chimiothérapies hautement ou moyennement émétisantes (CHE ou CME), ou depuis la mise sur le marché :

Définition des fréquences : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Événement indésirable	Fréquence
Infections et infestations	candidose, infection à staphylocoques	rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	neutropénie fébrile, anémie	peu fréquent
Affections du système immunitaire	réactions d'hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques	fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	perte de l'appétit	fréquent
	polydipsie	rare
Affections psychiatriques	anxiété	peu fréquent
	désorientation, humeur euphorique	rare
Affections du système nerveux	céphalées	fréquent
	étourdissements, somnolence	peu fréquent
	troubles cognitifs, léthargie, dysgueusie	rare
Affections oculaires	conjonctivite	rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	acouphènes	rare
Affections cardiaques	palpitations	peu fréquent
	bradycardie, troubles cardiovasculaires	rare
Affections vasculaires	bouffées de chaleur	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	hoquet	fréquent
	douleur oro-pharyngée, éternuements, toux, écoulement rétro-nasal, irritation de la gorge	rare
Affections gastro-intestinales	constipation, dyspepsie	fréquent
	éructation, nausées*, vomissements*, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, bouche sèche, flatulence	peu fréquent
	perforation d'ulcère duodénal, stomatite, distension abdominale, selles dures, colite neutropénique	rare

Classes de systèmes d'organes	Événement indésirable	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash, acné	peu fréquent
	réaction de photosensibilité, hyperhydrose, séborrhée, lésions cutanées, rash pruritique, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell	rare
	prurit, urticaire	fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	faiblesse musculaire, spasmes musculaires	rare
Affections du rein et des voies urinaires	dysurie	peu fréquent
	pollakiurie	rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	fréquent
	asthénie, malaise	peu fréquent
	œdème, gêne thoracique, modifications de la démarche	rare
Investigations	élévation des ALAT	fréquent
	élévation des ASAT, élévation des phosphatases alcalines sanguines	peu fréquent
	présence de globules rouges dans les urines, diminution du sodium sanguin, perte de poids, diminution du nombre de neutrophiles, présence de glucose dans les urines, augmentation de la diurèse	rare

\* Les nausées et vomissements étaient des paramètres d'efficacité au cours des 5 premiers jours suivant la chimiothérapie et n'étaient rapportés comme événements indésirables qu'ensuite.

#### Description de certains événements indésirables

Les profils des événements indésirables observés lors de l'extension à des cycles multiples d'études dans le cadre de chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes (CHE et CME), allant jusqu'à 6 cycles supplémentaires de chimiothérapie, ont été généralement similaires à ceux observés au cours du cycle 1.

Dans une étude clinique supplémentaire contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez 1 169 patients recevant de l'aprépitant et une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), le profil des événements indésirables a été généralement similaire à celui observé au cours des autres études réalisées avec l'aprépitant dans le cadre de chimiothérapies hautement émétisantes (CHE).

D'autres événements indésirables ont été rapportés chez des patients traités par l'aprépitant pour des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) avec une incidence supérieure à celle observée chez les patients traités par l'ondansétron : douleur abdominale haute, bruits intestinaux anormaux, constipation\*, dysarthrie, dyspnée, hypoesthésie, insomnie, myosis, nausées, troubles sensoriels, gêne stomacale, sibilés\*, baisse de l'acuité visuelle, respiration sifflante.

\* rapporté chez des patients prenant une plus forte dose d'aprépitant

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, EMEND doit être arrêté et des mesures générales symptomatiques ainsi qu'une surveillance clinique doivent être mises en œuvre. En raison de l'activité antiémétique de l'aprépitant, les médicaments provoquant des vomissements peuvent ne pas être efficaces.

L'aprépitant ne peut être éliminé par hémodialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséux, code ATC : A04AD12

L'aprépitant est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>) humaine.

#### Traitement de 3 jours par l'aprépitant

Au cours de deux études randomisées en double aveugle incluant un total de 1 094 patients sous chimiothérapie avec une dose de cisplatine  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, l'aprépitant en association à un schéma posologique ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un schéma posologique standard (placebo plus 32 mg d'ondansétron administré en intraveineux à J1 plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1 et 8 mg par voie orale deux fois par jour de J2 à J4). Bien qu'une dose intraveineuse de 32 mg d'ondansétron ait été utilisée dans les études cliniques, celle-ci n'est plus la dose recommandée. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT<sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée.

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite suivant : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du Cycle 1. Les résultats ont été évalués individuellement pour chaque étude ainsi que pour les 2 études combinées.

Un résumé des résultats clés issus de l'analyse combinée des études est donné dans le Tableau 1.

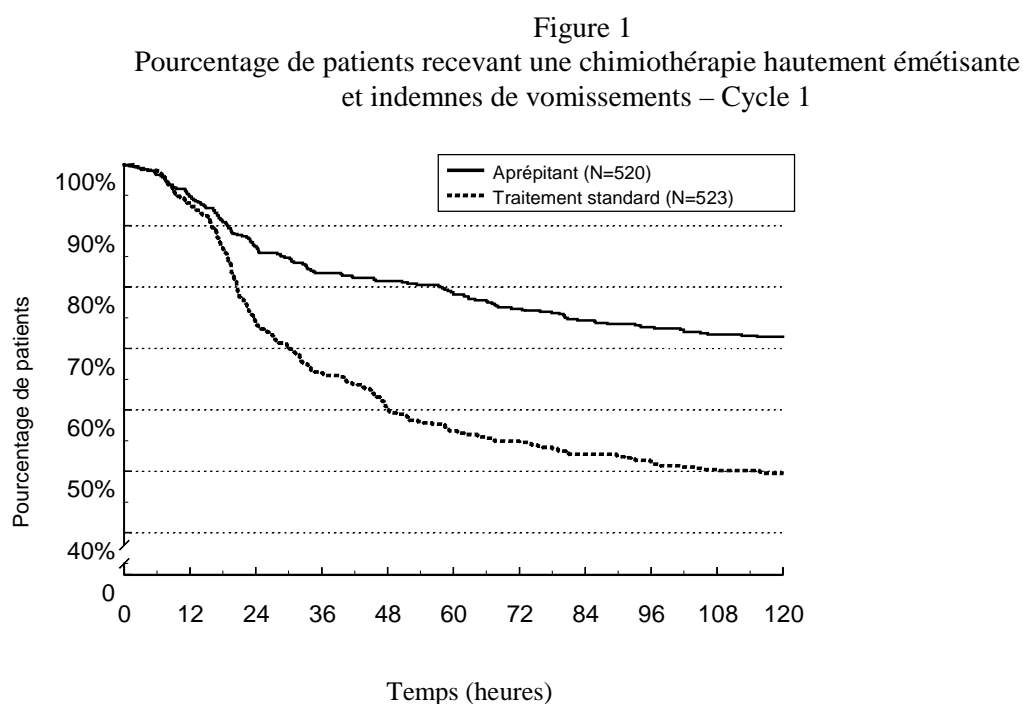
Tableau 1  
Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement - Cycle 1

CRITERES COMPOSITES	Aprépitant (N= 521) <sup>†</sup> %	Traitement standard (N= 524) <sup>†</sup> %	Différences* %	(IC 95 %)
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	67,7	47,8	19,9	(14,0 ; 25,8)
0-24 heures	86,0	73,2	12,7	(7,9 ; 17,6)
25-120 heures	71,5	51,2	20,3	(14,5 ; 26,1)
<b>CRITERES INDIVIDUELS</b>				
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	71,9	49,7	22,2	(16,4 ; 28,0)
0-24 heures	86,8	74,0	12,7	(8,0 ; 17,5)
25-120 heures	76,2	53,5	22,6	(17,0 ; 28,2)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	72,1	64,9	7,2	(1,6 ; 12,8)
25-120 heures	74,0	66,9	7,1	(1,5 ; 12,6)

\*Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction du sexe et des chimiothérapies concomitantes, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire du risque relatif et des modèles logistiques.

<sup>†</sup> Un patient dans le groupe aprépitant a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase retardée, ses données n'étant disponibles que pour la phase aiguë ; un patient recevant le traitement standard a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase aiguë, ses données n'étant disponibles que pour la phase retardée.

Dans l'analyse combinée, le temps estimé jusqu'au premier vomissement est donné par la courbe de Kaplan-Meier sur la Figure 1.



Des différences statistiquement significatives dans l'efficacité ont également été observées individuellement dans chacune des 2 études.

Dans le cadre de ces 2 mêmes études cliniques, 851 patients ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 5 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprepitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, réalisée sur un total de 866 patients (864 femmes, 2 hommes) recevant une chimiothérapie comprenant soit du cyclophosphamide 750-1500 mg/m<sup>2</sup>, soit du cyclophosphamide 500-1500 mg/m<sup>2</sup> et de la doxorubicine ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) ou de l'épirubicine ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), l'aprepitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un traitement standard (placebo plus 8 mg d'ondansétron par voie orale (2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3) plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1).

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du Cycle 1.

Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le Tableau 2.

Tableau 2  
Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement - Cycle 1

CRITERES COMPOSITES	Aprépitant (N= 433) <sup>†</sup>	Traitement standard (N= 424)	Différences*	
	%	%	%	(IC 95 %)
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	50,8	42,5	8,3	(1,6 ; 15,0)
0-24 heures	75,7	69,0	6,7	(0,7 ; 12,7)
25-120 heures	55,4	49,1	6,3	(-0,4 ; 13,0)
<b>CRITERES INDIVIDUELS</b>				
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	75,7	58,7	17,0	(10,8 ; 23,2)
0-24 heures	87,5	77,3	10,2	( 5,1 ; 15,3)
25-120 heures	80,8	69,1	11,7	( 5,9 ; 17,5)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	60,9	55,7	5,3	(-1,3 ; 11,9)
0-24 heures	79,5	78,3	1,3	(-4,2 ; 6,8)
25-120 heures	65,3	61,5	3,9	(-2,6 ; 10,3)

\* Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction de la tranche d'âge (< 55 ans, ≥ 55 ans) et du groupe d'investigateur, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire du risque relatif et des modèles logistiques.

<sup>†</sup> Un patient dans le groupe aprépitant a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase retardée, ses données n'étant disponibles que pour la phase aiguë.

Dans le cadre de cette même étude clinique, 744 patients ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 3 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprépitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une seconde étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, sur des groupes parallèles, l'aprépitant a été comparé au traitement standard chez 848 patients (652 femmes, 196 hommes) recevant une chimiothérapie qui comportait une administration intraveineuse, quelle que soit la dose d'oxaliplatine, de carboplatine, d'épirubicine, d'idarubicine, d'ifosfamide, d'irinotécan, de daunorubicine, de doxorubicine ; du cyclophosphamide par voie intraveineuse (< 1 500 mg/m<sup>2</sup>) ; ou de la cytarabine par voie intraveineuse (> 1g/m<sup>2</sup>). Les patients sous aprépitant recevaient une chimiothérapie pour divers types de tumeurs dont 52 % de cancers du sein, 21 % de cancers gastro-intestinaux y compris le cancer colorectal, 13 % de cancers pulmonaires et 6 % de cancers gynécologiques. L'aprépitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé au traitement standard (placebo associé à 8 mg d'ondansétron par voie orale (2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3) plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1).

L'efficacité était basée sur l'évaluation du critère primaire et du principal critère secondaire suivants : pas de vomissements pendant toute la période (de 0 à 120 heures après la chimiothérapie), évaluation de la sécurité d'emploi et de la tolérance de l'aprépitant pour le traitement des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (NVIC) ainsi que la réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours) pendant toute la période (0 à 120 heures après la chimiothérapie). De plus, le critère "Pas de nausées significatives pendant toute la période (0-120 heures après la chimiothérapie)" a été évalué à titre exploratoire et dans les phases aiguë et retardée sous forme d'analyse post-hoc.

Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le tableau 3.

Tableau 3  
Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement pour l'étude 2 - Cycle 1

	Aprépitant (N= 425) %	Traitement standard (N= 406) %	Différences* %	(IC 95 %)
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	68,7	56,3	12,4	( 5,9 ; 18,9)
0-24 heures	89,2	80,3	8,9	( 4,0 ; 13,8)
25-120 heures	70,8	60,9	9,9	( 3,5 ; 16,3)
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	76,2	62,1	14,1	( 7,9 ; 20,3)
0-24 heures	92,0	83,7	8,3	( 3,9 ; 12,7)
25-120 heures	77,9	66,8	11,1	( 5,1 ; 17,1)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	73,6	66,4	7,2	(1,0 ; 13,4)
0-24 heures	90,9	86,3	4,6	( 0,2 ; 9,0)
25-120 heures	74,9	69,5	5,4	( -0,7 ; 11,5)

\* Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction du sexe et de la localisation de la tumeur, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire utilisant des modèles logistiques.

Le bénéfice du traitement par l'aprèpitant associé au traitement standard dans la population totale de l'étude est principalement dû aux résultats observés chez les patients faiblement contrôlés par le traitement standard tels que les femmes, même si les résultats sont supérieurs en nombre quels que soient l'âge, le type de tumeur ou le sexe. La réponse complète à l'aprèpitant et au traitement standard a été atteinte chez respectivement 209/324 (65 %) et 161/320 (50 %) des femmes et chez 83/101 (82 %) et 68/87 (78 %) des hommes.

#### Population pédiatrique

Les études évaluant l'utilisation de l'aprèpitant dans la population pédiatrique sont en cours (voir rubrique 4.2 pour toute information sur l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'aprèpitant présente une pharmacocinétique non linéaire. La clairance et la biodisponibilité absolue diminuent toutes deux avec l'augmentation de la dose.

#### Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne de l'aprèpitant par voie orale est de 67 % pour la gélule de 80 mg et de 59 % pour la gélule de 125 mg. Le pic moyen de concentration plasmatique ( $C_{max}$ ) de l'aprèpitant est survenu aux environs de la 4ème heure ( $t_{max}$ ). L'administration orale de la gélule avec un petit déjeuner standard d'environ 800 Kcal a entraîné une augmentation de 40 % de l'ASC de l'aprèpitant. Cette augmentation n'est pas jugée pertinente sur le plan clinique.

La pharmacocinétique de l'aprèpitant est non linéaire sur l'éventail des doses cliniques. Chez le jeune adulte sain, l'augmentation de l'ASC<sub>0-∞</sub> a été de 26 % supérieure à la proportionnalité de la dose, pour des doses uniques de 80 et de 125 mg administrées non à jeun.

Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'EMEND à J1 et de 80 mg une fois par jour à J2 et J3, l'ASC<sub>0-24h</sub> (moyenne ± ET) a été de 19,6 ± 2,5 µg•h/ml et de 21,2 ± 6,3 µg•h/ml à J1 et J3 respectivement. La  $C_{max}$  a été de 1,6 ± 0,36 µg/ml et de 1,4 ± 0,22 µg/ml à J1 et J3 respectivement.



### Distribution

L'aprépitant se lie fortement aux protéines, avec une moyenne de 97 %. La moyenne géométrique du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{d_{ss}}$ ) est d'environ 66 litres chez l'homme.

### Biotransformation

L'aprépitant subit un métabolisme important. Chez le jeune adulte sain, l'aprépitant représente environ 19 % de la radioactivité mesurée au niveau du plasma durant les 72 heures qui suivent l'administration d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant, une prodrogue de l'aprépitant, marqué au [ $^{14}\text{C}$ ], ce qui indique une présence substantielle de métabolites au niveau du plasma. Douze métabolites de l'aprépitant ont été identifiés dans le plasma humain. Le métabolisme de l'aprépitant intervient largement via l'oxydation au niveau du cycle de la morpholine et de ses chaînes latérales, les métabolites qui en résultent n'étant que faiblement actifs. Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'aprépitant est tout d'abord métabolisé au niveau du CYP3A4, et potentiellement dans une moindre proportion par les CYP1A2 et CYP2C19.

### Élimination

L'aprépitant n'est pas excrété sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites sont excrétés dans les urines et, par voie biliaire, dans les fèces. Après administration à des sujets sains d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant, une prodrogue de l'aprépitant, marqué au [ $^{14}\text{C}$ ], 57 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et 45 % dans les fèces.

La clairance plasmatique de l'aprépitant est dose-dépendante et décroît avec l'augmentation de la dose, allant de 60 à 72 ml/min environ dans la fourchette des doses thérapeutiques. La demi-vie terminale varie d'environ 9 à 13 heures.

### Pharmacocinétique chez des populations particulières

*Sujet âgé* : Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant à J1 et de 80 mg une fois par jour de J2 à J5, l' $ASC_{0-24h}$  de l'aprépitant a été supérieure de 21 % à J1 et de 36 % à J5 chez les sujets âgés ( $\geq 65$  ans) comparés aux jeunes adultes. La  $C_{max}$  a été supérieure de 10 % à J1 et de 24 % à J5 chez les sujets âgés comparés aux jeunes adultes. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire chez les patients âgés.

*Sexe* : Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant, la  $C_{max}$  de l'aprépitant a été supérieure de 16 % chez les femmes comparées aux hommes. La demi-vie de l'aprépitant a été inférieure de 25 % chez les femmes comparées aux hommes, et son  $t_{max}$  survient approximativement au même moment. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire en fonction du sexe.

*Insuffisance hépatique* : Une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) n'affecte pas la pharmacocinétique de l'aprépitant de façon cliniquement significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance hépatique légère. On ne peut pas tirer de conclusions concernant l'influence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'aprépitant à partir des données actuellement disponibles. On ne dispose d'aucune donnée clinique ni pharmacocinétique chez des patients en insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

*Insuffisance rénale* : Une dose unique de 240 mg d'aprépitant a été administrée à des patients en insuffisance rénale sévère ( $ClCr < 30$  ml/min) et à des patients atteints de néphropathie à un stade terminal nécessitant une hémodialyse.

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, l' $ASC_{0-\infty}$  de l'aprépitant total (lié ou non aux protéines) a diminué de 21 % et la  $C_{max}$  a diminué de 32 % comparées à des sujets sains. Chez les patients atteints de néphropathie à un stade terminal et sous hémodialyse, l' $ASC_{0-\infty}$  de l'aprépitant total a diminué de 42 % et la  $C_{max}$  a diminué de 32 %. En raison d'une baisse modeste de la liaison

protéique de l'aprépitant chez les patients atteints de néphropathie, l'ASC de l'aprépitant non lié et pharmacologiquement actif n'est pas affectée de façon significative chez les patients insuffisants rénaux comparés aux sujets sains. Une hémodialyse réalisée entre 4 et 48 heures après la prise n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépitant ; moins de 0,2 % de la dose a été récupéré au niveau du dialysat.

Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale ni chez les patients atteints d'une néphropathie à un stade terminal sous hémodialyse.

#### Relation effet/dose

A l'aide d'un traceur hautement spécifique du récepteur de la NK<sub>1</sub>, des études par tomographie par émission de positrons (TEP) menées auprès de jeunes hommes sains ont montré que l'aprépitant pénètre dans le cerveau et se lie aux récepteurs de la NK<sub>1</sub> de façon dose- et concentrations plasmatiques dépendante. Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant obtenues avec le schéma posologique de 3 jours d'EMEND permettent d'envisager un taux de liaison aux récepteurs cérébraux de la NK<sub>1</sub> supérieur à 95 %.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'Homme, sur la base des études conventionnelles de toxicité en doses unique et multiple, de génotoxicité, du potentiel cancérigène, et de toxicité sur la fonction de reproduction. Toutefois, il convient de noter que l'exposition systémique chez des rongeurs a été comparable voire inférieure à l'exposition chez l'homme à des doses thérapeutiques de 125 mg/80 mg. En particulier, bien qu'aucun effet indésirable n'ait été noté lors des études sur la fonction de reproduction à des niveaux d'exposition humaine, les expositions chez l'animal ne sont pas suffisantes pour permettre une évaluation adéquate du risque chez l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Saccharose  
Cellulose microcristalline (E 460)  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Laurylsulfate de sodium

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)

#### Encre d'imprimerie

Gomme laque  
Hydroxyde de potassium  
Oxyde de fer noir (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Différents conditionnements avec des dosages différents sont disponibles.

Plaquette thermoformée aluminium contenant une gélule de 80 mg.

Plaquette thermoformée aluminium contenant deux gélules de 80 mg.

5 plaquettes thermoformées aluminium contenant chacune une gélule de 80 mg.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Royaume-Uni

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/001

EU/1/03/262/002

EU/1/03/262/003

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 11 novembre 2003

Date de dernier renouvellement : 11 novembre 2008

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 125 mg gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 125 mg d'aprépitant.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 125 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Gélules opaques avec un corps blanc et une coiffe rose, portant les mentions "462" et "125 mg" imprimées radialement à l'encre noire sur le corps.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine chez l'adulte.

Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte.

EMEND 125 mg est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique (voir rubrique 4.2).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

EMEND est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT<sub>3</sub>. La dose recommandée est de 125 mg par voie orale une fois par jour une heure avant le début de la chimiothérapie à J1 et de 80 mg par voie orale une fois par jour à J2 et J3.

Les schémas thérapeutiques suivants sont recommandés pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse émétisante :

*Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante*

	J1	J2	J3	J4
EMEND	125 mg par voie orale	80 mg par voie orale	80 mg par voie orale	-
Dexaméthasone	12 mg par voie orale	8 mg par voie orale	8 mg par voie orale	8 mg par voie orale
Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard des antagonistes 5-HT <sub>3</sub> . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT <sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-	-

**La dexaméthasone** doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1 et le matin de J2 à J4. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.

*Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante*

	J1	J2	J3
EMEND	125 mg par voie orale	80 mg par voie orale	80 mg par voie orale
Dexaméthasone	12 mg par voie orale	-	-
Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard des antagonistes 5-HT <sub>3</sub> . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT <sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-

**La dexaméthasone** doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.

Les données d'efficacité en association avec d'autres corticostéroïdes et d'autres antagonistes 5-HT<sub>3</sub> sont limitées. Pour plus d'informations concernant l'administration simultanée avec des corticostéroïdes, voir rubrique 4.5. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT<sub>3</sub> co-administré.

Populations particulières

*Sujet âgé (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

*Sexe*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Les données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'aprépitant doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'EMEND chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

La gélule doit être avalée entière.

EMEND peut être pris avec ou sans aliments.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Insuffisants hépatiques modérés à sévères

Les données chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. EMEND doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubrique 5.2).

### Interactions avec le CYP3A4

EMEND doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant de façon concomitante par voie orale des substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.5). De plus, l'administration concomitante avec l'irinotécan doit être envisagée avec une prudence toute particulière, cette association pouvant majorer sa toxicité.

La co-administration d'EMEND et d'alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, qui sont des substrats du CYP3A4, peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives. Par conséquent, la prudence s'impose en raison du risque éventuel de toxicité liée à l'ergot de seigle.

La co-administration d'EMEND et de substances actives qui induisent fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, cette association entraînant une réduction des concentrations plasmatiques de l'aprépitant (voir rubrique 4.5). La co-administration d'EMEND avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

La co-administration d'EMEND et de substances actives qui inhibent l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazadone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une élévation des concentrations plasmatiques de l'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.5).

### Co-administration avec la warfarine (un substrat du CYP2C9)

La co-administration d'EMEND et de warfarine entraîne une diminution du temps de Quick, exprimé en INR (International Normalised Ratio). Chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'INR doit être étroitement surveillé au cours du traitement par EMEND et pendant 14 jours après chaque cure de 3 jours d'EMEND (voir rubrique 4.5).

#### Co-administration avec les contraceptifs hormonaux

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

EMEND contient du saccharose. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'aprépitant (125 mg/80 mg) est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4. L'aprépitant est également un inducteur du CYP2C9. Au cours du traitement par EMEND, le CYP3A4 est inhibé. Après la fin du traitement, EMEND entraîne une induction transitoire légère du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation. L'aprépitant ne semble pas interagir avec le transporteur de la glycoprotéine P comme le suggère l'absence d'interaction de l'aprépitant avec la digoxine.

#### Effet de l'aprépitant sur la pharmacocinétique d'autres substances actives

##### *Inhibition du CYP3A4*

En tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, l'aprépitant (125 mg/80 mg) peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques des substances actives administrées de façon concomitante et qui sont métabolisées par le CYP3A4. L'exposition totale de substrats du CYP3A4 administrés par voie orale peut augmenter jusqu'à 3 fois environ au cours du traitement de 3 jours par EMEND ; l'effet attendu de l'aprépitant sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse est moindre. EMEND ne doit pas être administré de façon concomitante avec le pimozide, la terfénaire, l'astémizole ou le cisapride (voir rubrique 4.3). L'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant pourrait entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives, susceptible de provoquer des réactions graves ou de mettre en jeu le pronostic vital. La prudence s'impose lors de la co-administration d'EMEND et de substances actives administrées par voie orale, métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.4).

##### *Corticostéroïdes*

Dexaméthasone : La dose orale habituelle de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50 % en cas de co-administration avec EMEND selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg. La dose de dexaméthasone au cours des essais cliniques portant sur les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie a été choisie en tenant compte des interactions entre les substances actives (voir rubrique 4.2). L'administration d'EMEND 125 mg en association à 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1, et l'administration d'EMEND 80 mg/jour en association à 8 mg de dexaméthasone par voie orale de J2 à J5, a entraîné une élévation de l'ASC de la dexaméthasone, un substrat du CYP3A4, de 2,2 fois à J1 et J5.

Méthylprednisolone : La dose habituelle de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse doit être réduite d'environ 25 %, et la dose orale habituelle de méthylprednisolone doit être réduite d'environ 50 % en cas de co-administration avec EMEND selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg. L'administration d'EMEND selon le schéma posologique de 125 mg à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3, a augmenté l'ASC de la méthylprednisolone, un substrat du CYP3A4, de 1,3 fois à J1 et de 2,5 fois à J3, lors de la co-administration de 125 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse à J1 et de 40 mg par voie orale à J2 et J3.

Au cours d'un traitement continu avec la méthylprednisolone, l'ASC de la méthylprednisolone peut diminuer ultérieurement dans les 2 semaines qui suivent l'initiation du traitement par EMEND, à cause de l'effet inducteur de l'aprépitant sur le CYP3A4. On peut s'attendre à ce que cet effet soit plus prononcé avec la méthylprednisolone administrée par voie orale.

#### *Médicaments chimiothérapeutiques*

Lors d'études de pharmacocinétique, l'administration d'EMEND à la posologie de 125 mg à J1 et de 80 mg/jour à J2 et J3, n'a pas modifié la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse à J1 ou de la vinorelbine administrée par voie intraveineuse à J1 ou J8. L'effet d'EMEND sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale étant supérieur à celui sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse, une interaction avec les médicaments chimiothérapeutiques administrés par voie orale et métabolisés principalement ou en partie par le CYP3A4 (par exemple, l'étoposide, la vinorelbine) ne peut être exclue. Il est recommandé d'être prudent et une surveillance supplémentaire peut être appropriée chez les patients recevant ce type de médicament par voie orale (voir rubrique 4.4).

#### *Immunosuppresseurs*

Une augmentation transitoire modérée, suivie d'une légère diminution de l'exposition aux immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (tels que la ciclosporine, le tacrolimus, l'évérolimus et le sirolimus) sont attendues au cours du traitement de 3 jours administré pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie (NVIC). La durée de traitement de 3 jours étant courte, les variations de l'exposition limitées et fonction du temps, aucune réduction de la dose de l'immunosuppresseur n'est recommandée pendant ces 3 jours d'administration concomitante avec EMEND.

#### *Midazolam*

Les effets potentiels des concentrations plasmatiques accrues du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés en cas de co-administration de ces médicaments avec EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND a augmenté l'ASC du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, de 2,3 fois à J1 et de 3,3 fois à J5, lorsqu'une dose orale unique de 2 mg de midazolam a été associée à J1 et à J5 au schéma posologique d'EMEND 125 mg à J1 et 80 mg/jour de J2 à J5.

Dans une autre étude réalisée avec le midazolam par voie intraveineuse, EMEND a été administré à la posologie de 125 mg à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3, et 2 mg de midazolam ont été administrés par voie intraveineuse avant l'administration d'EMEND selon le schéma posologique de 3 jours ainsi qu'à J4, J8 et J15. EMEND a augmenté l'ASC du midazolam de 25 % à J4 et a diminué l'ASC du midazolam de 19 % à J8 et de 4 % à J15. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement importants.

Dans une troisième étude réalisée avec le midazolam par voie intraveineuse et par voie orale, EMEND a été administré à la posologie de 125 mg à J1 et 80 mg/j à J2 et J3, associé à 32 mg d'ondansétron à J1, à 12 mg de dexaméthasone à J1 et 8 mg de dexaméthasone de J2 à J4. Cette association (c'est-à-dire EMEND, ondansétron et dexaméthasone) a diminué l'ASC du midazolam administré par voie orale de 16 % à J6, 9 % à J8, 7 % à J15 et 17 % à J22. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement importants.

Une étude supplémentaire a été réalisée avec administration intraveineuse de midazolam et d'EMEND. 2 mg de midazolam ont été administrés par voie intraveineuse 1 heure après une prise unique d'EMEND 125 mg par voie orale. L'ASC plasmatique du midazolam a été augmentée de 1,5 fois. Cet effet n'a pas été considéré comme cliniquement important.

#### *Induction*

En tant qu'inducteur léger du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation, l'aprépitant peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats éliminés par ces voies au cours des deux semaines suivant la mise en route du traitement. Cet effet peut n'apparaître qu'après la fin du



traitement de 3 jours par EMEND. Pour les substrats du CYP2C9 et du CYP3A4, l'induction est transitoire avec un effet maximum atteint 3 à 5 jours après la fin du traitement de 3 jours par EMEND. L'effet persiste pendant quelques jours, diminue ensuite lentement et est cliniquement non significatif deux semaines après la fin du traitement par EMEND. Une induction légère de la glucuronidation est également constatée avec 80 mg d'aprépitant administrés par voie orale pendant 7 jours. Il n'y a pas de données concernant les effets sur le CYP2C8 et le CYP2C19. La prudence s'impose lors de l'administration, pendant cette période, de warfarine, d'acénocoumarol, de tolbutamide, de phénytoïne ou d'autres substances actives connues pour être métabolisées par le CYP2C9.

#### *Warfarine*

Chez les patients sous traitement chronique par la warfarine, le temps de Quick (INR) doit être surveillé étroitement au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 semaines suivant chaque cure de 3 jours d'EMEND pour la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (voir rubrique 4.4). Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'EMEND à J1, et de 80 mg/jour à J2 et J3, à des sujets sains stabilisés traités au long cours par la warfarine, il n'y a pas eu d'effet d'EMEND sur l'ASC plasmatique de la R(+) ou de la S(-) warfarine à J3 ; cependant, il y a eu une réduction de 34 % de la concentration résiduelle de la S(-) warfarine (un substrat du CYP2C9), accompagnée d'une diminution de 14 % de l'INR, 5 jours après la fin du traitement par EMEND.

#### *Tolbutamide*

EMEND, administré à la dose de 125 mg à J1 et de 80 mg/jour à J2 et J3, a abaissé l'ASC du tolbutamide (un substrat du CYP2C9) de 23 % à J4, de 28 % à J8 et de 15 % à J15, lors de l'administration d'une dose orale unique de 500 mg de tolbutamide avant l'administration d'EMEND selon le schéma posologique de 3 jours et à J4, J8 et J15.

#### *Contraceptifs hormonaux*

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND.

Dans une étude clinique, des doses uniques d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone ont été administrées de J1 à J21 avec EMEND pris selon le schéma posologique de 125 mg à J8 et 80 mg/jour à J9 et J10, associé à 32 mg d'ondansétron par voie intraveineuse à J8 et à la dexaméthasone par voie orale à la posologie de 12 mg à J8 et 8 mg/jour à J9, J10 et J11. Dans cette étude, il y a eu, de J9 à J21, une diminution allant jusqu'à 64 % des concentrations résiduelles d'éthinylestradiol et une diminution allant jusqu'à 60 % des concentrations résiduelles de noréthindrone.

#### *Antagonistes 5-HT<sub>3</sub>*

Au cours des études cliniques d'interaction, l'aprépitant n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ondansétron, du granisétron ou de l'hydrodolasétron (le métabolite actif du dolasétron).

#### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'aprépitant

La co-administration d'EMEND et de substances actives inhibant l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une augmentation de plusieurs fois des concentrations plasmatiques d'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.4).

La co-administration d'EMEND et de substances actives induisant fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, une telle association entraînant des diminutions des concentrations plasmatiques de l'aprépitant et donc une

diminution de l'efficacité d'EMEND. La co-administration d'EMEND et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

#### *Kétoconazole*

Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'aprèpitant à J5 d'un schéma posologique de 10 jours de 400 mg/jour de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprèpitant a augmenté d'environ 5 fois et la demi-vie terminale moyenne de l'aprèpitant a augmenté d'environ 3 fois.

#### *Rifampicine*

Lors de l'administration d'une dose unique de 375 mg d'aprèpitant à J9 d'un schéma posologique de 14 jours de 600 mg/jour de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprèpitant a diminué de 91 % et la demi-vie terminale moyenne a diminué de 68 %.

### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Contraception chez les hommes et les femmes

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Grossesse

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de l'aprèpitant chez la femme enceinte. La toxicité potentielle de l'aprèpitant sur la reproduction n'a pas été complètement décrite, car les niveaux d'exposition supérieurs à ceux obtenus chez l'Homme en thérapeutique à la dose de 125 mg/80 mg n'ont pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les effets potentiels des altérations de la régulation de la neurokinine sur la reproduction ne sont pas connus. EMEND ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

#### Allaitement

L'aprèpitant est excrété dans le lait des rates allaitantes. On ne sait pas si l'aprèpitant est excrété dans le lait maternel humain ; par conséquent, il n'est pas recommandé d'allaiter au cours d'un traitement par EMEND.

#### Fécondité

Les effets potentiels de l'aprèpitant sur la fécondité n'ont pas été pleinement définis car les niveaux d'exposition supérieurs à l'exposition chez l'homme n'ont pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la procréation, la fertilité, le développement embryonnaire ou fœtal, ou le nombre de spermatozoïdes et leur motilité (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

EMEND peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir après la prise d'EMEND (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de l'aprèpitant a été évalué chez environ 6 500 sujets.

Les événements indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Hautement Emétisante (CHE), ont été : hoquet (4,6 % versus 2,9 %), élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsie (2,6 % versus 2,0 %), constipation (2,4 % versus 2,0 %), céphalées (2,0 % versus 1,8 %) et perte de l'appétit (2,0 % versus 0,5 %). L'événement indésirable le plus fréquent, rapporté avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Moyennement Emétisante (CME), a été la fatigue (1,4 % versus 0,9 %).

#### Liste des événements indésirables présentée sous forme de tableau

Les événements indésirables suivants ont été observés avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard d'après une analyse poolée des études cliniques réalisées avec des chimiothérapies hautement ou moyennement émétisantes (CHE ou CME), ou depuis la mise sur le marché :

Définition des fréquences : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Événement indésirable	Fréquence
Infections et infestations	candidose, infection à staphylocoques	rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	neutropénie fébrile, anémie	peu fréquent
Affections du système immunitaire	réactions d'hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques	fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	perte de l'appétit	fréquent
	polydipsie	rare
Affections psychiatriques	anxiété	peu fréquent
	désorientation, humeur euphorique	rare
Affections du système nerveux	céphalées	fréquent
	étourdissements, somnolence	peu fréquent
	troubles cognitifs, léthargie, dysgueusie	rare
Affections oculaires	conjonctivite	rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	acouphènes	rare
Affections cardiaques	palpitations	peu fréquent
	bradycardie, troubles cardiovasculaires	rare
Affections vasculaires	bouffées de chaleur	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	hoquet	fréquent
	douleur oro-pharyngée, éternuements, toux, écoulement rétro-nasal, irritation de la gorge	rare
Affections gastro-intestinales	constipation, dyspepsie	fréquent
	éructation, nausées*, vomissements*, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, bouche sèche, flatulence	peu fréquent
	perforation d'ulcère duodénal, stomatite, distension abdominale, selles dures, colite neutropénique	rare

Classes de systèmes d'organes	Événement indésirable	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash, acné	peu fréquent
	réaction de photosensibilité, hyperhydrose, séborrhée, lésions cutanées, rash pruritique, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell	rare
	prurit, urticaire	fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	faiblesse musculaire, spasmes musculaires	rare
Affections du rein et des voies urinaires	dysurie	peu fréquent
	pollakiurie	rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	fréquent
	asthénie, malaise	peu fréquent
	œdème, gêne thoracique, modifications de la démarche	rare
Investigations	élévation des ALAT	fréquent
	élévation des ASAT, élévation des phosphatases alcalines sanguines	peu fréquent
	présence de globules rouges dans les urines, diminution du sodium sanguin, perte de poids, diminution du nombre de neutrophiles, présence de glucose dans les urines, augmentation de la diurèse	rare

\* Les nausées et vomissements étaient des paramètres d'efficacité au cours des 5 premiers jours suivant la chimiothérapie et n'étaient rapportés comme événements indésirables qu'ensuite.

#### Description de certains événements indésirables

Les profils des événements indésirables observés lors de l'extension à des cycles multiples d'études dans le cadre de chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes (CHE et CME), allant jusqu'à 6 cycles supplémentaires de chimiothérapie, ont été généralement similaires à ceux observés au cours du cycle 1.

Dans une étude clinique supplémentaire contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez 1 169 patients recevant de l'aprépitant et une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), le profil des événements indésirables a été généralement similaire à celui observé au cours des autres études réalisées avec l'aprépitant dans le cadre de chimiothérapies hautement émétisantes (CHE).

D'autres événements indésirables ont été rapportés chez des patients traités par l'aprépitant pour des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) avec une incidence supérieure à celle observée chez les patients traités par l'ondansétron : douleur abdominale haute, bruits intestinaux anormaux, constipation\*, dysarthrie, dyspnée, hypoesthésie, insomnie, myosis, nausées, troubles sensoriels, gêne stomacale, sibilés\*, baisse de l'acuité visuelle, respiration sifflante.

\* rapporté chez des patients prenant une plus forte dose d'aprépitant

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, EMEND doit être arrêté et des mesures générales symptomatiques ainsi qu'une surveillance clinique doivent être mises en œuvre. En raison de l'activité antiémétique de l'aprépitant, les médicaments provoquant des vomissements peuvent ne pas être efficaces.

L'aprépitant ne peut être éliminé par hémodialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséux, code ATC : A04AD12

L'aprépitant est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>) humaine.

#### Traitement de 3 jours par l'aprépitant

Au cours de deux études randomisées en double aveugle incluant un total de 1 094 patients sous chimiothérapie avec une dose de cisplatine  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, l'aprépitant en association à un schéma posologique ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un schéma posologique standard (placebo plus 32 mg d'ondansétron administré en intraveineux à J1 plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1 et 8 mg par voie orale deux fois par jour de J2 à J4). Bien qu'une dose intraveineuse de 32 mg d'ondansétron ait été utilisée dans les études cliniques, celle-ci n'est plus la dose recommandée. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT<sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée.

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite suivant : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du Cycle 1. Les résultats ont été évalués individuellement pour chaque étude ainsi que pour les 2 études combinées.

Un résumé des résultats clés issus de l'analyse combinée des études est donné dans le Tableau 1.

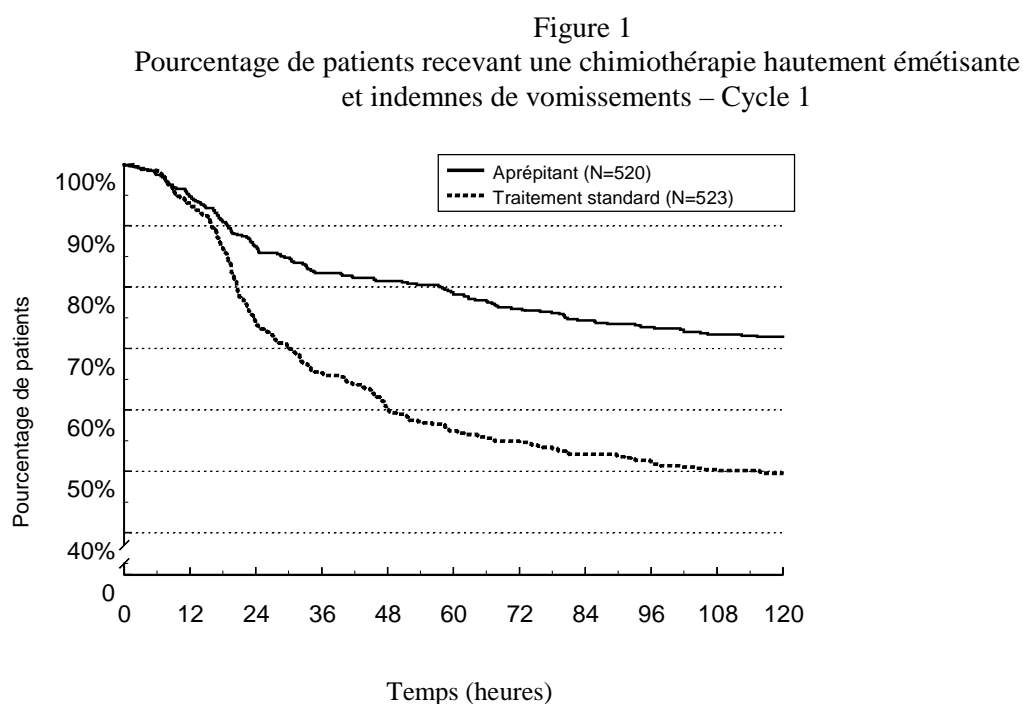
Tableau 1  
Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement - Cycle 1

CRITERES COMPOSITES	Aprépitant	Traitement standard	Différences*	
	(N= 521) <sup>†</sup>	(N= 524) <sup>†</sup>	%	(IC 95 %)
	%	%	%	
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	67,7	47,8	19,9	(14,0 ; 25,8)
0-24 heures	86,0	73,2	12,7	(7,9 ; 17,6)
25-120 heures	71,5	51,2	20,3	(14,5 ; 26,1)
<b>CRITERES INDIVIDUELS</b>				
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	71,9	49,7	22,2	(16,4 ; 28,0)
0-24 heures	86,8	74,0	12,7	(8,0 ; 17,5)
25-120 heures	76,2	53,5	22,6	(17,0 ; 28,2)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	72,1	64,9	7,2	(1,6 ; 12,8)
25-120 heures	74,0	66,9	7,1	(1,5 ; 12,6)

\*Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction du sexe et des chimiothérapies concomitantes, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire du risque relatif et des modèles logistiques.

<sup>†</sup> Un patient dans le groupe aprépitant a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase retardée, ses données n'étant disponibles que pour la phase aiguë ; un patient recevant le traitement standard a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase aiguë, ses données n'étant disponibles que pour la phase retardée.

Dans l'analyse combinée, le temps estimé jusqu'au premier vomissement est donné par la courbe de Kaplan-Meier sur la Figure 1.



Des différences statistiquement significatives dans l'efficacité ont également été observées individuellement dans chacune des 2 études.

Dans le cadre de ces 2 mêmes études cliniques, 851 patients ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 5 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprepitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, réalisée sur un total de 866 patients (864 femmes, 2 hommes) recevant une chimiothérapie comprenant soit du cyclophosphamide 750-1500 mg/m<sup>2</sup>, soit du cyclophosphamide 500-1500 mg/m<sup>2</sup> et de la doxorubicine ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) ou de l'épirubicine ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), l'aprepitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un traitement standard (placebo plus 8 mg d'ondansétron par voie orale (2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3) plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1).

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du Cycle 1.

Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le Tableau 2.

Tableau 2  
Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement - Cycle 1

CRITERES COMPOSITES	Aprépitant (N= 433) <sup>†</sup>	Traitement standard (N= 424)	Différences*	
	%	%	%	(IC 95 %)
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	50,8	42,5	8,3	(1,6 ; 15,0)
0-24 heures	75,7	69,0	6,7	(0,7 ; 12,7)
25-120 heures	55,4	49,1	6,3	(-0,4 ; 13,0)
<b>CRITERES INDIVIDUELS</b>				
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	75,7	58,7	17,0	(10,8 ; 23,2)
0-24 heures	87,5	77,3	10,2	( 5,1 ; 15,3)
25-120 heures	80,8	69,1	11,7	( 5,9 ; 17,5)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	60,9	55,7	5,3	(-1,3 ; 11,9)
0-24 heures	79,5	78,3	1,3	(-4,2 ; 6,8)
25-120 heures	65,3	61,5	3,9	(-2,6 ; 10,3)

\* Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction de la tranche d'âge (< 55 ans, ≥ 55 ans) et du groupe d'investigateur, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire du risque relatif et des modèles logistiques.

<sup>†</sup> Un patient dans le groupe aprépitant a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase retardée, ses données n'étant disponibles que pour la phase aiguë.

Dans le cadre de cette même étude clinique, 744 patients ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 3 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprépitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une seconde étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, sur des groupes parallèles, l'aprépitant a été comparé au traitement standard chez 848 patients (652 femmes, 196 hommes) recevant une chimiothérapie qui comportait une administration intraveineuse, quelle que soit la dose d'oxaliplatine, de carboplatine, d'épirubicine, d'idarubicine, d'ifosfamide, d'irinotécan, de daunorubicine, de doxorubicine ; du cyclophosphamide par voie intraveineuse (< 1 500 mg/m<sup>2</sup>) ; ou de la cytarabine par voie intraveineuse (> 1g/m<sup>2</sup>). Les patients sous aprépitant recevaient une chimiothérapie pour divers types de tumeurs dont 52 % de cancers du sein, 21 % de cancers gastro-intestinaux y compris le cancer colorectal, 13 % de cancers pulmonaires et 6 % de cancers gynécologiques. L'aprépitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé au traitement standard (placebo associé à 8 mg d'ondansétron par voie orale (2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3) plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1).

L'efficacité était basée sur l'évaluation du critère primaire et du principal critère secondaire suivants : pas de vomissements pendant toute la période (de 0 à 120 heures après la chimiothérapie), évaluation de la sécurité d'emploi et de la tolérance de l'aprépitant pour le traitement des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (NVIC) ainsi que la réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours) pendant toute la période (0 à 120 heures après la chimiothérapie). De plus, le critère "Pas de nausées significatives pendant toute la période (0-120 heures après la chimiothérapie)" a été évalué à titre exploratoire et dans les phases aiguë et retardée sous forme d'analyse post-hoc.

Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le tableau 3.

Tableau 3  
Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement pour l'étude 2 - Cycle 1

	Aprépitant (N= 425) %	Traitement standard (N= 406) %	Différences* %	(IC 95 %)
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	68,7	56,3	12,4	( 5,9 ; 18,9)
0-24 heures	89,2	80,3	8,9	( 4,0 ; 13,8)
25-120 heures	70,8	60,9	9,9	( 3,5 ; 16,3)
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	76,2	62,1	14,1	( 7,9 ; 20,3)
0-24 heures	92,0	83,7	8,3	( 3,9 ; 12,7)
25-120 heures	77,9	66,8	11,1	( 5,1 ; 17,1)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	73,6	66,4	7,2	(1,0 ; 13,4)
0-24 heures	90,9	86,3	4,6	( 0,2 ; 9,0)
25-120 heures	74,9	69,5	5,4	( -0,7 ; 11,5)

\* Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction du sexe et de la localisation de la tumeur, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire utilisant des modèles logistiques.

Le bénéfice du traitement par l'aprépitant associé au traitement standard dans la population totale de l'étude est principalement dû aux résultats observés chez les patients faiblement contrôlés par le traitement standard tels que les femmes, même si les résultats sont supérieurs en nombre quels que soient l'âge, le type de tumeur ou le sexe. La réponse complète à l'aprépitant et au traitement standard a été atteinte chez respectivement 209/324 (65 %) et 161/320 (50 %) des femmes et chez 83/101 (82 %) et 68/87 (78 %) des hommes.

#### Population pédiatrique

Les études évaluant l'utilisation de l'aprépitant dans la population pédiatrique sont en cours (voir rubrique 4.2 pour toute information sur l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'aprépitant présente une pharmacocinétique non linéaire. La clairance et la biodisponibilité absolue diminuent toutes deux avec l'augmentation de la dose.

#### Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne de l'aprépitant par voie orale est de 67 % pour la gélule de 80 mg et de 59 % pour la gélule de 125 mg. Le pic moyen de concentration plasmatique ( $C_{max}$ ) de l'aprépitant est survenu aux environs de la 4ème heure ( $t_{max}$ ). L'administration orale de la gélule avec un petit déjeuner standard d'environ 800 Kcal a entraîné une augmentation de 40 % de l'ASC de l'aprépitant. Cette augmentation n'est pas jugée pertinente sur le plan clinique.

La pharmacocinétique de l'aprépitant est non linéaire sur l'éventail des doses cliniques. Chez le jeune adulte sain, l'augmentation de l'ASC<sub>0-∞</sub> a été de 26 % supérieure à la proportionnalité de la dose, pour des doses uniques de 80 et de 125 mg administrées non à jeun.

Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'EMEND à J1 et de 80 mg une fois par jour à J2 et J3, l'ASC<sub>0-24h</sub> (moyenne ± ET) a été de  $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  et de  $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  à J1 et J3 respectivement. La  $C_{max}$  a été de  $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$  et de  $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$  à J1 et J3 respectivement.



### Distribution

L'aprépitant se lie fortement aux protéines, avec une moyenne de 97 %. La moyenne géométrique du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{d_{ss}}$ ) est d'environ 66 litres chez l'homme.

### Biotransformation

L'aprépitant subit un métabolisme important. Chez le jeune adulte sain, l'aprépitant représente environ 19 % de la radioactivité mesurée au niveau du plasma durant les 72 heures qui suivent l'administration d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant, une prodrogue de l'aprépitant, marqué au [ $^{14}\text{C}$ ], ce qui indique une présence substantielle de métabolites au niveau du plasma. Douze métabolites de l'aprépitant ont été identifiés dans le plasma humain. Le métabolisme de l'aprépitant intervient largement via l'oxydation au niveau du cycle de la morpholine et de ses chaînes latérales, les métabolites qui en résultent n'étant que faiblement actifs. Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'aprépitant est tout d'abord métabolisé au niveau du CYP3A4, et potentiellement dans une moindre proportion par les CYP1A2 et CYP2C19.

### Élimination

L'aprépitant n'est pas excrété sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites sont excrétés dans les urines et, par voie biliaire, dans les fèces. Après administration à des sujets sains d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant, une prodrogue de l'aprépitant, marqué au [ $^{14}\text{C}$ ], 57 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et 45 % dans les fèces.

La clairance plasmatique de l'aprépitant est dose-dépendante et décroît avec l'augmentation de la dose, allant de 60 à 72 ml/min environ dans la fourchette des doses thérapeutiques. La demi-vie terminale varie d'environ 9 à 13 heures.

### Pharmacocinétique chez des populations particulières

*Sujet âgé* : Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant à J1 et de 80 mg une fois par jour de J2 à J5, l' $ASC_{0-24h}$  de l'aprépitant a été supérieure de 21 % à J1 et de 36 % à J5 chez les sujets âgés ( $\geq 65$  ans) comparés aux jeunes adultes. La  $C_{max}$  a été supérieure de 10 % à J1 et de 24 % à J5 chez les sujets âgés comparés aux jeunes adultes. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire chez les patients âgés.

*Sexe* : Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant, la  $C_{max}$  de l'aprépitant a été supérieure de 16 % chez les femmes comparées aux hommes. La demi-vie de l'aprépitant a été inférieure de 25 % chez les femmes comparées aux hommes, et son  $t_{max}$  survient approximativement au même moment. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire en fonction du sexe.

*Insuffisance hépatique* : Une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) n'affecte pas la pharmacocinétique de l'aprépitant de façon cliniquement significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance hépatique légère. On ne peut pas tirer de conclusions concernant l'influence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'aprépitant à partir des données actuellement disponibles. On ne dispose d'aucune donnée clinique ni pharmacocinétique chez des patients en insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

*Insuffisance rénale* : Une dose unique de 240 mg d'aprépitant a été administrée à des patients en insuffisance rénale sévère ( $ClCr < 30$  ml/min) et à des patients atteints de néphropathie à un stade terminal nécessitant une hémodialyse.

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, l' $ASC_{0-\infty}$  de l'aprépitant total (lié ou non aux protéines) a diminué de 21 % et la  $C_{max}$  a diminué de 32 % comparées à des sujets sains. Chez les patients atteints de néphropathie à un stade terminal et sous hémodialyse, l' $ASC_{0-\infty}$  de l'aprépitant total a diminué de 42 % et la  $C_{max}$  a diminué de 32 %. En raison d'une baisse modeste de la liaison

protéique de l'aprépitant chez les patients atteints de néphropathie, l'ASC de l'aprépitant non lié et pharmacologiquement actif n'est pas affectée de façon significative chez les patients insuffisants rénaux comparés aux sujets sains. Une hémodialyse réalisée entre 4 et 48 heures après la prise n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépitant ; moins de 0,2 % de la dose a été récupéré au niveau du dialysat.

Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale ni chez les patients atteints d'une néphropathie à un stade terminal sous hémodialyse.

#### Relation effet/dose

A l'aide d'un traceur hautement spécifique du récepteur de la NK<sub>1</sub>, des études par tomographie par émission de positrons (TEP) menées auprès de jeunes hommes sains ont montré que l'aprépitant pénètre dans le cerveau et se lie aux récepteurs de la NK<sub>1</sub> de façon dose- et concentrations plasmatiques dépendante. Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant obtenues avec le schéma posologique de 3 jours d'EMEND permettent d'envisager un taux de liaison aux récepteurs cérébraux de la NK<sub>1</sub> supérieur à 95 %.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'Homme, sur la base des études conventionnelles de toxicité en doses unique et multiple, de génotoxicité, du potentiel cancérigène, et de toxicité sur la fonction de reproduction. Toutefois, il convient de noter que l'exposition systémique chez des rongeurs a été comparable voire inférieure à l'exposition chez l'homme à des doses thérapeutiques de 125 mg/80 mg. En particulier, bien qu'aucun effet indésirable n'ait été noté lors des études sur la fonction de reproduction à des niveaux d'exposition humaine, les expositions chez l'animal ne sont pas suffisantes pour permettre une évaluation adéquate du risque chez l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Saccharose  
Cellulose microcristalline (E 460)  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Laurylsulfate de sodium

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Oxyde de fer jaune (E 172)

#### Encre d'imprimerie

Gomme laque  
Hydroxyde de potassium  
Oxyde de fer noir (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4ans

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Différents conditionnements avec des dosages différents sont disponibles.

Plaquette thermoformée aluminium contenant une gélule de 125 mg.

5 plaquettes thermoformées aluminium contenant chacune une gélule de 125 mg.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Royaume-Uni

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/004

EU/1/03/262/005

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 11 novembre 2003

Date de dernier renouvellement : 11 novembre 2008

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 165 mg gélules

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule contient 165 mg d'aprépitant.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 165 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

Gélules opaques avec une coiffe bleu clair et un corps blanc, portant les mentions "466" et "165 mg" imprimées radialement à l'encre noire sur un côté du corps et le logo Merck de l'autre côté.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine chez l'adulte.

Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte.

EMEND 165 mg est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique (voir rubrique 4.2).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

EMEND 165 mg est administré uniquement le jour 1, environ une heure avant le début de la chimiothérapie, dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT<sub>3</sub>.

Les schémas thérapeutiques suivants sont recommandés pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse émétisante :

*Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante*

	J1	J2	J3	J4
EMEND	165 mg par voie orale	-	-	-
Dexaméthasone	12 mg par voie orale	8 mg par voie orale	<b>8 mg par voie orale deux fois par jour</b>	<b>8 mg par voie orale deux fois par jour</b>
Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard des antagonistes 5-HT <sub>3</sub> . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT <sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-	-

**La dexaméthasone** doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1 et le matin de J2 à J4. La dexaméthasone doit également être administrée le soir de J3 et J4. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.

*Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante*

	J1
EMEND	165 mg par voie orale
Dexaméthasone	12 mg par voie orale
Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard des antagonistes 5-HT <sub>3</sub> . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT <sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée

**La dexaméthasone** doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.

Les données d'efficacité en association à d'autres corticostéroïdes et d'autres antagonistes 5 HT<sub>3</sub> sont limitées. Pour plus d'informations concernant l'administration simultanée avec des corticostéroïdes, voir rubrique 4.5. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5 HT<sub>3</sub> co-administré.

Le fosaprépitant 150 mg, une prodrogue lyophilisée de l'aprépitant pour administration intraveineuse, est également disponible en dose unique et peut être une alternative à EMEND 165 mg par voie orale.

Populations particulières

*Sujet âgé (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

*Sexe*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Les données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'aprépitant doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'EMEND chez les enfants et adolescents en dessous de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

La gélule doit être avalée entière.

EMEND peut être pris avec ou sans aliments.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.

Co-administration avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Insuffisants hépatiques modérés à sévère

Les données chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. EMEND doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubrique 5.2).

### Interactions avec le CYP3A4

EMEND doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant de façon concomitante des substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.5). De plus, l'administration concomitante avec l'irinotécan doit être envisagée avec une prudence toute particulière, cette association pouvant majorer sa toxicité.

La co-administration d'EMEND et d'alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, qui sont des substrats du CYP3A4, peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives. Par conséquent, la prudence s'impose en raison du risque éventuel de toxicité liée à l'ergot de seigle.

La co-administration d'EMEND et de substances actives qui induisent fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, cette association entraînant une réduction des concentrations plasmatiques de l'aprépitant (voir rubrique 4.5). La co-administration d'EMEND et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

La co-administration d'EMEND et de substances actives qui inhibent l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la téliithromycine, la néfazodone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une élévation des concentrations plasmatiques de l'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.5).

### Co-administration avec la warfarine (un substrat du CYP2C9)

La co-administration d'EMEND et de warfarine entraîne une diminution du temps de Quick, exprimé en INR (International Normalised Ratio). Chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'INR doit être étroitement surveillé au cours du traitement par EMEND et pendant 14 jours après son administration (voir rubrique 4.5).

#### Co-administration avec les contraceptifs hormonaux

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

EMEND contient du saccharose. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'aprépitant est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4. L'aprépitant est également un inducteur du CYP2C9. Au cours du traitement par EMEND, le CYP3A4 est inhibé pendant une durée pouvant atteindre 4 jours. EMEND entraîne, une semaine environ après le traitement, une induction transitoire légère du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation. L'aprépitant ne semble pas interagir avec le transporteur de la glycoprotéine-P comme le démontre l'absence d'interaction entre l'aprépitant et la digoxine.

#### Effet de l'aprépitant sur la pharmacocinétique d'autres substances actives

##### Inhibition du CYP3A4

En tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, l'aprépitant peut augmenter les concentrations plasmatiques des substances actives administrées de façon concomitante et qui sont métabolisées par le CYP3A4. L'exposition totale de substrats du CYP3A4 administrés par voie orale peut augmenter jusqu'à 3 fois environ pendant 2 jours après une dose unique de 165 mg d'EMEND et redescendre jusqu'à la valeur initiale, 4 jours environ après une dose de 165 mg d'EMEND. L'effet attendu de l'aprépitant sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse est moindre. EMEND ne doit pas être administré de façon concomitante avec le pimozide, la terfénaire, l'astémizole ou le cisapride (voir rubrique 4.3). L'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant pourrait entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives, susceptible de provoquer des réactions graves ou de mettre en jeu le pronostic vital. La prudence s'impose lors de la co-administration d'EMEND et de substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diérgotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.4).

##### *Corticostéroïdes*

Dexaméthasone : Aucune étude d'interaction n'a été menée avec 165 mg d'aprépitant et la dexaméthasone ; cependant, lors de l'utilisation d'EMEND 165 mg avec la dexaméthasone par voie orale, il faudra tenir compte de l'étude suivante réalisée avec 200 mg d'aprépitant. L'aprépitant co-administré en dose unique postprandiale de 200 mg à J1 (après un petit-déjeuner standard léger) avec de la dexaméthasone par voie orale, à la dose de 12 mg à J1 et 8 mg de J2 à J4, a entraîné une élévation de l'ASC<sub>0-24h</sub> de la dexaméthasone de 2,1 et 2,3 fois à J1 et J2, de moindre importance à J3 (élévation de 1,4 fois) et n'a eu aucun effet à J4 (1,1 fois). La dose quotidienne de dexaméthasone devra être réduite d'environ 50 % à J1 et J2 en cas de co-administration avec EMEND 165 mg à J1 pour atteindre des expositions de dexaméthasone identiques à celles obtenues en cas d'administration seule, sans EMEND 165 mg.

Méthylprednisolone : Aucune étude d'interaction n'a été menée avec 165 mg d'aprépitant et la méthylprednisolone ; cependant, lors de l'utilisation d'EMEND 165 mg avec la méthylprednisolone, il faudra tenir compte de l'étude suivante réalisée avec l'aprépitant selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg. EMEND, administré selon le schéma posologique de 125 mg à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3, a augmenté l'ASC de la méthylprednisolone, un substrat du CYP3A4, de 1,3 fois à J1 et de

2,5 fois à J3, lors de la co-administration de 125 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse à J1 et de 40 mg par voie orale à J2 et J3.

Au cours d'un traitement continu par la méthylprednisolone, l'ASC de la méthylprednisolone peut diminuer ultérieurement dans les 14 jours qui suivent l'initiation du traitement par EMEND, à cause de l'effet inducteur de l'aprèpitant sur le CYP3A4. On peut s'attendre à ce que cet effet soit plus prononcé avec la méthylprednisolone administrée par voie orale.

#### *Médicaments chimiothérapeutiques*

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec l'aprèpitant 165 mg et les médicaments chimiothérapeutiques ; cependant, sur la base des études réalisées avec l'aprèpitant oral en traitement de 3 jours et le docétaxel et la vinorelbine, il n'est pas attendu d'interaction cliniquement significative entre EMEND 165 mg et le docétaxel ou la vinorelbine administrés par voie intraveineuse. Lors d'études de pharmacocinétique, l'administration d'EMEND à la posologie de 125 mg à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3, n'a pas modifié la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse à J1 ou de la vinorelbine administrée par voie intraveineuse à J1 ou J8. L'effet d'EMEND sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale est supérieur à celui d'EMEND sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse, par conséquent une interaction avec les médicaments chimiothérapeutiques administrés par voie orale et métabolisés principalement ou en partie par le CYP3A4 (par exemple, l'étoposide, la vinorelbine) ne peut être exclue. La prudence est recommandée et une surveillance supplémentaire peut être appropriée chez les patients recevant ce type de médicament par voie orale (voir rubrique 4.4).

#### *Immunosuppresseurs*

Après administration d'une dose unique d'EMEND 165 mg, une augmentation transitoire modérée pendant 2 jours, suivie d'une légère diminution de l'exposition aux immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (tels que la ciclosporine, le tacrolimus, l'évérolimus et le sirolimus) sont attendues. La durée de l'augmentation de l'exposition étant courte, aucune réduction de la dose des immunosuppresseurs, sur la base du Suivi Thérapeutique de la Dose, n'est recommandée le jour de l'administration d'EMEND 165 mg, ni le lendemain.

#### *Midazolam*

Aucune étude d'interaction n'a été menée avec 165 mg d'aprèpitant et le midazolam ; cependant, lors de l'utilisation d'EMEND 165 mg avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, il faudra tenir compte de l'étude suivante réalisée avec 200 mg d'aprèpitant. Dans une étude, la co-administration postprandiale (après un léger petit-déjeuner standard) de 2 mg de midazolam par voie orale et de 200 mg d'aprèpitant a augmenté l'ASC<sub>0-∞</sub> du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, de 3,2 fois à J1. Aucun effet cliniquement important n'a été noté à J4 (augmentation de l'ASC<sub>0-∞</sub> du midazolam de 1,2 fois) et une légère modification de l'ASC<sub>0-∞</sub> du midazolam a été observée à J8 (diminution de 35 %).

Les effets potentiels des concentrations plasmatiques accrues du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés en cas de co-administration de ces médicaments avec EMEND 165 mg.

#### *Induction*

En tant qu'inducteur léger du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation, l'aprèpitant peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats éliminés par ces voies. Cet effet peut apparaître 7 jours environ après l'administration d'une dose unique d'EMEND 165 mg. L'effet persiste pendant quelques jours, diminue ensuite lentement et est cliniquement non significatif dans les 14 jours suivant la fin du traitement par EMEND. La co-administration d'une dose unique de 200 mg d'aprèpitant à J1 et de midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, à J1, J4 et J8 a entraîné une diminution de 35 % de l'ASC<sub>0-∞</sub> du midazolam à J8. Il est attendu qu'EMEND 165 mg entraîne une induction du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation identique à celle provoquée par l'administration du traitement de 3 jours par l'aprèpitant oral, avec lequel une induction transitoire



atteignant son effet maximum 6 à 8 jours après la première dose d'aprépitant a été observée. Le traitement de 3 jours par aprépitant oral a entraîné une réduction d'environ 30-35 % de l'ASC des substrats du CYP2C9 et une diminution allant jusqu'à 64 % des concentrations minimales d'éthinylestradiol. Il n'y a pas de données concernant les effets sur le CYP2C8 et le CYP2C19. La prudence s'impose lors de l'administration de warfarine, d'acénocoumarol, de tolbutamide, de phénytoïne ou d'autres substances actives connues pour être métabolisées par le CYP2C9 avec EMEND 165 mg.

#### *Warfarine*

Chez les patients sous traitement chronique par la warfarine, le temps de Quick (INR) doit être surveillé étroitement au cours du traitement par EMEND 165 mg et pendant 14 jours après son utilisation pour la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (voir rubrique 4.4). Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'EMEND à J1, et de 80 mg/jour à J2 et J3, à des sujets sains stabilisés traités au long cours par la warfarine, il n'y a pas eu d'effet d'EMEND sur l'ASC plasmatique de la R(+) ou de la S(-) warfarine à J3 ; cependant, il y a eu une réduction de 34 % de la concentration résiduelle de la S(-) warfarine (un substrat du CYP2C9), accompagnée d'une diminution de 14 % de l'INR, 5 jours après la fin du traitement par EMEND.

#### *Tolbutamide*

EMEND, administré à la dose de 125 mg à J1 et de 80 mg/jour à J2 et J3, a abaissé l'ASC du tolbutamide (un substrat du CYP2C9) de 23 % à J4, de 28 % à J8 et de 15 % à J15, lors de l'administration d'une dose orale unique de 500 mg de tolbutamide avant l'administration d'EMEND selon le schéma posologique de 3 jours, et à J4, J8 et J15.

#### *Contraceptifs hormonaux*

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise.

Dans une étude clinique, des doses uniques d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone ont été administrées de J1 à J21 avec EMEND pris selon le schéma posologique de 125 mg à J8 et 80 mg/jour à J9 et J10, associé à 32 mg d'ondansétron par voie intraveineuse à J8 et à la dexaméthasone par voie orale à la posologie de 12 mg à J8 et 8 mg/jour à J9, J10 et J11. Dans cette étude, il y a eu, de J9 à J21, une diminution allant jusqu'à 64 % des concentrations résiduelles d'éthinylestradiol et une diminution allant jusqu'à 60 % des concentrations résiduelles de noréthindrone.

#### *Antagonistes 5-HT<sub>3</sub>*

Au cours des études cliniques d'interaction, l'aprépitant, administré suivant le schéma thérapeutique de 125 mg à J1 et 80 mg à J2 et J3, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ondansétron, du granisétron ou de l'hydrodolasétron (le métabolite actif du dolasétron).

#### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'aprépitant

La co-administration d'EMEND et de substances actives inhibant l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une augmentation de plusieurs fois des concentrations plasmatiques de l'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.4).

La co-administration d'EMEND et de substances actives induisant fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, une telle association entraînant des diminutions des concentrations plasmatiques de l'aprépitant et donc une diminution de l'efficacité d'EMEND. La co-administration d'EMEND et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

### *Kétoconazole*

Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant à J5 d'un schéma posologique de 10 jours de 400 mg/jour de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprépitant a augmenté d'environ 5 fois et la demi-vie terminale moyenne de l'aprépitant a augmenté d'environ 3 fois.

### *Rifampicine*

Lors de l'administration d'une dose unique de 375 mg d'aprépitant à J9 d'un schéma posologique de 14 jours de 600 mg/jour de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprépitant a diminué de 91 % et la demi-vie terminale moyenne a diminué de 68 %.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Contraception chez les hommes et les femmes

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND (voir rubriques 4.4 et 4.5).

### Grossesse

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de l'aprépitant chez la femme enceinte. La toxicité potentielle de l'aprépitant sur la reproduction n'a pas été complètement décrite, car les niveaux d'exposition supérieurs à ceux obtenus chez l'Homme en thérapeutique aux doses de 125 mg/80 mg et 165 mg n'ont pas pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les effets potentiels des altérations de la régulation de la neurokinine sur la reproduction ne sont pas connus. EMEND ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

### Allaitement

L'aprépitant est excrété dans le lait des rates allaitantes. On ne sait pas si l'aprépitant est excrété dans le lait maternel humain ; par conséquent, il n'est pas recommandé d'allaiter au cours d'un traitement par EMEND.

### Fécondité

Les effets potentiels de l'aprépitant sur la fécondité n'ont pas été pleinement définis car les niveaux d'exposition supérieurs à l'exposition chez l'homme n'ont pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la procréation, la fertilité, le développement embryonnaire ou fœtal ou le nombre de spermatozoïdes et leur motilité (voir rubrique 5.3).

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

EMEND peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir après la prise d'EMEND (voir rubrique 4.8).

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Le profil de tolérance de l'aprépitant a été évalué chez environ 6 500 sujets.

Les profils pharmacocinétiques/pharmacodynamiques étant comparables, il est attendu que le traitement d'1 jour par EMEND 165 mg par voie orale ait un profil de sécurité d'emploi et de tolérance identique à celui du traitement d'1 jour par fosaprépitant 150 mg et à celui du traitement de 3 jours par aprépitant oral chez les patients recevant une chimiothérapie (voir rubrique 5.2).

Les événements indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant oral pendant 3 jours comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Hautement Émétique (CHE), ont été : hoquet (4,6 % versus 2,9 %), élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsie (2,6 % versus 2,0 %), constipation (2,4 % versus 2,0 %), céphalées (2,0 % versus 1,8 %) et perte de l'appétit (2,0 % versus 0,5 %). L'événement indésirable le plus fréquent, rapporté avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant oral pendant 3 jours comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Moyennement Émétique (CME), a été la fatigue (1,4 % versus 0,9 %).

Liste des événements indésirables présentée sous forme de tableau

Les événements indésirables suivants ont été observés avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard d'après une analyse poolée des études cliniques réalisées avec des chimiothérapies hautement ou moyennement émétiques (CHE ou CME), ou depuis la mise sur le marché :

Définition des fréquences : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Événement indésirable	Fréquence
Infections et infestations	candidose, infection à staphylocoques	rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	neutropénie fébrile, anémie	peu fréquent
Affections du système immunitaire	réactions d'hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques	fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	perte de l'appétit	fréquent
	polydipsie	rare
Affections psychiatriques	anxiété	peu fréquent
	désorientation, humeur euphorique	rare
Affections du système nerveux	céphalées	fréquent
	étourdissements, somnolence	peu fréquent
	troubles cognitifs, léthargie, dysgueusie	rare
Affections oculaires	conjonctivite	rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	acouphènes	rare
Affections cardiaques	palpitations	peu fréquent
	bradycardie, troubles cardiovasculaires	rare
Affections vasculaires	bouffées de chaleur	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	hoquet	fréquent
	douleur oro-pharyngée, éternuements, toux, écoulement rétro-nasal, irritation de la gorge	rare
Affections gastro-intestinales	constipation, dyspepsie	fréquent
	éructation, nausées*, vomissements*, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, bouche sèche, flatulence	peu fréquent
	perforation d'ulcère duodéal, stomatite, distension abdominale, selles dures, colite neutropénique	rare
Affections de la peau et du tissu	rash, acné	peu fréquent

Classes de systèmes d'organes	Evénement indésirable	Fréquence
sous-cutané	réaction de photosensibilité, hyperhydrose, séborrhée, lésions cutanées, rash pruritique, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell	rare
	prurit, urticaire	fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	faiblesse musculaire, spasme musculaire	rare
Affections du rein et des voies urinaires	dysurie	peu fréquent
	pollakiurie	rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	fréquent
	asthénie, malaise	peu fréquent
	œdème, gêne thoracique, modifications de la démarche	rare
Investigations	élévation des ALAT	fréquent
	élévation des ASAT, élévation des phosphatases alcalines sanguines	peu fréquent
	présence de globules rouges dans les urines, diminution du sodium sanguin, perte de poids, diminution du nombre de neutrophiles, présence de glucose dans les urines, augmentation de la diurèse	rare

\* Les nausées et vomissements étaient des paramètres d'efficacité au cours des 5 premiers jours suivant la chimiothérapie et n'étaient rapportés comme événements indésirables qu'ensuite.

#### Description de certains événements indésirables

Les profils des événements indésirables observés lors de l'extension à des cycles multiples d'études dans le cadre de chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes (CHE ou CME), allant jusqu'à 6 cycles supplémentaires de chimiothérapie, ont été généralement similaires à ceux observés au cours du cycle 1.

Dans une étude clinique supplémentaire contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez 1 169 patients recevant l'aprépitant oral en traitement de 3 jours et une chimiothérapie hautement émétisante, le profil des événements indésirables a été généralement similaire à celui observé au cours des autres études réalisées avec l'aprépitant oral administré pendant 3 jours dans le cadre de chimiothérapies hautement émétisantes (CHE).

D'autres événements indésirables ont été rapportés chez des patients traités par l'aprépitant pour des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) avec une incidence supérieure à celle observée chez les patients traités par l'ondansétron : douleur abdominale haute, bruits intestinaux anormaux, constipation\*, dysarthrie, dyspnée, hypoesthésie, insomnie, myosis, nausées, troubles sensoriels, gêne stomacale, subiléus\*, baisse de l'acuité visuelle, respiration sifflante.

\*rapporté chez des patients prenant une plus forte dose d'aprépitant.

#### **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, EMEND doit être arrêté et des mesures générales symptomatiques ainsi qu'une surveillance clinique doivent être mises en œuvre. En raison de l'activité antiémétique de l'aprépitant, les médicaments provoquant des vomissements peuvent ne pas être efficaces.

L'aprépitant ne peut être éliminé par hémodialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, code ATC : A04A D12

L'aprépitant est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>) humaine.

Le fosaprépitant, une prodrogue de l'aprépitant, est rapidement converti en aprépitant lors de l'administration par voie intraveineuse.

Les profils pharmacocinétiques/pharmacodynamiques étant comparables, il est attendu que le traitement d'1 jour par EMEND 165 mg administré par voie orale ait un profil d'efficacité identique à celui du traitement d'1 jour par fosaprépitant 150 mg et à celui du traitement de 3 jours par aprépitant oral (voir rubrique 5.2).

#### Traitement de 3 jours par l'aprépitant

Au cours de deux études randomisées en double aveugle incluant un total de 1 094 patients sous chimiothérapie incluant une dose de cisplatine  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, l'aprépitant en association à un schéma posologique ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un schéma posologique standard (placebo plus 32 mg d'ondansétron administré en intraveineux à J1 plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1 et 8 mg par voie orale deux fois par jour de J2 à J4). Bien qu'une dose intraveineuse de 32 mg d'ondansétron ait été utilisée dans les études cliniques, celle-ci n'est plus la dose recommandée. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT<sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée.

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite suivant : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du Cycle 1. Les résultats ont été évalués individuellement pour chaque étude ainsi que pour les 2 études combinées.

Un résumé des résultats clés issus de l'analyse combinée des études est donné dans le Tableau 1.

Tableau 1  
Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement - Cycle 1

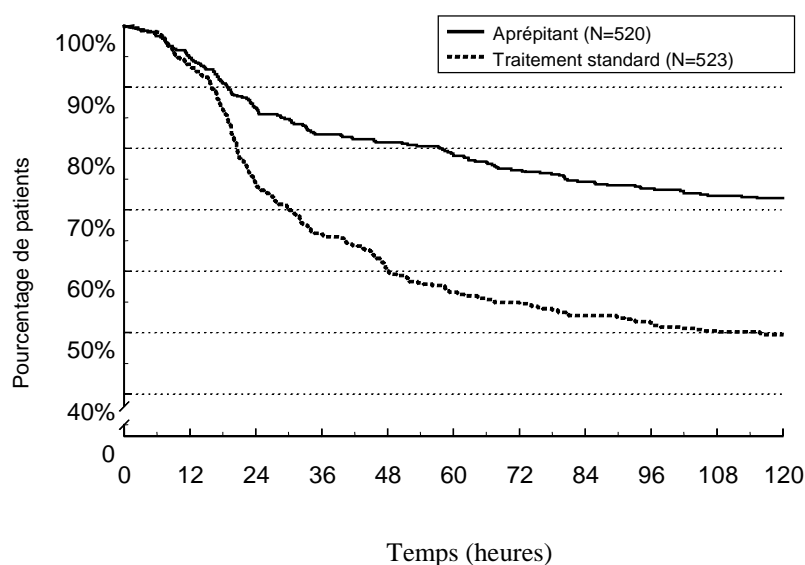
CRITERES COMPOSITES	Aprépitant (N= 521) †	Traitement standard (N= 524) †	Différences*	
	%	%	%	(IC 95 %)
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	67,7	47,8	19,9	(14,0 ; 25,8)
0-24 heures	86,0	73,2	12,7	(7,9 ; 17,6)
25-120 heures	71,5	51,2	20,3	(14,5 ; 26,1)
<b>CRITERES INDIVIDUELS</b>				
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	71,9	49,7	22,2	(16,4 ; 28,0)
0-24 heures	86,8	74,0	12,7	(8,0 ; 17,5)
25-120 heures	76,2	53,5	22,6	(17,0 ; 28,2)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	72,1	64,9	7,2	(1,6 ; 12,8)
25-120 heures	74,0	66,9	7,1	(1,5 ; 12,6)

\*Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction du sexe et des chimiothérapies concomitantes, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire du risque relatif et des modèles logistiques.

† Un patient dans le groupe aprépitant a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase retardée, ses données n'étant disponibles que pour la phase aiguë ; un patient recevant le traitement standard a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase aiguë, ses données n'étant disponibles que pour la phase retardée.

Dans l'analyse combinée, le temps estimé jusqu'au premier vomissement est donné par la courbe de Kaplan-Meier sur la Figure 1.

Figure 1  
Pourcentage de patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante  
et indemnes de vomissements – Cycle 1



Des différences statistiquement significatives dans l'efficacité ont également été observées individuellement dans chacune des 2 études.

Dans le cadre de ces 2 mêmes études cliniques, 851 patients ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 5 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprépitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, réalisée sur un total de 866 patients (864 femmes, 2 hommes) recevant une chimiothérapie comprenant soit du cyclophosphamide 750-1 500 mg/m<sup>2</sup>, soit du cyclophosphamide 500-1 500 mg/m<sup>2</sup> et de la doxorubicine ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) ou de l'épirubicine ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), l'aprépitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un traitement standard (placebo plus 8 mg d'ondansétron par voie orale (2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3) plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1).

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du Cycle 1.

Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le Tableau 2.

Tableau 2  
Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement - Cycle 1

CRITERES COMPOSITES	Aprépitant (N= 433) <sup>†</sup>	Traitement standard (N= 424)	Différences*	
	%	%	%	(IC 95 %)
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	50,8	42,5	8,3	(1,6 ; 15,0)
0-24 heures	75,7	69,0	6,7	(0,7 ; 12,7)
25-120 heures	55,4	49,1	6,3	(-0,4 ; 13,0)
<b>CRITERES INDIVIDUELS</b>				
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	75,7	58,7	17,0	(10,8 ; 23,2)
0-24 heures	87,5	77,3	10,2	( 5,1 ; 15,3)
25-120 heures	80,8	69,1	11,7	( 5,9 ; 17,5)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	60,9	55,7	5,3	(-1,3 ; 11,9)
0-24 heures	79,5	78,3	1,3	(-4,2 ; 6,8)
25-120 heures	65,3	61,5	3,9	(-2,6 ; 10,3)

\* Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction de la tranche d'âge (< 55 ans,  $\geq 55$  ans) et du groupe d'investigateur, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire du risque relatif et des modèles logistiques.

<sup>†</sup> Un patient dans le groupe aprépitant a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase retardée, ses données n'étant disponibles que pour la phase aiguë.

Dans le cadre de cette même étude clinique, 744 patients ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 3 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprépitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une seconde étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, sur des groupes parallèles, l'aprépitant a été comparé au traitement standard chez 848 patients (652 femmes, 196 hommes) recevant une chimiothérapie qui comportait une administration intraveineuse, quelle que soit la dose d'oxaliplatine, de carboplatine, d'épirubicine, d'idarubicine, d'ifosfamide, d'irinotécan, de daunorubicine, de doxorubicine ; du cyclophosphamide par voie intraveineuse ( $< 1 500$  mg/m<sup>2</sup>) ; ou de la cytarabine par voie intraveineuse ( $> 1$ g/m<sup>2</sup>). Les patients sous aprépitant recevaient une

chimiothérapie pour divers types de tumeurs dont 52 % de cancers du sein, 21 % de cancers gastro-intestinaux y compris le cancer colorectal, 13 % de cancers pulmonaires et 6 % de cancers gynécologiques. L'aprépitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé au traitement standard (placebo associé à 8 mg d'ondansétron par voie orale (2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3) plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1).

L'efficacité était basée sur l'évaluation du critère primaire et du principal critère secondaire suivants : pas de vomissements pendant toute la période (de 0 à 120 heures après la chimiothérapie), évaluation de la sécurité d'emploi et de la tolérance de l'aprépitant pour le traitement des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (NVIC) ainsi que la réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours) pendant toute la période (0 à 120 heures après la chimiothérapie). De plus, le critère "Pas de nausées significatives pendant toute la période (0-120 h après la chimiothérapie)" a été évalué à titre exploratoire et dans les phases aiguë et retardée sous forme d'analyse post-hoc.

Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le tableau 3.

Tableau 3  
Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement pour l'étude 2 - Cycle 1

	Aprépitant (N= 425) %	Traitement standard (N= 406) %	Différences*	
			%	(IC 95 %)
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	68,7	56,3	12,4	( 5,9 ; 18,9)
0-24 heures	89,2	80,3	8,9	( 4,0 ; 13,8)
25-120 heures	70,8	60,9	9,9	( 3,5 ; 16,3)
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	76,2	62,1	14,1	( 7,9 ; 20,3)
0-24 heures	92,0	83,7	8,3	( 3,9 ; 12,7)
25-120 heures	77,9	66,8	11,1	( 5,1 ; 17,1)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	73,6	66,4	7,2	(1,0 ; 13,4)
0-24 heures	90,9	86,3	4,6	( 0,2 ; 9,0)
25-120 heures	74,9	69,5	5,4	( -0,7 ; 11,5)

\* Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction du sexe et de la localisation de la tumeur, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire utilisant des modèles logistiques.

Le bénéfice du traitement par l'aprépitant associé au traitement standard dans la population totale de l'étude est principalement dû aux résultats observés chez les patients faiblement contrôlés par le traitement standard tels que les femmes, même si les résultats sont supérieurs en nombre quels que soient l'âge, le type de tumeur ou le sexe. La réponse complète à l'aprépitant et au traitement standard a été atteinte chez respectivement 209/324 (65 %) et 161/320 (50 %) des femmes et chez 83/101 (82 %) et 68/87 (78 %) des hommes

#### Traitement d'1 jour par 150 mg de fosaprépitant

Dans une étude clinique randomisée, en groupes parallèles et en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, 150 mg de fosaprépitant (N = 1 147) a été comparé à un traitement de 3 jours par l'aprépitant (N = 1 175) chez des patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante qui comportait du cisplatine ( $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>). Le traitement par fosaprépitant consistait en 150 mg de fosaprépitant à J1 en association à 32 mg d'ondansétron par voie intraveineuse à J1 et 12 mg de dexaméthasone à J1, 8 mg à J2 et 8 mg 2 fois par jour à J3 et J4. Le traitement par l'aprépitant consistait en 125 mg d'aprépitant à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3 en association à 32 mg d'ondansétron



par voie intraveineuse à J1 et 12 mg de dexaméthasone à J1 et 8 mg par jour de J2 à J4. Les placebos de fosaprépitant, d'aprépitant et de dexaméthasone (le soir de J3 à J4) ont été utilisés pour maintenir l'insu (voir rubrique 4.2). Bien qu'une dose intraveineuse de 32 mg d'ondansétron ait été utilisée dans les études cliniques, celle-ci n'est plus la dose recommandée. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT<sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée.

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite suivant : réponse complète dans les phases totale et retardée et absence de vomissements dans la phase totale. Le fosaprépitant à 150 mg s'est montré non inférieur au traitement de 3 jours par l'aprépitant. Un résumé des critères principal et secondaire est donné dans le tableau 4.

Tableau 4  
Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement – Cycle 1

CRITERES <sub>*</sub>	Fosaprépitant (N = 1 106)** %	Aprépitant (N = 1 134)** %	Différences <sup>†</sup> (IC 95 %)
<b>Réponse complète<sup>‡</sup></b>			
<b>Total<sup>§</sup></b>	71,9	72,3	-0,4 (-4,1 ; 3,3)
Phase retardée <sup>§§</sup>	74,3	74,2	0,1 (-3,5 ; 3,7)
<b>Pas de vomissements</b>			
<b>Total<sup>§</sup></b>	72,9	74,6	-1,7 (-5,3 ; 2,0)

\* Le critère principal est indiqué en gras

\*\* N : nombre de patients inclus dans l'analyse primaire de réponse complète

† Les différences et intervalles de confiance (IC) ont été calculés en utilisant la méthode proposée par Miettinen et Nurminen et ajustés en fonction du sexe

‡ Réponse complète = pas de vomissements et pas d'utilisation d'un traitement de secours

§ Total = 0 à 120 heures après initiation de la chimiothérapie par cisplatine

§§ Phase retardée = 25 à 120 heures après initiation de la chimiothérapie par cisplatine

### Population pédiatrique

Les études évaluant l'utilisation de l'aprépitant dans la population pédiatrique sont en cours (voir rubrique 4.2 pour toute information sur l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'aprépitant présente une pharmacocinétique non-linéaire. La clairance et la biodisponibilité absolue diminuent avec l'augmentation de la dose.

### Absorption

Après administration orale de 165 mg d'aprépitant, l'ASC<sub>0-∞</sub> de l'aprépitant était équivalente à celle de 150 mg de fosaprépitant administrés par voie intraveineuse alors que la C<sub>max</sub> était 2,4 fois plus basse.

Après administration orale d'une dose unique de 165 mg d'aprépitant chez des volontaires sains, l'ASC<sub>0-∞</sub> moyenne de l'aprépitant a été de 32,5 µg x h/ml et la concentration maximale moyenne de l'aprépitant a été de 1,67 µg/ml

Le pic moyen de concentration plasmatique (C<sub>max</sub>) de l'aprépitant est survenu aux environs de la 4ème heure (t<sub>max</sub>). L'administration orale de la gélule avec un léger petit déjeuner standard et un petit déjeuner riche en graisses a entraîné une élévation de l'ASC<sub>0-∞</sub> de l'aprépitant allant jusqu'à 8 % et de 47 % respectivement. Cette augmentation n'est pas jugée pertinente sur le plan clinique.

### Distribution

L'aprépitant se lie fortement aux protéines, avec une moyenne de 97 %. La moyenne géométrique du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vd<sub>ss</sub>) est d'environ 66 litres chez l'homme.

### Biotransformation

L'aprépitant subit un métabolisme important. Chez le jeune adulte sain, l'aprépitant représente environ 19 % de la radioactivité mesurée au niveau du plasma durant les 72 heures qui suivent l'administration d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant, une prodrogue de l'aprépitant, marqué au [<sup>14</sup>C], ce qui indique une présence substantielle de métabolites au niveau du plasma. Douze métabolites de l'aprépitant ont été identifiés dans le plasma humain. Le métabolisme de l'aprépitant intervient largement via l'oxydation au niveau du cycle de la morpholine et de ses chaînes latérales, les métabolites qui en résultent n'étant que faiblement actifs. Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'aprépitant est tout d'abord métabolisé au niveau du CYP3A4, et potentiellement dans une moindre proportion par les CYP1A2 et CYP2C19.

### Élimination

L'aprépitant n'est pas excrété sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites sont excrétés dans les urines et par voie biliaire, dans les fèces. Après administration à des sujets sains d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant marqué au [<sup>14</sup>C], une prodrogue de l'aprépitant, 57 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et 45 % dans les fèces.

La clairance plasmatique de l'aprépitant est dose-dépendante et décroît avec l'augmentation de la dose, allant de 60 à 72 ml/min environ dans la fourchette des doses thérapeutiques. La demi-vie terminale varie d'environ 9 à 13 heures.

### Pharmacocinétique chez des populations particulières

*Sujet âgé* : Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant à J1 et de 80 mg une fois par jour de J2 à J5, l'ASC<sub>0-24h</sub> de l'aprépitant a été supérieure de 21 % à J1 et de 36 % à J5 chez les sujets âgés (≥ 65 ans) comparés aux jeunes adultes. La C<sub>max</sub> a été supérieure de 10 % à J1 et de 24 % à J5 chez les sujets âgés comparés aux jeunes adultes. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire chez les patients âgés.

*Sexe* : Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant, la C<sub>max</sub> de l'aprépitant a été supérieure de 16 % chez les femmes comparées aux hommes. La demi-vie de l'aprépitant a été inférieure de 25 % chez les femmes comparées aux hommes, et son t<sub>max</sub> survient approximativement au même moment. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire en fonction du sexe.

*Insuffisance hépatique* : Une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) n'affecte pas la pharmacocinétique de l'aprépitant de façon cliniquement significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance hépatique légère. On ne peut pas tirer de conclusions concernant l'influence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'aprépitant à partir des données actuellement disponibles. On ne dispose d'aucune donnée clinique ni pharmacocinétique chez les patients en insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

*Insuffisance rénale* : Une dose unique de 240 mg d'aprépitant a été administrée à des patients en insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et à des patients atteints de néphropathie à un stade terminal nécessitant une hémodialyse.

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, l'ASC<sub>0-∞</sub> de l'aprépitant total (lié ou non aux protéines) a diminué de 21 % et la C<sub>max</sub> a diminué de 32 % comparés à des sujets sains. Chez les patients atteints de néphropathie à un stade terminal et sous hémodialyse, l'ASC<sub>0-∞</sub> de l'aprépitant total a diminué de 42 % et la C<sub>max</sub> a diminué de 32 %. En raison d'une baisse modeste de la liaison protéique de l'aprépitant chez les patients atteints de néphropathie, l'ASC de l'aprépitant non lié et pharmacologiquement actif n'est pas affectée de façon significative chez les patients insuffisants rénaux comparés aux sujets sains. Une hémodialyse réalisée entre 4 et 48 heures après la prise n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépitant ; moins de 0,2 % de la dose a été récupéré au niveau du dialysat.

Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale ni chez les patients atteints d'une néphropathie à un stade terminal sous hémodialyse.

#### Relation effet/dose

A l'aide d'un traceur hautement spécifique du récepteur de la NK<sub>1</sub>, des études par tomographie par émission de positrons (TEP) menées auprès de jeunes hommes sains ont montré que l'aprépitant pénètre dans le cerveau et se lie aux récepteurs de la NK<sub>1</sub> de façon dose et concentrations plasmatiques dépendantes. Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant obtenues avec le schéma posologique de 3 jours d'EMEND permettent d'envisager un taux de liaison aux récepteurs cérébraux de la NK<sub>1</sub> supérieur à 95 %.

Une étude par TEP menée auprès de jeunes hommes sains ayant reçu une dose orale unique de 165 mg d'aprépitant ou une dose intraveineuse unique de 150 mg de fosaprépitant a montré un taux de liaison aux récepteurs NK<sub>1</sub> dans le cerveau identique à T<sub>max</sub> (≥ 99 %), 24 heures (≥ 99 %), 48 heures (≥ 97 %) et 120 heures (37 à 76 %) après la dose. Il y a une corrélation entre la liaison aux récepteurs NK<sub>1</sub> dans le cerveau par l'aprépitant et les concentrations plasmatiques de l'aprépitant.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique et répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Toutefois, il convient de noter que l'exposition systémique chez des rongeurs a été comparable voire inférieure à l'exposition chez l'Homme à des doses thérapeutiques de 125 mg/80 mg et 165 mg. En particulier, bien qu'aucun effet indésirable n'ait été noté lors des études sur la fonction de reproduction à des niveaux d'exposition humaine, les expositions chez l'animal n'ont pas été suffisantes pour permettre une évaluation adéquate du risque chez l'Homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Saccharose  
Cellulose microcristalline (E 460)  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Laurylsulfate de sodium

#### Enveloppe de la gélule

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)  
Carmin d'indigo (E 132)

#### Encre d'imprimerie

Gomme laque  
Hydroxyde de potassium  
Oxyde de fer noir (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

#### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquette thermoformée aluminium contenant une gélule de 165 mg  
6 plaquettes thermoformées aluminium contenant chacune une gélule de 165 mg.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Royaume-Uni

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/009  
EU/1/03/262/010

### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 11 novembre 2003  
Date de dernier renouvellement : 11 novembre 2008

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EMEND 125 mg gélules  
EMEND 80 mg gélules

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule de 125 mg contient 125 mg d'aprépitant. Chaque gélule de 80 mg contient 80 mg d'aprépitant.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 125 mg de saccharose (dans la gélule de 125 mg).

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 80 mg de saccharose (dans la gélule de 80 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

La gélule de 125 mg est opaque avec un corps blanc et une coiffe rose, portant les mentions "462" et "125 mg" imprimées radialement à l'encre noire sur le corps. Les gélules de 80 mg sont opaques avec un corps et une coiffe blancs, portant les mentions "461" et "80 mg" imprimées radialement à l'encre noire sur le corps.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante comprenant du cisplatine chez l'adulte.

Prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte.

EMEND 125 mg/80 mg est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique (voir rubrique 4.2).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

EMEND est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT<sub>3</sub>. La dose recommandée est de 125 mg par voie orale une fois par jour une heure avant le début de la chimiothérapie à J1 et de 80 mg par voie orale une fois par jour à J2 et J3.

Les schémas thérapeutiques suivants sont recommandés pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse émétisante :

*Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante*

	J1	J2	J3	J4
EMEND	125 mg par voie orale	80 mg par voie orale	80 mg par voie orale	-
Dexaméthasone	12 mg par voie orale	8 mg par voie orale	8 mg par voie orale	8 mg par voie orale
Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard des antagonistes 5-HT <sub>3</sub> . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT <sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-	-

**La dexaméthasone** doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1 et le matin de J2 à J4. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.

*Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante*

	J1	J2	J3
EMEND	125 mg par voie orale	80 mg par voie orale	80 mg par voie orale
Dexaméthasone	12 mg par voie orale	-	-
Antagonistes 5-HT <sub>3</sub>	Dose standard des antagonistes 5-HT <sub>3</sub> . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT <sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée	-	-

**La dexaméthasone** doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1. La dose de dexaméthasone tient compte des interactions entre les substances actives.

Les données d'efficacité en association avec d'autres corticostéroïdes et d'autres antagonistes 5-HT<sub>3</sub> sont limitées. Pour plus d'informations concernant l'administration simultanée avec des corticostéroïdes, voir rubrique 4.5. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT<sub>3</sub> co-administré.

Populations particulières

*Sujet âgé (≥ 65 ans)*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2).

*Sexe*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction du sexe (voir rubrique 5.2).

*Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal nécessitant une hémodialyse (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. Les données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'aprépitant doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité d'EMEND chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

La gélule doit être avalée entière.

EMEND peut être pris avec ou sans aliments.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride (voir rubrique 4.5).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Insuffisants hépatiques modérés à sévères

Les données chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée sont limitées, et aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. EMEND doit être utilisé avec précaution chez ces patients (voir rubrique 5.2).

### Interactions avec le CYP3A4

EMEND doit être utilisé avec précaution chez les patients prenant de façon concomitante par voie orale des substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.5). De plus, l'administration concomitante avec l'irinotécan doit être envisagée avec une prudence toute particulière, cette association pouvant majorer sa toxicité.

La co-administration d'EMEND et d'alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, qui sont des substrats du CYP3A4, peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives. Par conséquent, la prudence s'impose en raison du risque éventuel de toxicité liée à l'ergot de seigle.

La co-administration d'EMEND et de substances actives qui induisent fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, cette association entraînant une réduction des concentrations plasmatiques de l'aprépitant (voir rubrique 4.5). La co-administration d'EMEND avec des préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

La co-administration d'EMEND et de substances actives qui inhibent l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazadone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une élévation des concentrations plasmatiques de l'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.5).

### Co-administration avec la warfarine (un substrat du CYP2C9)

La co-administration d'EMEND et de warfarine entraîne une diminution du temps de Quick, exprimé en INR (International Normalised Ratio). Chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'INR doit être étroitement surveillé au cours du traitement par EMEND et pendant 14 jours après chaque cure de 3 jours d'EMEND (voir rubrique 4.5).

#### Co-administration avec les contraceptifs hormonaux

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND (voir rubrique 4.5).

#### Excipients

EMEND contient du saccharose. Les patients ayant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'aprépitant (125 mg/80 mg) est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4. L'aprépitant est également un inducteur du CYP2C9. Au cours du traitement par EMEND, le CYP3A4 est inhibé. Après la fin du traitement, EMEND entraîne une induction transitoire légère du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation. L'aprépitant ne semble pas interagir avec le transporteur de la glycoprotéine P comme le suggère l'absence d'interaction de l'aprépitant avec la digoxine.

#### Effet de l'aprépitant sur la pharmacocinétique d'autres substances actives

##### *Inhibition du CYP3A4*

En tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, l'aprépitant (125 mg/80 mg) peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques des substances actives administrées de façon concomitante et qui sont métabolisées par le CYP3A4. L'exposition totale de substrats du CYP3A4 administrés par voie orale peut augmenter jusqu'à 3 fois environ au cours du traitement de 3 jours par EMEND ; l'effet attendu de l'aprépitant sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse est moindre. EMEND ne doit pas être administré de façon concomitante avec le pimozide, la terfénaire, l'astémizole ou le cisapride (voir rubrique 4.3). L'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant pourrait entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces substances actives, susceptible de provoquer des réactions graves ou de mettre en jeu le pronostic vital. La prudence s'impose lors de la co-administration d'EMEND et de substances actives administrées par voie orale, métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diérgotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.4).

##### *Corticostéroïdes*

Dexaméthasone : La dose orale habituelle de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50 % en cas de co-administration avec EMEND selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg. La dose de dexaméthasone au cours des essais cliniques portant sur les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie a été choisie en tenant compte des interactions entre les substances actives (voir rubrique 4.2). L'administration d'EMEND 125 mg en association à 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1, et l'administration d'EMEND 80 mg/jour en association à 8 mg de dexaméthasone par voie orale de J2 à J5, a entraîné une élévation de l'ASC de la dexaméthasone, un substrat du CYP3A4, de 2,2 fois à J1 et J5.

Méthylprednisolone : La dose habituelle de méthylprednisolone administrée par voie intraveineuse doit être réduite d'environ 25 %, et la dose orale habituelle de méthylprednisolone doit être réduite d'environ 50 % en cas de co-administration avec EMEND selon le schéma posologique de 125 mg/80 mg. L'administration d'EMEND selon le schéma posologique de 125 mg à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3, a augmenté l'ASC de la méthylprednisolone, un substrat du CYP3A4, de 1,3 fois à J1 et de 2,5 fois à J3, lors de la co-administration de 125 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse à J1 et de 40 mg par voie orale à J2 et J3.



Au cours d'un traitement continu avec la méthylprednisolone, l'ASC de la méthylprednisolone peut diminuer ultérieurement dans les 2 semaines qui suivent l'initiation du traitement par EMEND, à cause de l'effet inducteur de l'aprépitant sur le CYP3A4. On peut s'attendre à ce que cet effet soit plus prononcé avec la méthylprednisolone administrée par voie orale.

#### *Médicaments chimiothérapeutiques*

Lors d'études de pharmacocinétique, l'administration d'EMEND à la posologie de 125 mg à J1 et de 80 mg/jour à J2 et J3, n'a pas modifié la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse à J1 ou de la vinorelbine administrée par voie intraveineuse à J1 ou J8. L'effet d'EMEND sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale étant supérieur à celui sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse, une interaction avec les médicaments chimiothérapeutiques administrés par voie orale et métabolisés principalement ou en partie par le CYP3A4 (par exemple, l'étoposide, la vinorelbine) ne peut être exclue. Il est recommandé d'être prudent et une surveillance supplémentaire peut être appropriée chez les patients recevant ce type de médicament par voie orale (voir rubrique 4.4).

#### *Immunosuppresseurs*

Une augmentation transitoire modérée, suivie d'une légère diminution de l'exposition aux immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (tels que la ciclosporine, le tacrolimus, l'évérolimus et le sirolimus) sont attendues au cours du traitement de 3 jours administré pour la prévention des nausées et des vomissements associés à une chimiothérapie (NVIC). La durée de traitement de 3 jours étant courte, les variations de l'exposition limitées et fonction du temps, aucune réduction de la dose de l'immunosuppresseur n'est recommandée pendant ces 3 jours d'administration concomitante avec EMEND.

#### *Midazolam*

Les effets potentiels des concentrations plasmatiques accrues du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés en cas de co-administration de ces médicaments avec EMEND (125 mg/80 mg).

EMEND a augmenté l'ASC du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, de 2,3 fois à J1 et de 3,3 fois à J5, lorsqu'une dose orale unique de 2 mg de midazolam a été associée à J1 et à J5 au schéma posologique d'EMEND 125 mg à J1 et 80 mg/jour de J2 à J5.

Dans une autre étude réalisée avec le midazolam par voie intraveineuse, EMEND a été administré à la posologie de 125 mg à J1 et 80 mg/jour à J2 et J3, et 2 mg de midazolam ont été administrés par voie intraveineuse avant l'administration d'EMEND selon le schéma posologique de 3 jours ainsi qu'à J4, J8 et J15. EMEND a augmenté l'ASC du midazolam de 25 % à J4 et a diminué l'ASC du midazolam de 19 % à J8 et de 4 % à J15. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement importants.

Dans une troisième étude réalisée avec le midazolam par voie intraveineuse et par voie orale, EMEND a été administré à la posologie de 125 mg à J1 et 80 mg/j à J2 et J3, associé à 32 mg d'ondansétron à J1, à 12 mg de dexaméthasone à J1 et 8 mg de dexaméthasone de J2 à J4. Cette association (c'est-à-dire EMEND, ondansétron et dexaméthasone) a diminué l'ASC du midazolam administré par voie orale de 16 % à J6, 9 % à J8, 7 % à J15 et 17 % à J22. Ces effets n'ont pas été considérés comme cliniquement importants.

Une étude supplémentaire a été réalisée avec administration intraveineuse de midazolam et d'EMEND. 2 mg de midazolam ont été administrés par voie intraveineuse 1 heure après une prise unique d'EMEND 125 mg par voie orale. L'ASC plasmatique du midazolam a été augmentée de 1,5 fois. Cet effet n'a pas été considéré comme cliniquement important.

#### *Induction*

En tant qu'inducteur léger du CYP2C9, du CYP3A4 et de la glucuronidation, l'aprépitant peut diminuer les concentrations plasmatiques des substrats éliminés par ces voies au cours des deux semaines suivant la mise en route du traitement. Cet effet peut n'apparaître qu'après la fin du

traitement de 3 jours par EMEND. Pour les substrats du CYP2C9 et du CYP3A4, l'induction est transitoire avec un effet maximum atteint 3 à 5 jours après la fin du traitement de 3 jours par EMEND. L'effet persiste pendant quelques jours, diminue ensuite lentement et est cliniquement non significatif deux semaines après la fin du traitement par EMEND. Une induction légère de la glucuronidation est également constatée avec 80 mg d'aprépitant administrés par voie orale pendant 7 jours. Il n'y a pas de données concernant les effets sur le CYP2C8 et le CYP2C19. La prudence s'impose lors de l'administration, pendant cette période, de warfarine, d'acénocoumarol, de tolbutamide, de phénytoïne ou d'autres substances actives connues pour être métabolisées par le CYP2C9.

#### *Warfarine*

Chez les patients sous traitement chronique par la warfarine, le temps de Quick (INR) doit être surveillé étroitement au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 semaines suivant chaque cure de 3 jours d'EMEND pour la prévention des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (voir rubrique 4.4). Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'EMEND à J1, et de 80 mg/jour à J2 et J3, à des sujets sains stabilisés traités au long cours par la warfarine, il n'y a pas eu d'effet d'EMEND sur l'ASC plasmatique de la R(+) ou de la S(-) warfarine à J3 ; cependant, il y a eu une réduction de 34 % de la concentration résiduelle de la S(-) warfarine (un substrat du CYP2C9), accompagnée d'une diminution de 14 % de l'INR, 5 jours après la fin du traitement par EMEND.

#### *Tolbutamide*

EMEND, administré à la dose de 125 mg à J1 et de 80 mg/jour à J2 et J3, a abaissé l'ASC du tolbutamide (un substrat du CYP2C9) de 23 % à J4, de 28 % à J8 et de 15 % à J15, lors de l'administration d'une dose orale unique de 500 mg de tolbutamide avant l'administration d'EMEND selon le schéma posologique de 3 jours et à J4, J8 et J15.

#### *Contraceptifs hormonaux*

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND.

Dans une étude clinique, des doses uniques d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone ont été administrées de J1 à J21 avec EMEND pris selon le schéma posologique de 125 mg à J8 et 80 mg/jour à J9 et J10, associé à 32 mg d'ondansétron par voie intraveineuse à J8 et à la dexaméthasone par voie orale à la posologie de 12 mg à J8 et 8 mg/jour à J9, J10 et J11. Dans cette étude, il y a eu, de J9 à J21, une diminution allant jusqu'à 64 % des concentrations résiduelles d'éthinylestradiol et une diminution allant jusqu'à 60 % des concentrations résiduelles de noréthindrone.

#### *Antagonistes 5-HT<sub>3</sub>*

Au cours des études cliniques d'interaction, l'aprépitant n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ondansétron, du granisétron ou de l'hydrodolasétron (le métabolite actif du dolasétron).

#### Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'aprépitant

La co-administration d'EMEND et de substances actives inhibant l'activité du CYP3A4 (telles que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole, la clarithromycine, la télichromycine, la néfazodone et les inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec précaution, une augmentation de plusieurs fois des concentrations plasmatiques d'aprépitant étant attendue avec cette association (voir rubrique 4.4).

La co-administration d'EMEND et de substances actives induisant fortement l'activité du CYP3A4 (telles que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital) doit être évitée, une telle association entraînant des diminutions des concentrations plasmatiques de l'aprépitant et donc une

diminution de l'efficacité d'EMEND. La co-administration d'EMEND et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée.

#### *Kétoconazole*

Lors de l'administration d'une dose unique de 125 mg d'aprèpitant à J5 d'un schéma posologique de 10 jours de 400 mg/jour de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprèpitant a augmenté d'environ 5 fois et la demi-vie terminale moyenne de l'aprèpitant a augmenté d'environ 3 fois.

#### *Rifampicine*

Lors de l'administration d'une dose unique de 375 mg d'aprèpitant à J9 d'un schéma posologique de 14 jours de 600 mg/jour de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprèpitant a diminué de 91 % et la demi-vie terminale moyenne a diminué de 68 %.

### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

#### Contraception chez les hommes et les femmes

L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'EMEND et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par EMEND et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'EMEND (voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Grossesse

Il n'y a pas de données cliniques disponibles sur l'utilisation de l'aprèpitant chez la femme enceinte. La toxicité potentielle de l'aprèpitant sur la reproduction n'a pas été complètement décrite, car les niveaux d'exposition supérieurs à ceux obtenus chez l'Homme en thérapeutique à la dose de 125 mg/80 mg n'ont pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Les effets potentiels des altérations de la régulation de la neurokinine sur la reproduction ne sont pas connus. EMEND ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité absolue.

#### Allaitement

L'aprèpitant est excrété dans le lait des rates allaitantes. On ne sait pas si l'aprèpitant est excrété dans le lait maternel humain ; par conséquent, il n'est pas recommandé d'allaiter au cours d'un traitement par EMEND.

#### Fécondité

Les effets potentiels de l'aprèpitant sur la fécondité n'ont pas été pleinement définis car les niveaux d'exposition supérieurs à l'exposition chez l'homme n'ont pu être atteints dans les études chez l'animal. Ces études de fertilité n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la procréation, la fertilité, le développement embryonnaire, ou fœtal ou le nombre de spermatozoïdes et leur motilité (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

EMEND peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des étourdissements et une fatigue peuvent survenir après la prise d'EMEND (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité de l'aprèpitant a été évalué chez environ 6 500 sujets.

Les événements indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Hautement Emétisante (CHE), ont été : hoquet (4,6 % versus 2,9 %), élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (2,8 % versus 1,1 %), dyspepsie (2,6 % versus 2,0 %), constipation (2,4 % versus 2,0 %), céphalées (2,0 % versus 1,8 %) et perte de l'appétit (2,0 % versus 0,5 %). L'événement indésirable le plus fréquent, rapporté avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard dans le cadre d'une Chimiothérapie Moyennement Emétisante (CME), a été la fatigue (1,4 % versus 0,9 %).

Liste des événements indésirables présentée sous forme de tableau

Les événements indésirables suivants ont été observés avec une incidence supérieure chez les patients traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard d'après une analyse poolée des études cliniques réalisées avec des chimiothérapies hautement ou moyennement émétisantes (CHE ou CME), ou depuis la mise sur le marché :

Définition des fréquences : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Événement indésirable	Fréquence
Infections et infestations	candidose, infection à staphylocoques	rare
Affections hématologiques et du système lymphatique	neutropénie fébrile, anémie	peu fréquent
Affections du système immunitaire	réactions d'hypersensibilité incluant réactions anaphylactiques	fréquence indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	perte de l'appétit	fréquent
	polydipsie	rare
Affections psychiatriques	anxiété	peu fréquent
	désorientation, humeur euphorique	rare
Affections du système nerveux	céphalées	fréquent
	étourdissements, somnolence	peu fréquent
	troubles cognitifs, léthargie, dysgueusie	rare
Affections oculaires	conjonctivite	rare
Affections de l'oreille et du labyrinthe	acouphènes	rare
Affections cardiaques	palpitations	peu fréquent
	bradycardie, troubles cardiovasculaires	rare
Affections vasculaires	bouffées de chaleur	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	hoquet	fréquent
	douleur oro-pharyngée, éternuements, toux, écoulement rétro-nasal, irritation de la gorge	rare
Affections gastro-intestinales	constipation, dyspepsie	fréquent
	éructation, nausées*, vomissements*, reflux gastro-œsophagien, douleur abdominale, bouche sèche, flatulence	peu fréquent
	perforation d'ulcère duodéal, stomatite, distension abdominale, selles dures, colite neutropénique	rare

Classes de systèmes d'organes	Événement indésirable	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	rash, acné	peu fréquent
	réaction de photosensibilité, hyperhydrose, séborrhée, lésions cutanées, rash pruritique, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell	rare
	prurit, urticaire	fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	faiblesse musculaire, spasmes musculaires	rare
Affections du rein et des voies urinaires	dysurie	peu fréquent
	pollakiurie	rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fatigue	fréquent
	asthénie, malaise	peu fréquent
	œdème, gêne thoracique, modifications de la démarche	rare
Investigations	élévation des ALAT	fréquent
	élévation des ASAT, élévation des phosphatases alcalines sanguines	peu fréquent
	présence de globules rouges dans les urines, diminution du sodium sanguin, perte de poids, diminution du nombre de neutrophiles, présence de glucose dans les urines, augmentation de la diurèse	rare

\* Les nausées et vomissements étaient des paramètres d'efficacité au cours des 5 premiers jours suivant la chimiothérapie et n'étaient rapportés comme événements indésirables qu'ensuite.

#### Description de certains événements indésirables

Les profils des événements indésirables observés lors de l'extension à des cycles multiples d'études dans le cadre de chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes (CHE et CME), allant jusqu'à 6 cycles supplémentaires de chimiothérapie, ont été généralement similaires à ceux observés au cours du cycle 1.

Dans une étude clinique supplémentaire contrôlée versus comparateur actif, réalisée chez 1 169 patients recevant de l'aprépitant et une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), le profil des événements indésirables a été généralement similaire à celui observé au cours des autres études réalisées avec l'aprépitant dans le cadre de chimiothérapies hautement émétisantes (CHE).

D'autres événements indésirables ont été rapportés chez des patients traités par l'aprépitant pour des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) avec une incidence supérieure à celle observée chez les patients traités par l'ondansétron : douleur abdominale haute, bruits intestinaux anormaux, constipation\*, dysarthrie, dyspnée, hypoesthésie, insomnie, myosis, nausées, troubles sensoriels, gêne stomacale, sibilés\*, baisse de l'acuité visuelle, respiration sifflante.

\* rapporté chez des patients prenant une plus forte dose d'aprépitant

## **4.9 Surdosage**

En cas de surdosage, EMEND doit être arrêté et des mesures générales symptomatiques ainsi qu'une surveillance clinique doivent être mises en œuvre. En raison de l'activité antiémétique de l'aprépitant, les médicaments provoquant des vomissements peuvent ne pas être efficaces.

L'aprépitant ne peut être éliminé par hémodialyse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséux, code ATC : A04AD12

L'aprépitant est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>) humaine.

#### Traitement de 3 jours par l'aprépitant

Au cours de deux études randomisées en double aveugle incluant un total de 1 094 patients sous chimiothérapie avec une dose de cisplatine  $\geq 70$  mg/m<sup>2</sup>, l'aprépitant en association à un schéma posologique ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un schéma posologique standard (placebo plus 32 mg d'ondansétron administré en intraveineux à J1 plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1 et 8 mg par voie orale deux fois par jour de J2 à J4). Bien qu'une dose intraveineuse de 32 mg d'ondansétron ait été utilisée dans les études cliniques, celle-ci n'est plus la dose recommandée. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT<sub>3</sub> choisi pour plus d'informations sur la posologie appropriée.

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite suivant : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du Cycle 1. Les résultats ont été évalués individuellement pour chaque étude ainsi que pour les 2 études combinées.

Un résumé des résultats clés issus de l'analyse combinée des études est donné dans le Tableau 1.

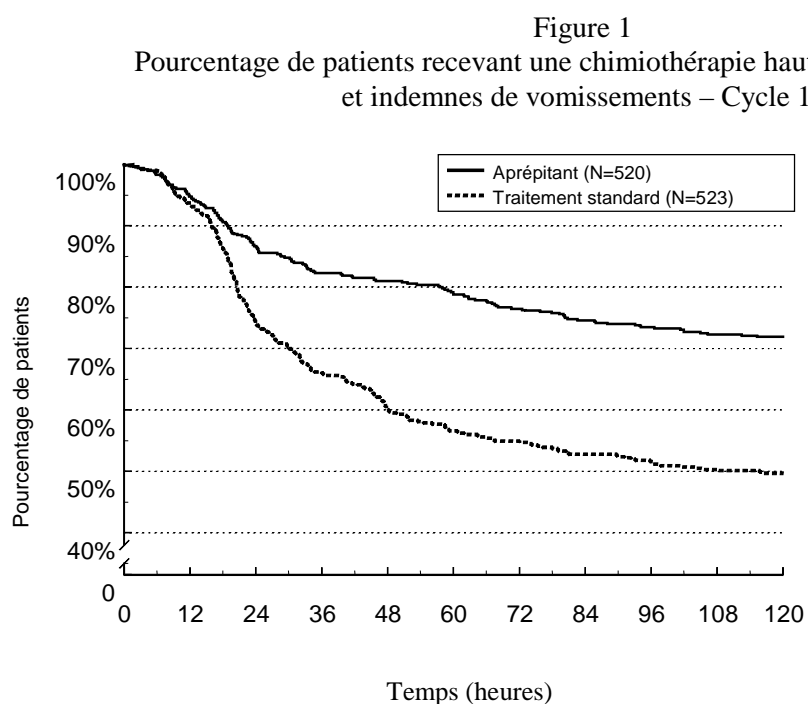
Tableau 1  
Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement - Cycle 1

CRITERES COMPOSITES	Aprépitant	Traitement standard	Différences*	
	(N= 521) <sup>†</sup> %	(N= 524) <sup>†</sup> %	%	(IC 95 %)
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	67,7	47,8	19,9	(14,0 ; 25,8)
0-24 heures	86,0	73,2	12,7	(7,9 ; 17,6)
25-120 heures	71,5	51,2	20,3	(14,5 ; 26,1)
<b>CRITERES INDIVIDUELS</b>				
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	71,9	49,7	22,2	(16,4 ; 28,0)
0-24 heures	86,8	74,0	12,7	(8,0 ; 17,5)
25-120 heures	76,2	53,5	22,6	(17,0 ; 28,2)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	72,1	64,9	7,2	(1,6 ; 12,8)
25-120 heures	74,0	66,9	7,1	(1,5 ; 12,6)

\*Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction du sexe et des chimiothérapies concomitantes, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire du risque relatif et des modèles logistiques.

<sup>†</sup> Un patient dans le groupe aprépitant a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase retardée, ses données n'étant disponibles que pour la phase aiguë ; un patient recevant le traitement standard a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase aiguë, ses données n'étant disponibles que pour la phase retardée.

Dans l'analyse combinée, le temps estimé jusqu'au premier vomissement est donné par la courbe de Kaplan-Meier sur la Figure 1.



Des différences statistiquement significatives dans l'efficacité ont également été observées individuellement dans chacune des 2 études.

Dans le cadre de ces 2 mêmes études cliniques, 851 patients ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 5 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprepitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une étude randomisée, en double aveugle, réalisée sur un total de 866 patients (864 femmes, 2 hommes) recevant une chimiothérapie comprenant soit du cyclophosphamide 750-1500 mg/m<sup>2</sup>, soit du cyclophosphamide 500-1500 mg/m<sup>2</sup> et de la doxorubicine ( $\leq 60$  mg/m<sup>2</sup>) ou de l'épirubicine ( $\leq 100$  mg/m<sup>2</sup>), l'aprepitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé à un traitement standard (placebo plus 8 mg d'ondansétron par voie orale (2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3) plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1).

L'efficacité a été évaluée sur la base du critère composite : réponse complète (définie par l'absence d'épisodes émétiques et l'absence de recours à un traitement de secours), principalement au cours du Cycle 1.

Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le Tableau 2.

Tableau 2  
Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement - Cycle 1

CRITERES COMPOSITES	Aprépitant (N= 433) <sup>†</sup>	Traitement standard (N= 424)	Différences*	
	%	%	%	(IC 95 %)
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	50,8	42,5	8,3	(1,6 ; 15,0)
0-24 heures	75,7	69,0	6,7	(0,7 ; 12,7)
25-120 heures	55,4	49,1	6,3	(-0,4 ; 13,0)
<b>CRITERES INDIVIDUELS</b>				
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	75,7	58,7	17,0	(10,8 ; 23,2)
0-24 heures	87,5	77,3	10,2	( 5,1 ; 15,3)
25-120 heures	80,8	69,1	11,7	( 5,9 ; 17,5)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	60,9	55,7	5,3	(-1,3 ; 11,9)
0-24 heures	79,5	78,3	1,3	(-4,2 ; 6,8)
25-120 heures	65,3	61,5	3,9	(-2,6 ; 10,3)

\* Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction de la tranche d'âge (< 55 ans, ≥ 55 ans) et du groupe d'investigateur, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire du risque relatif et des modèles logistiques.

<sup>†</sup> Un patient dans le groupe aprépitant a été exclu de l'analyse globale et de celle de la phase retardée, ses données n'étant disponibles que pour la phase aiguë.

Dans le cadre de cette même étude clinique, 744 patients ont poursuivi une extension de l'évaluation lors des cycles ultérieurs allant jusqu'à 3 cycles supplémentaires de chimiothérapie. L'efficacité du schéma aprépitant s'est apparemment maintenue durant tous les cycles.

Dans une seconde étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, sur des groupes parallèles, l'aprépitant a été comparé au traitement standard chez 848 patients (652 femmes, 196 hommes) recevant une chimiothérapie qui comportait une administration intraveineuse, quelle que soit la dose d'oxaliplatine, de carboplatine, d'épirubicine, d'idarubicine, d'ifosfamide, d'irinotécan, de daunorubicine, de doxorubicine ; du cyclophosphamide par voie intraveineuse (< 1 500 mg/m<sup>2</sup>) ; ou de la cytarabine par voie intraveineuse (> 1g/m<sup>2</sup>). Les patients sous aprépitant recevaient une chimiothérapie pour divers types de tumeurs dont 52 % de cancers du sein, 21 % de cancers gastro-intestinaux y compris le cancer colorectal, 13 % de cancers pulmonaires et 6 % de cancers gynécologiques. L'aprépitant en association à un traitement ondansétron/dexaméthasone (voir rubrique 4.2) a été comparé au traitement standard (placebo associé à 8 mg d'ondansétron par voie orale (2 fois à J1 et toutes les 12 heures à J2 et J3) plus 20 mg de dexaméthasone par voie orale à J1).

L'efficacité était basée sur l'évaluation du critère primaire et du principal critère secondaire suivants : pas de vomissements pendant toute la période (de 0 à 120 heures après la chimiothérapie), évaluation de la sécurité d'emploi et de la tolérance de l'aprépitant pour le traitement des nausées et vomissements induits par une chimiothérapie (NVIC) ainsi que la réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours) pendant toute la période (0 à 120 heures après la chimiothérapie). De plus, le critère "Pas de nausées significatives pendant toute la période (0-120 heures après la chimiothérapie)" a été évalué à titre exploratoire et dans les phases aiguë et retardée sous forme d'analyse post-hoc.



Un résumé des résultats clés de l'étude est donné dans le tableau 3.

Tableau 3  
Dans le cadre d'une chimiothérapie moyennement émétisante,  
pourcentage de patients répondeurs par groupe et phase de traitement pour l'étude 2 - Cycle 1

	Aprépitant (N= 425) %	Traitement standard (N= 406) %	Différences* %	(IC 95 %)
<b>Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	68,7	56,3	12,4	( 5,9 ; 18,9)
0-24 heures	89,2	80,3	8,9	( 4,0 ; 13,8)
25-120 heures	70,8	60,9	9,9	( 3,5 ; 16,3)
<b>Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)</b>				
Total (0-120 heures)	76,2	62,1	14,1	( 7,9 ; 20,3)
0-24 heures	92,0	83,7	8,3	( 3,9 ; 12,7)
25-120 heures	77,9	66,8	11,1	( 5,1 ; 17,1)
<b>Pas de nausées significatives (VAS max &lt; 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm)</b>				
Total (0-120 heures)	73,6	66,4	7,2	(1,0 ; 13,4)
0-24 heures	90,9	86,3	4,6	( 0,2 ; 9,0)
25-120 heures	74,9	69,5	5,4	( -0,7 ; 11,5)

\* Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction du sexe et de la localisation de la tumeur, lesquels avaient été pris en compte dans l'analyse primaire utilisant des modèles logistiques.

Le bénéfice du traitement par l'aprépitant associé au traitement standard dans la population totale de l'étude est principalement dû aux résultats observés chez les patients faiblement contrôlés par le traitement standard tels que les femmes, même si les résultats sont supérieurs en nombre quels que soient l'âge, le type de tumeur ou le sexe. La réponse complète à l'aprépitant et au traitement standard a été atteinte chez respectivement 209/324 (65 %) et 161/320 (50 %) des femmes et chez 83/101 (82 %) et 68/87 (78 %) des hommes.

#### Population pédiatrique

Les études évaluant l'utilisation de l'aprépitant dans la population pédiatrique sont en cours (voir rubrique 4.2 pour toute information sur l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'aprépitant présente une pharmacocinétique non linéaire. La clairance et la biodisponibilité absolue diminuent toutes deux avec l'augmentation de la dose.

#### Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne de l'aprépitant par voie orale est de 67 % pour la gélule de 80 mg et de 59 % pour la gélule de 125 mg. Le pic moyen de concentration plasmatique ( $C_{max}$ ) de l'aprépitant est survenu aux environs de la 4ème heure ( $t_{max}$ ). L'administration orale de la gélule avec un petit déjeuner standard d'environ 800 Kcal a entraîné une augmentation de 40 % de l'ASC de l'aprépitant. Cette augmentation n'est pas jugée pertinente sur le plan clinique.

La pharmacocinétique de l'aprépitant est non linéaire sur l'éventail des doses cliniques. Chez le jeune adulte sain, l'augmentation de l'ASC<sub>0-∞</sub> a été de 26 % supérieure à la proportionnalité de la dose, pour des doses uniques de 80 et de 125 mg administrées non à jeun.

Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'EMEND à J1 et de 80 mg une fois par jour à J2 et J3, l'ASC<sub>0-24h</sub> (moyenne ± ET) a été de  $19,6 \pm 2,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  et de  $21,2 \pm 6,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  à J1 et J3 respectivement. La  $C_{max}$  a été de  $1,6 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$  et de  $1,4 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$  à J1 et J3 respectivement.

### Distribution

L'aprépitant se lie fortement aux protéines, avec une moyenne de 97 %. La moyenne géométrique du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{d_{ss}}$ ) est d'environ 66 litres chez l'homme.

### Biotransformation

L'aprépitant subit un métabolisme important. Chez le jeune adulte sain, l'aprépitant représente environ 19 % de la radioactivité mesurée au niveau du plasma durant les 72 heures qui suivent l'administration d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant, une prodrogue de l'aprépitant, marqué au [ $^{14}\text{C}$ ], ce qui indique une présence substantielle de métabolites au niveau du plasma. Douze métabolites de l'aprépitant ont été identifiés dans le plasma humain. Le métabolisme de l'aprépitant intervient largement via l'oxydation au niveau du cycle de la morpholine et de ses chaînes latérales, les métabolites qui en résultent n'étant que faiblement actifs. Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'aprépitant est tout d'abord métabolisé au niveau du CYP3A4, et potentiellement dans une moindre proportion par les CYP1A2 et CYP2C19.

### Élimination

L'aprépitant n'est pas excrété sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites sont excrétés dans les urines et, par voie biliaire, dans les fèces. Après administration à des sujets sains d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant, une prodrogue de l'aprépitant, marqué au [ $^{14}\text{C}$ ], 57 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et 45 % dans les fèces.

La clairance plasmatique de l'aprépitant est dose-dépendante et décroît avec l'augmentation de la dose, allant de 60 à 72 ml/min environ dans la fourchette des doses thérapeutiques. La demi-vie terminale varie d'environ 9 à 13 heures.

### Pharmacocinétique chez des populations particulières

*Sujet âgé* : Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant à J1 et de 80 mg une fois par jour de J2 à J5, l' $ASC_{0-24h}$  de l'aprépitant a été supérieure de 21 % à J1 et de 36 % à J5 chez les sujets âgés ( $\geq 65$  ans) comparés aux jeunes adultes. La  $C_{max}$  a été supérieure de 10 % à J1 et de 24 % à J5 chez les sujets âgés comparés aux jeunes adultes. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire chez les patients âgés.

*Sexe* : Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant, la  $C_{max}$  de l'aprépitant a été supérieure de 16 % chez les femmes comparées aux hommes. La demi-vie de l'aprépitant a été inférieure de 25 % chez les femmes comparées aux hommes, et son  $t_{max}$  survient approximativement au même moment. Ces différences ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire en fonction du sexe.

*Insuffisance hépatique* : Une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) n'affecte pas la pharmacocinétique de l'aprépitant de façon cliniquement significative. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance hépatique légère. On ne peut pas tirer de conclusions concernant l'influence d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) sur la pharmacocinétique de l'aprépitant à partir des données actuellement disponibles. On ne dispose d'aucune donnée clinique ni pharmacocinétique chez des patients en insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

*Insuffisance rénale* : Une dose unique de 240 mg d'aprépitant a été administrée à des patients en insuffisance rénale sévère ( $\text{ClCr} < 30$  ml/min) et à des patients atteints de néphropathie à un stade terminal nécessitant une hémodialyse.

Chez les patients en insuffisance rénale sévère, l' $ASC_{0-\infty}$  de l'aprépitant total (lié ou non aux protéines) a diminué de 21 % et la  $C_{max}$  a diminué de 32 % comparées à des sujets sains. Chez les patients atteints de néphropathie à un stade terminal et sous hémodialyse, l' $ASC_{0-\infty}$  de l'aprépitant total a diminué de 42 % et la  $C_{max}$  a diminué de 32 %. En raison d'une baisse modeste de la liaison

protéique de l'aprépitant chez les patients atteints de néphropathie, l'ASC de l'aprépitant non lié et pharmacologiquement actif n'est pas affectée de façon significative chez les patients insuffisants rénaux comparés aux sujets sains. Une hémodialyse réalisée entre 4 et 48 heures après la prise n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépitant ; moins de 0,2 % de la dose a été récupéré au niveau du dialysat.

Aucun ajustement posologique d'EMEND n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale ni chez les patients atteints d'une néphropathie à un stade terminal sous hémodialyse.

#### Relation effet/dose

A l'aide d'un traceur hautement spécifique du récepteur de la NK<sub>1</sub>, des études par tomographie par émission de positrons (TEP) menées auprès de jeunes hommes sains ont montré que l'aprépitant pénètre dans le cerveau et se lie aux récepteurs de la NK<sub>1</sub> de façon dose- et concentrations plasmatiques dépendante. Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant obtenues avec le schéma posologique de 3 jours d'EMEND permettent d'envisager un taux de liaison aux récepteurs cérébraux de la NK<sub>1</sub> supérieur à 95 %.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'Homme, sur la base des études conventionnelles de toxicité en doses unique et multiple, de génotoxicité, du potentiel cancérigène, et de toxicité sur la fonction de reproduction. Toutefois, il convient de noter que l'exposition systémique chez des rongeurs a été comparable voire inférieure à l'exposition chez l'homme à des doses thérapeutiques de 125 mg/80 mg. En particulier, bien qu'aucun effet indésirable n'ait été noté lors des études sur la fonction de reproduction à des niveaux d'exposition humaine, les expositions chez l'animal ne sont pas suffisantes pour permettre une évaluation adéquate du risque chez l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Contenu de la gélule

Saccharose  
Cellulose microcristalline (E 460)  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Laurylsulfate de sodium

#### Enveloppe de la gélule (125 mg)

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)  
Oxyde de fer rouge (E 172)  
Oxyde de fer jaune (E 172)

#### Enveloppe de la gélule (80 mg)

Gélatine  
Dioxyde de titane (E 171)

#### Encre d'imprimerie

Gomme laque  
Hydroxyde de potassium  
Oxyde de fer noir (E 172)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Différents conditionnements avec des dosages différents sont disponibles.

Plaquette thermoformée aluminium contenant une gélule de 125 mg et deux gélules de 80 mg.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN 11 9BU  
Royaume-Uni

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/006

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 11 novembre 2003  
Date de dernier renouvellement : 11 novembre 2008

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR – CONDITIONNEMENT STANDARD (ETUI)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 40 mg gélules  
Aprépitant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 40 mg d'aprépitant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 gélule  
5 x 1 gélule

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/007 (1 gélule)  
EU/1/03/262/008 (5 x 1 gélule)

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

EMEND 40 mg

-

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 40 mg gélules  
Aprépitant

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR – CONDITIONNEMENT STANDARD (ETUI)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 80 mg gélules  
Aprépitant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 80 mg d'aprépitant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 gélule  
Kit de traitement de 2 jours contenant : 2 x 1 gélule de 80 mg  
5 x 1 gélule

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/001 : 1 gélule  
EU/1/03/262/002 : 2 x 1 gélule  
EU/1/03/262/003 : 5 x 1 gélule

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

EMEND 80 mg

**MENTIONS PARTICULIERES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE (COMPRENANT 2 GELULES DE 80 MG)**

**CONDITIONNEMENT PRIMAIRE – BOITE DE 2 GELULES – kit de traitement de 2 jours**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 80 mg gélules  
Aprépitant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 80 mg d'aprépitant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Kit de traitement de 2 jours contenant :  
2 x 1 gélule de 80 mg

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Veillez lire la notice jointe avant utilisation.

Se reporter à la notice jointe pour des informations supplémentaires concernant la prise d'EMEND.

QUAND et COMMENT prendre EMEND

Votre médecin vous a prescrit EMEND, un antiémétique, pour contribuer à prévenir les nausées et les vomissements associés à votre chimiothérapie.

COMMENT :

Les gélules d'EMEND 80 mg doivent être prises seulement une fois par jour, durant 2 jours consécutifs.

Les gélules d'EMEND peuvent être prises pendant ou en dehors des repas.

Ne pas sortir toutes les gélules en une fois.

Pour sortir une gélule, appuyer dessus.

Début du traitement

QUAND :

Prenez une gélule de 80 mg d'EMEND par voie orale chaque matin. Débutez le traitement le lendemain de la chimiothérapie.

Jour 1

Jour 2

EMEND 80 mg gélule

Des nausées et des vomissements pouvant survenir durant les jours qui suivent la chimiothérapie, il est important de prendre EMEND durant 2 jours consécutifs, tel que vous l'a prescrit votre médecin.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS SPECIALES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS, S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/002

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION**



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 80 mg gélules  
Aprépitant

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR – CONDITIONNEMENT STANDARD (ETUI)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 125 mg gélules  
Aprépitant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 125 mg d'aprépitant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient dusaccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 gélule  
5 x 1 gélule

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/004 (1 gélule)  
EU/1/03/262/005 (5 x 1 gélule)

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

EMEND 125 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 125 mg  
Aprépitant

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DE LOT**

Lot

**5. AUTRE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**Emballage extérieur – Conditionnement standart (étui)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 165 mg gélules  
Aprépitant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule contient 165 mg d'aprépitant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 gélule  
6 x 1 gélule

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/009 1 gélule  
EU/1/03/262/010 6 x 1 gélule

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

EMEND 165 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

{NATURE/TYPE}

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 165 mg gélules  
Aprépitant

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

MSD

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS PARTICULIERES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**EMBALLAGE EXTERIEUR – BOITE DE TROIS GELULES (ETUI) – kit de traitement de 3 jours**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 125 mg gélule  
EMEND 80 mg gélules  
Aprépitant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule de 125 mg contient 125 mg d'aprépitant.  
Chaque gélule de 80 mg contient 80 mg d'aprépitant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Kit de traitement de 3 jours contenant :  
1 x 1 gélule de 125 mg et  
2 x 1 gélule de 80 mg

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), LE CAS ECHEANT**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP



**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES PROVENANT DE CES MEDICAMENTS, SI NECESSAIRE**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/006

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATION EN BRAILLE**

EMEND 125 mg/80 mg

**MENTIONS PARTICULIERES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT  
PRIMAIRE (COMPRENANT 1 GELULE DE 125 MG ET 2 GELULES DE 80 MG)**

**CONDITIONNEMENT PRIMAIRE – BOITE DE 3 GELULES – kit de traitement de 3 jours**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

EMEND 125 mg gélule  
EMEND 80 mg gélules  
Aprépitant

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque gélule de 125 mg contient 125 mg d'aprépitant.  
Chaque gélule de 80 mg contient 80 mg d'aprépitant.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du saccharose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Kit de traitement de 3 jours contenant :  
1 x 1 gélule de 125 mg et  
2 x 1 gélule de 80 mg

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

Veuillez lire la notice jointe avant utilisation.

Se reporter à la notice jointe pour des informations supplémentaires concernant la prise d'EMEND.

QUAND et COMMENT prendre EMEND

Votre médecin vous a prescrit EMEND, un antiémétique, pour contribuer à prévenir les nausées et les vomissements associés à votre chimiothérapie.

COMMENT :

EMEND doit être pris seulement une fois par jour, durant 3 jours consécutifs.  
Les gélules d'EMEND peuvent être prises pendant ou en dehors des repas.

Ne pas sortir toutes les gélules en une fois.

Pour sortir une gélule, appuyer dessus.

Début du traitement

QUAND :

Prendre une gélule de 125 mg d'EMEND par voie orale 1 heure AVANT de débiter la chimiothérapie.

Jour 1

EMEND 125 mg, gélule

QUAND :

Les deux jours suivants, prendre le matin une gélule de 80 mg d'EMEND.

Jour 2

Jour 3

EMEND 80 mg, gélule

Des nausées et des vomissements pouvant survenir durant les jours qui suivent la chimiothérapie, il est important de prendre EMEND durant 3 jours consécutifs, tel que vous l'a prescrit votre médecin.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS, S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/03/262/006

**13. NUMERO DE LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### EMEND 40 mg gélules aprépitant

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'EMEND et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EMEND
3. Comment prendre EMEND
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver EMEND
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'EMEND et dans quel cas est-il utilisé ?**

EMEND est utilisé pour prévenir les nausées et vomissements après une chirurgie chez l'adulte.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EMEND ?**

##### **Ne prenez jamais EMEND :**

- si vous êtes allergique à l'aprépitant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière avant de prendre EMEND.

Avant de débiter le traitement par EMEND, informez votre médecin si vous avez une maladie du foie car votre foie est important pour dégrader le médicament dans votre corps. C'est pourquoi votre médecin peut avoir à surveiller l'état de votre foie.

##### **Enfants et adolescents**

EMEND ne doit pas être administré aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

##### **Autres médicaments et EMEND**

EMEND peut interférer avec d'autres médicaments.

La prise simultanée d'EMEND ou d'autres médicaments, y compris ceux listés ci-dessous, peut avoir une influence sur les effets d'EMEND ou d'autres médicaments. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les contraceptifs, pouvant inclure les pilules, les patchs cutanés, les implants et certains dispositifs intra-utérins (DIU) qui libèrent des hormones, peuvent ne pas fonctionner correctement lorsqu'ils sont utilisés avec EMEND. Une méthode de contraception non

hormonale alternative ou complémentaire doit être utilisée pendant le traitement par EMEND et jusqu'à 2 mois après la prise d'EMEND,

- le pimozide (utilisé pour traiter les maladies psychiatriques),
- la terfénaire, l'astémizole (utilisés pour le rhume des foins et d'autres réactions allergiques),
- le cisapride (utilisé pour le traitement des problèmes digestifs),
- les médicaments contenant des alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle (utilisés pour le traitement des migraines),
- la rifampicine, la clarithromycine, la télichromycine (antibiotiques utilisés pour traiter les infections),
- la phénytoïne (un médicament utilisé pour traiter les convulsions),
- la carbamazépine (utilisée pour traiter la dépression et l'épilepsie),
- le midazolam, le phénobarbital (médicaments calmants ou pour aider à dormir),
- le millepertuis (une préparation à base de plantes pour traiter la dépression),
- les inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter les infections VIH),
- la néfazodone (utilisée pour traiter la dépression),
- le kétoconazole (sauf le shampoing), l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole (antifongiques), et
- les corticoïdes (tels que la dexaméthasone).

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas utiliser EMEND pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité établie. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de l'être, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Pour toute information concernant les contraceptifs, voir " Autres médicaments et EMEND".

On ne sait pas si EMEND est excrété dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par EMEND. Il est important que vous informiez votre médecin si vous allaitez ou souhaitez allaiter, avant de prendre EMEND.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est à noter que des étourdissements et une somnolence peuvent survenir chez certains sujets après la prise d'EMEND. Si vous ressentez des étourdissements ou une somnolence, vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines après la prise d'EMEND (voir "Effets indésirables éventuels").

### **EMEND contient du saccharose**

EMEND contient du saccharose. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre EMEND**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

La dose orale recommandée d'EMEND est une gélule de 40 mg **dans les 3 heures précédant** le début de l'anesthésie.

Avalez la gélule entière avec du liquide.

#### 4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre EMEND et consultez immédiatement un médecin si vous constatez un des effets indésirables suivants, pouvant être grave, et pour lequel vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :**

- urticaire, éruption cutanée, démangeaisons, difficultés à respirer ou à avaler (fréquence indéterminée, ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) : ce sont des signes d'une réaction allergique.

D'autres effets indésirables ont été rapportés et sont mentionnés ci-dessous.

**Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :**

- augmentation de la quantité d'enzymes hépatiques dans le sang.

**Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :**

- douleur dans la partie supérieure de l'estomac, bruits intestinaux anormaux, bouche sèche, nausées, gêne au niveau de l'estomac, constipation sévère, intestin grêle ne fonctionnant pas correctement (subiléus),
- baisse de sensation ou de sensibilité (particulièrement au niveau de la peau), troubles sensoriels, difficulté d'élocution,
- diminution de la taille de la pupille, baisse de l'acuité visuelle (perte de vision),
- impossibilité de dormir,
- ralentissement des battements du cœur,
- respiration sifflante, essoufflement.

**Les effets indésirables pour lesquels la fréquence est indéterminée sont :**

- syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (réaction cutanée grave rare).

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

#### 5. Comment conserver EMEND

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne sortez pas la gélule de la plaquette thermoformée avant utilisation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.



## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient EMEND

- La substance active est l'aprépitant. Chaque gélule contient 40 mg d'aprépitant.
- Les autres composants sont : saccharose, cellulose microcristalline (E 460), hydroxypropylcellulose (E 463), laurylsulfate de sodium, gélatine, dioxyde de titane (E 171), gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E 172) et oxyde de fer jaune (E 172).

### Qu'est-ce qu'EMEND et contenu de l'emballage extérieur

La gélule de 40 mg est opaque avec un corps blanc et une coiffe jaune moutarde, portant les mentions « 464 » et « 40 mg » imprimées radialement à l'encre noire sur le corps.

Les gélules d'EMEND 40 mg sont disponibles dans les conditionnements suivants :

- 1 plaquette thermoformée aluminium contenant une gélule de 40 mg
- 5 plaquettes thermoformées aluminium contenant chacune une gélule de 40 mg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

#### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
RU - Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

#### Fabricant :

Merck Sharp & Dohme B. V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 44658 08  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## Notice : information de l'utilisateur

### EMEND 80 mg -gélules aprépitant

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'EMEND et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EMEND
3. Comment prendre EMEND
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver EMEND
6. Contenu de l'emballage extérieur et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'EMEND et dans quel cas est-il utilisé ?**

La substance active contenue dans EMEND est l'aprépitant. EMEND appartient à un groupe de médicaments appelés "antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>)". Le cerveau possède une zone spécifique qui contrôle les nausées et vomissements. EMEND agit en bloquant les signaux vers cette zone, réduisant ainsi les nausées et vomissements.

EMEND est utilisé chez l'adulte, **en association avec d'autres médicaments** pour prévenir les nausées et les vomissements causés par une chimiothérapie (traitement du cancer) contenant du cisplatine (qui entraîne des nausées et vomissements importants) ou une chimiothérapie qui entraîne des nausées et vomissements modérés (telle que cyclophosphamide, doxorubicine ou épirubicine).

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EMEND ?**

##### **Ne prenez jamais EMEND :**

- si vous êtes allergique à l'aprépitant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- avec des médicaments contenant du pimozide (utilisé pour traiter les maladies psychiatriques), de la terfénaire et de l'astémizole (utilisés pour le rhume des foins et d'autres maladies allergiques), du cisapride (utilisé pour traiter des problèmes digestifs). Informez votre médecin si vous prenez ces médicaments car votre traitement doit être modifié avant de commencer à prendre EMEND.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière avant de prendre EMEND.

Avant de débiter le traitement par EMEND, informez votre médecin si vous avez une maladie du foie car votre foie est important pour dégrader le médicament dans votre corps. C'est pourquoi votre médecin peut avoir à surveiller l'état de votre foie.

## **Enfants et adolescents**

EMEND ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

## **Autres médicaments et EMEND**

EMEND peut interférer avec d'autres médicaments, aussi bien pendant le traitement qu'après sa prise. Certains médicaments ne doivent pas être pris avec EMEND (tels que pimozide, terféndine, astémizole et cisapride) ou nécessitent un ajustement de leur posologie (voir également « Ne prenez jamais EMEND »).

La prise simultanée d'EMEND ou d'autres médicaments, y compris ceux listés ci-dessous, peut avoir une influence sur les effets d'EMEND ou d'autres médicaments. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les contraceptifs, pouvant inclure les pilules, les patchs cutanés, les implants et certains dispositifs intra-utérins (DIU) qui libèrent des hormones, peuvent ne pas fonctionner correctement lorsqu'ils sont utilisés avec EMEND. Une méthode de contraception non hormonale alternative ou complémentaire doit être utilisée pendant le traitement par EMEND et jusqu'à 2 mois après la prise d'EMEND,
- la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus (immunosuppresseurs),
- l'alfentanil, le fentanyl (utilisés pour traiter la douleur),
- la quinidine (utilisée pour traiter le battement irrégulier du cœur),
- l'irinotécan, l'étoposide, la vinorelbine (médicaments utilisés pour traiter le cancer),
- les médicaments contenant des alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, tels que l'ergotamine et la diergotamine (utilisés pour le traitement des migraines),
- la warfarine, l'acénocoumarol (fluidifiants du sang ; des examens sanguins peuvent être nécessaires),
- la rifampicine, la clarithromycine, la télichromycine (antibiotiques utilisés pour traiter les infections),
- la phénytoïne (un médicament utilisé pour traiter les convulsions),
- la carbamazépine (utilisée pour traiter la dépression et l'épilepsie),
- le midazolam, le triazolam, le phénobarbital (médicaments calmants ou pour aider à dormir),
- le millepertuis (une préparation à base de plantes pour traiter la dépression),
- les inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter les infections VIH),
- le kétoconazole (sauf le shampoing), l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole (antifongiques),
- la néfazodone (utilisée pour traiter la dépression),
- les corticoïdes (tels que la dexaméthasone et la méthylprednisolone),
- les anxiolytiques (tels que l'alprazolam), et
- le tolbutamide (un médicament pour traiter le diabète).

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

## **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas utiliser EMEND pendant la grossesse sauf en cas de nécessité établie. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de l'être, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Pour toute information concernant les contraceptifs, voir " Autres médicaments et EMEND".

On ne sait pas si EMEND est excrété dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par EMEND. Il est important que vous informiez votre médecin si vous allaitez ou souhaitez allaiter, avant de prendre EMEND.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est à noter que des étourdissements et une somnolence peuvent survenir chez certains sujets après la prise d'EMEND. Si vous ressentez des étourdissements ou une somnolence, vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines après la prise d'EMEND (voir "Effets indésirables éventuels").

### **EMEND contient du saccharose**

EMEND contient du saccharose. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre EMEND**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Veillez à toujours prendre EMEND en même temps que les autres médicaments, pour prévenir les nausées et vomissements. Après votre traitement par EMEND, votre médecin vous demandera de continuer à prendre d'autres médicaments y compris un corticoïde (comme la dexaméthasone) et un « antagoniste 5HT<sub>3</sub> » (tel que l'ondansétron) pour la prévention des nausées et vomissements. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

La dose orale recommandée d'EMEND est une gélule de 125 mg 1 heure avant le début de votre séance de chimiothérapie le premier jour **et** une gélule de 80 mg chaque matin durant les 2 jours qui suivent chaque séance de chimiothérapie (jours 2 et 3).

EMEND peut être pris avec ou sans aliments.

Avalez la gélule entière avec du liquide.

### **Si vous avez pris plus d'EMEND que vous n'auriez dû**

Ne prenez pas plus de gélules que ne l'a recommandé votre médecin. Si vous avez pris trop de gélules, contactez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre EMEND**

Si vous avez oublié une dose, demandez conseil à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre EMEND et consultez immédiatement un médecin si vous constatez un des effets indésirables suivants, pouvant être grave, et pour lequel vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :**

- urticaire, éruption cutanée, démangeaisons, difficultés à respirer ou à avaler (fréquence indéterminée, ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) : ce sont des signes d'une réaction allergique.

D'autres effets indésirables ont été rapportés et sont mentionnés ci-dessous.

**Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :**

- constipation, indigestion,

- maux de tête,
- fatigue,
- perte de l'appétit,
- hoquet,
- augmentation de la quantité d'enzymes hépatiques dans le sang.

**Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :**

- étourdissements, somnolence,
- acné, éruption cutanée,
- anxiété,
- éructation, nausées, vomissements, brûlures gastriques, douleurs d'estomac, bouche sèche, flatulences,
- mictions douloureuses ou avec sensation de brûlures plus fréquentes,
- faiblesse, sensation générale d'inconfort,
- bouffées de chaleur,
- battements du cœur rapides ou irréguliers,
- fièvre avec risque accru d'infection, diminution du nombre de globules rouges dans le sang.

**Les effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) sont :**

- difficulté à penser, manque d'énergie, altération du goût,
- sensibilité de la peau au soleil, sueurs excessives, peau grasse, lésions cutanées, éruption cutanée avec démangeaisons, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (rare réaction sévère de la peau),
- euphorie (sentiment de joie intense), désorientation,
- infection bactérienne, infection fongique,
- constipation sévère, ulcère de l'estomac, inflammation de l'intestin grêle et du côlon, lésions buccales, ballonnements,
- mictions plus fréquentes, mictions plus abondantes que la normale, présence de sucre ou de sang dans les urines,
- gêne thoracique, œdème, modification de la façon de marcher,
- toux, mucus dans l'arrière-gorge, irritation de la gorge, éternuements, maux de gorge,
- écoulements et démangeaisons oculaires,
- bourdonnements d'oreille,
- spasmes musculaires, faiblesse musculaire,
- soif excessive,
- ralentissement de la fréquence cardiaque, maladie du cœur et des vaisseaux,
- diminution des globules blancs dans le sang, taux faibles de sodium dans le sang, perte de poids.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

## **5. Comment conserver EMEND**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne sortez pas la gélule de la plaquette thermoformée avant utilisation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient EMEND

- La substance active est l'aprépitant. Chaque gélule contient 80 mg d'aprépitant.
- Les autres composants sont : saccharose, cellulose microcristalline (E 460), hydroxypropylcellulose (E 463), laurylsulfate de sodium, gélatine, dioxyde de titane (E 171), gomme laque, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E 172).

### Qu'est-ce qu'EMEND et contenu de l'emballage extérieur

La gélule de 80 mg est opaque avec un corps et une coiffe blancs, portant les mentions "461" et "80 mg" imprimées radialement à l'encre noire sur le corps.

Les gélules d'EMEND 80 mg sont disponibles dans les conditionnements suivants :

- 1 plaquette thermoformée aluminium contenant une gélule de 80 mg
- kit de traitement de 2 jours contenant deux gélules de 80 mg
- 5 plaquettes thermoformées aluminium contenant chacune une gélule de 80 mg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

#### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

#### Fabricant

Merck Sharp & Dohme B. V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Тел.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com



**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com.

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 44658 08  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## Notice : information de l'utilisateur

### EMEND 125 mg gélules aprépitant

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'EMEND et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EMEND
3. Comment prendre EMEND
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver EMEND
6. Contenu de l'emballage extérieur et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'EMEND et dans quel cas est-il utilisé ?**

La substance active contenue dans EMEND est l'aprépitant. EMEND appartient à un groupe de médicaments appelés "antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>)". Le cerveau possède une zone spécifique qui contrôle les nausées et vomissements. EMEND agit en bloquant les signaux vers cette zone, réduisant ainsi les nausées et vomissements.

EMEND est utilisé chez l'adulte, **en association avec d'autres médicaments** pour prévenir les nausées et les vomissements causés par une chimiothérapie (traitement du cancer) contenant du cisplatine (qui entraîne des nausées et vomissements importants) ou une chimiothérapie qui entraîne des nausées et vomissements modérés (telle que cyclophosphamide, doxorubicine ou épirubicine).

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EMEND ?**

##### **Ne prenez jamais EMEND :**

- si vous êtes allergique à l'aprépitant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- avec des médicaments contenant du pimozide (utilisé pour traiter les maladies psychiatriques), de la terfénaire et de l'astémizole (utilisés pour le rhume des foins et d'autres maladies allergiques), du cisapride (utilisé pour traiter des problèmes digestifs). Informez votre médecin si vous prenez ces médicaments car votre traitement doit être modifié avant de commencer à prendre EMEND.

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière avant de prendre EMEND.

Avant de débiter le traitement par EMEND, informez votre médecin si vous avez une maladie du foie car votre foie est important pour dégrader le médicament dans votre corps. C'est pourquoi votre médecin peut avoir à surveiller l'état de votre foie.

## **Enfants et adolescents**

EMEND ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

## **Autres médicaments et EMEND**

EMEND peut interférer avec d'autres médicaments, aussi bien pendant le traitement qu'après sa prise. Certains médicaments ne doivent pas être pris avec EMEND (tels que pimozide, terféndine, astémizole et cisapride) ou nécessitent un ajustement de leur posologie (voir également « Ne prenez jamais EMEND »).

La prise simultanée d'EMEND ou d'autres médicaments, y compris ceux listés ci-dessous, peut avoir une influence sur les effets d'EMEND ou d'autres médicaments. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les contraceptifs, pouvant inclure les pilules, les patchs cutanés, les implants et certains dispositifs intra-utérins (DIU) qui libèrent des hormones, peuvent ne pas fonctionner correctement lorsqu'ils sont utilisés avec EMEND. Une méthode de contraception non hormonale alternative ou complémentaire doit être utilisée pendant le traitement par EMEND et jusqu'à 2 mois après la prise d'EMEND,
- la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus (immunosuppresseurs),
- l'alfentanil, le fentanyl (utilisés pour traiter la douleur),
- la quinidine (utilisée pour traiter le battement irrégulier du cœur),
- l'irinotécan, l'étoposide, la vinorelbine (médicaments utilisés pour traiter le cancer),
- les médicaments contenant des alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, tels que l'ergotamine et la diergotamine (utilisés pour le traitement des migraines),
- la warfarine, l'acénocoumarol (fluidifiants du sang ; des examens sanguins peuvent être nécessaires),
- la rifampicine, la clarithromycine, la télichromycine (antibiotiques utilisés pour traiter les infections),
- la phénytoïne (un médicament utilisé pour traiter les convulsions),
- la carbamazépine (utilisée pour traiter la dépression et l'épilepsie),
- le midazolam, le triazolam, le phénobarbital (médicaments calmants ou pour aider à dormir),
- le millepertuis (une préparation à base de plantes pour traiter la dépression),
- les inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter les infections VIH),
- le kétoconazole (sauf le shampoing), l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole (antifongiques),
- la néfazodone (utilisée pour traiter la dépression),
- les corticoïdes (tels que la dexaméthasone et la méthylprednisolone),
- les anxiolytiques (tels que l'alprazolam), et
- le tolbutamide (un médicament pour traiter le diabète).

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

## **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas utiliser EMEND pendant la grossesse sauf en cas de nécessité établie. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de l'être, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Pour toute information concernant les contraceptifs, voir " Autres médicaments et EMEND".

On ne sait pas si EMEND est excrété dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par EMEND. Il est important que vous informiez votre médecin si vous allaitez ou souhaitez allaiter, avant de prendre EMEND.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est à noter que des étourdissements et une somnolence peuvent survenir chez certains sujets après la prise d'EMEND. Si vous ressentez des étourdissements ou une somnolence, vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines après la prise d'EMEND (voir "Effets indésirables éventuels").

### **EMEND contient du saccharose**

EMEND contient du saccharose. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre EMEND**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Veillez à toujours prendre EMEND en même temps que les autres médicaments, pour prévenir les nausées et vomissements. Après votre traitement par EMEND, votre médecin vous demandera de continuer à prendre d'autres médicaments y compris un corticoïde (comme la dexaméthasone) et un antagoniste 5HT<sub>3</sub> (tel que l'ondansétron) pour la prévention des nausées et vomissements. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

La dose orale recommandée d'EMEND est une gélule de 125 mg 1 heure avant le début de votre séance de chimiothérapie le premier jour **et** une gélule de 80 mg chaque matin durant les 2 jours qui suivent chaque séance de chimiothérapie (jours 2 et 3).

EMEND peut être pris avec ou sans aliments.

Avalez la gélule entière avec du liquide.

### **Si vous avez pris plus d'EMEND que vous n'auriez dû**

Ne prenez pas plus de gélules que ne l'a recommandé votre médecin. Si vous avez pris trop de gélules, contactez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre EMEND**

Si vous avez oublié une dose, demandez conseil à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre EMEND et consultez immédiatement un médecin si vous constatez un des effets indésirables suivants, pouvant être grave, et pour lequel vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :**

- urticaire, éruption cutanée, démangeaisons, difficultés à respirer ou à avaler (fréquence indéterminée, ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) : ce sont des signes d'une réaction allergique.

D'autres effets indésirables ont été rapportés et sont mentionnés ci-dessous.

**Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :**

- constipation, indigestion,

- maux de tête,
- fatigue,
- perte de l'appétit,
- hoquet,
- augmentation de la quantité d'enzymes hépatiques dans le sang.

**Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :**

- étourdissements, somnolence,
- acné, éruption cutanée,
- anxiété,
- éructation, nausées, vomissements, brûlures gastriques, douleurs d'estomac, bouche sèche, flatulences,
- mictions douloureuses ou avec sensation de brûlures plus fréquentes,
- faiblesse, sensation générale d'inconfort,
- bouffées de chaleur,
- battements du cœur rapides ou irréguliers,
- fièvre avec risque accru d'infection, diminution du nombre de globules rouges dans le sang.

**Les effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) sont :**

- difficulté à penser, manque d'énergie, altération du goût,
- sensibilité de la peau au soleil, sueurs excessives, peau grasse, lésions cutanées, éruption cutanée avec démangeaisons, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (rare réaction sévère de la peau),
- euphorie (sentiment de joie intense), désorientation,
- infection bactérienne, infection fongique,
- constipation sévère, ulcère de l'estomac, inflammation de l'intestin grêle et du côlon, lésions buccales, ballonnements,
- mictions plus fréquentes, mictions plus abondantes que la normale, présence de sucre ou de sang dans les urines,
- gêne thoracique, œdème, modification de la façon de marcher,
- toux, mucus dans l'arrière-gorge, irritation de la gorge, éternuements, maux de gorge,
- écoulements et démangeaisons oculaires,
- bourdonnements d'oreille,
- spasmes musculaires, faiblesse musculaire,
- soif excessive,
- ralentissement de la fréquence cardiaque, maladie du cœur et des vaisseaux,
- diminution des globules blancs dans le sang, taux faibles de sodium dans le sang, perte de poids.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

## **5. Comment conserver EMEND**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne sortez pas la gélule de la plaquette thermoformée avant utilisation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient EMEND

- La substance active est l'aprépitant. Chaque gélule contient 125 mg d'aprépitant.
- Les autres composants sont : saccharose, cellulose microcristalline (E 460), hydroxypropylcellulose (E 463), laurylsulfate de sodium, gélatine, dioxyde de titane (E 171), gomme laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E 172), oxyde de fer rouge (E 172) et de l'oxyde de fer jaune (E 172).

### Qu'est-ce qu'EMEND et contenu de l'emballage extérieur

La gélule de 125 mg est opaque avec un corps blanc et une coiffe rose, portant les mentions "462" et "125 mg" imprimées radialement à l'encre noire sur le corps.

Les gélules d'EMEND 125 mg gélules sont disponibles dans les conditionnements suivants :

- 1 plaquette thermoformée aluminium d'une gélule de 125 mg
- 5 plaquettes thermoformées de une gélule de 125 mg chacune

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

#### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

#### Fabricant

Merck Sharp & Dohme B. V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com.

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 44658 08  
clie@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com



**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## Notice : information de l'utilisateur

### EMEND 165 mg gélule

Aprépitant

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'EMEND et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EMEND
3. Comment prendre EMEND
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver EMEND
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'EMEND et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active contenue dans EMEND est l'aprépitant. EMEND appartient à un groupe de médicaments appelés "antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>)". Le cerveau possède une zone spécifique qui contrôle les nausées et vomissements. EMEND agit en bloquant les signaux vers cette zone, réduisant ainsi les nausées et vomissements.

EMEND est utilisé chez l'adulte, **en association avec d'autres médicaments** pour prévenir les nausées et les vomissements causés par une chimiothérapie (traitement du cancer) contenant du cisplatine (qui entraîne des nausées et vomissements importants) ou une chimiothérapie qui entraîne des nausées et vomissements modérés (telle que cyclophosphamide, doxorubicine ou épirubicine).

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EMEND ?

##### Ne prenez jamais EMEND :

- si vous êtes allergique à l'aprépitant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- avec des médicaments contenant du pimozide (utilisé pour traiter les maladies psychiatriques), de la terfénaire et de l'astémizole (utilisés pour le rhume des foins et d'autres maladies allergiques), du cisapride (utilisé pour traiter des problèmes digestifs). Informez votre médecin si vous prenez ces médicaments car votre traitement doit être modifié avant de commencer à prendre EMEND.

##### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière avant de prendre EMEND.

Avant de débiter le traitement par EMEND, informez votre médecin si vous avez une maladie du foie car votre foie est important dans la destruction du médicament dans votre corps. C'est pourquoi votre médecin peut avoir à surveiller l'état de votre foie.

## **Enfants et adolescents**

EMEND ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans.

## **Autres médicaments et EMEND**

EMEND peut interférer avec d'autres médicaments, aussi bien pendant le traitement qu'après sa prise. Certains médicaments ne doivent pas être pris avec EMEND (tels que pimozide, terféndine, astémizole et cisapride) ou nécessitent un ajustement de leur posologie (voir également « Ne prenez jamais EMEND »).

La prise simultanée d'EMEND et d'autres médicaments, y compris ceux mentionnés ci-dessous, peut avoir une influence sur les effets d'EMEND ou d'autres médicaments. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les contraceptifs, pouvant inclure les pilules, les patchs cutanés, les implants et certains dispositifs intra-utérins (DIU) qui libèrent des hormones, peuvent ne pas fonctionner correctement lorsqu'ils sont utilisés avec EMEND. Une méthode de contraception non hormonale alternative ou complémentaire doit être utilisée pendant le traitement par EMEND et jusqu'à 2 mois après la prise d'EMEND),
- la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus (immunosuppresseurs),
- l'alfentanil, le fentanyl (utilisés pour traiter la douleur),
- la quinidine (utilisée pour traiter le battement irrégulier du cœur),
- l'irinotécan, l'étoposide, la vinorelbine (médicaments utilisés pour traiter le cancer),
- les médicaments contenant des alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, tels que l'ergotamine et la diergotamine (utilisés pour le traitement des migraines),
- la warfarine, l'acénocoumarol (fluidifiants du sang ; des examens sanguins peuvent être nécessaires),
- la rifampicine, la clarithromycine, la télichromycine (antibiotiques utilisés pour traiter les infections),
- la phénytoïne (un médicament utilisé pour traiter les convulsions),
- la carbamazépine (utilisée pour traiter la dépression et l'épilepsie),
- le midazolam, le triazolam, le phénobarbital (médicaments calmants ou pour aider à dormir),
- le millepertuis (une préparation à base de plantes pour traiter la dépression),
- les inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter les infections VIH),
- le kétoconazole (sauf le shampoing), l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole (antifongiques),
- la néfazodone (utilisée pour traiter la dépression),
- les corticoïdes (tels que la dexaméthasone et la méthylprednisolone),
- les anxiolytiques (tels que l'alprazolam), et
- le tolbutamide (un médicament pour traiter le diabète).

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

## **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas utiliser EMEND pendant la grossesse sauf en cas de nécessité établie. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de l'être, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Pour toute information concernant les contraceptifs, voir "Autres médicaments et EMEND"

On ne sait pas si EMEND est excrété dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par EMEND. Il est important que vous informiez votre médecin si vous allaitez ou souhaitez allaiter, avant de prendre EMEND.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est à noter que des étourdissements ou une somnolence peuvent survenir chez certains sujets après la prise d'EMEND. Si vous ressentez des étourdissements ou une somnolence, vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines après la prise d'EMEND (Voir "Effets indésirables éventuels").

### **EMEND contient du saccharose**

EMEND contient du saccharose. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre EMEND**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute. Prenez la gélule d'EMEND le premier jour de votre cycle de chimiothérapie, en même temps que les autres médicaments, pour prévenir les nausées et vomissements. Votre médecin vous demandera de continuer à prendre d'autres médicaments y compris un corticoïde (comme la dexaméthasone) et un « antagoniste 5HT<sub>3</sub> » (tel que l'ondansétron) pour la prévention des nausées et vomissements les trois jours suivants.

La dose orale recommandée d'EMEND est une gélule de 165 mg le premier jour de votre cycle de chimiothérapie. Prenez la gélule **1 heure avant** le début de votre séance de chimiothérapie.

EMEND peut être pris avec ou sans aliments.

Avalez la gélule entière avec du liquide.

### **Si vous avez pris plus d'EMEND que vous n'auriez dû**

Ne prenez pas plus de gélules que ne l'a recommandé votre médecin. Si vous avez pris trop de gélules, contactez immédiatement votre médecin.

### **Si vous oubliez de prendre EMEND**

Si vous oubliez de prendre une dose, demandez conseil à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre EMEND et consultez immédiatement un médecin si vous constatez un des effets indésirables suivants, pouvant être grave, et pour lequel vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :**

- urticaire, éruption cutanée, démangeaisons, difficultés à respirer ou à avaler (fréquence indéterminée, ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) : ce sont des signes d'une réaction allergique.

D'autres effets indésirables ont été rapportés et sont mentionnés ci-dessous.

**Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :**

- constipation, indigestion,
- maux de tête,

- fatigue,
- perte de l'appétit,
- hoquet,
- augmentation de la quantité d'enzymes hépatiques dans le sang.

**Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :**

- étourdissements, somnolence,
- acné, éruption cutanée,
- anxiété,
- éructation, nausées, vomissements, brûlures gastriques, douleurs d'estomac, bouche sèche, flatulences,
- mictions douloureuses ou avec sensation de brûlures plus fréquentes,
- faiblesse, sensation générale d'inconfort,
- bouffées de chaleur,
- battements du cœur rapides ou irréguliers,
- fièvre avec risque accru d'infection, diminution du nombre de globules rouges dans le sang.

**Les effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) sont :**

- difficulté à penser, manque d'énergie, altération du goût,
- sensibilité de la peau au soleil, sueurs excessives, peau grasse, lésions cutanées, éruption cutanée avec démangeaisons, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (rare réaction sévère de la peau),
- euphorie (sentiment de joie intense), désorientation,
- infection bactérienne, infection fongique,
- constipation sévère, ulcère de l'estomac, inflammation de l'intestin grêle et du côlon, lésions buccales, ballonnements,
- mictions plus fréquentes, mictions plus abondantes que la normale, présence de sucre ou de sang dans les urines,
- gêne thoracique, œdème, modification de la façon de marcher,
- toux, mucus dans l'arrière-gorge, irritation de la gorge, éternuements, maux de gorge,
- écoulements et démangeaisons oculaires,
- bourdonnements d'oreille,
- spasmes musculaires, faiblesse musculaire,
- soif excessive,
- ralentissement de la fréquence cardiaque, maladie du cœur et des vaisseaux,
- diminution des globules blancs dans le sang, taux faibles de sodium dans le sang, perte de poids.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

## **5. Comment conserver EMEND**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée et la boîte après EXP. La date d'expiration fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne sortez pas la gélule de la plaquette thermoformée avant utilisation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Que contient EMEND

- La substance active est l'aprépitant. Chaque gélule contient 165 mg d'aprépitant.
- Les autres composants sont : saccharose, cellulose microcristalline (E 460), hydroxypropylcellulose (E 463), laurylsulfate de sodium, gélatine, dioxyde de titane (E 171), carmin d'indigo (E132), gomme laque, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E 172).

### Qu'est-ce qu'EMEND et contenu de l'emballage extérieur

La gélule de 165 mg est opaque avec une coiffe bleu clair et un corps blanc portant les mentions "466" et "165 mg" imprimées radialement à l'encre noire sur un côté du corps et le logo Merck de l'autre côté.

EMEND 165 mg gélules est disponible sous forme de boîtes, dans les présentations suivantes :

- 1 plaquette thermoformée aluminium contenant une gélule de 165 mg
- 6 plaquettes thermoformées aluminium contenant chacune une gélule de 165 mg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire d'Autorisation de mise sur le marché et Fabricant

#### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

#### Fabricant

Merck Sharp & Dohme B. V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +361 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
email@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364224  
msd\_lv@merck.com.

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 44658 08  
clie@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s.r.o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0)77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



## Notice : information de l'utilisateur

### EMEND 125 mg gélules EMEND 80 mg gélules aprépitant

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'EMEND et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EMEND
3. Comment prendre EMEND
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver EMEND
6. Contenu de l'emballage extérieur et autres informations

#### 1. Qu'est-ce qu'EMEND et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active contenue dans EMEND est l'aprépitant. EMEND appartient à un groupe de médicaments appelés "antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>)". Le cerveau possède une zone spécifique qui contrôle les nausées et vomissements. EMEND agit en bloquant les signaux vers cette zone, réduisant ainsi les nausées et vomissements.

EMEND est utilisé chez l'adulte, **en association avec d'autres médicaments** pour prévenir les nausées et les vomissements causés par une chimiothérapie (traitement du cancer) contenant du cisplatine (qui entraîne des nausées et vomissements importants) ou une chimiothérapie qui entraîne des nausées et vomissements modérés (telle que cyclophosphamide, doxorubicine ou épirubicine).

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre EMEND ?

##### Ne prenez jamais EMEND :

- si vous êtes allergique à l'aprépitant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- avec des médicaments contenant du pimozide (utilisé pour traiter les maladies psychiatriques), de la terféndine et de l'astémizole (utilisés pour le rhume des foins et d'autres maladies allergiques), du cisapride (utilisé pour traiter des problèmes digestifs). Informez votre médecin si vous prenez ces médicaments car votre traitement doit être modifié avant de commencer à prendre EMEND.

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière avant de prendre EMEND.

Avant de débuter le traitement par EMEND, informez votre médecin si vous avez une maladie du foie car votre foie est important pour dégrader le médicament dans votre corps. C'est pourquoi votre médecin peut avoir à surveiller l'état de votre foie.

### **Enfants et adolescents**

EMEND ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et EMEND**

EMEND peut interférer avec d'autres médicaments, aussi bien pendant le traitement qu'après sa prise. Certains médicaments ne doivent pas être pris avec EMEND (tels que pimozide, terfénaire, astémizole et cisapride) ou nécessitent un ajustement de leur posologie (voir également « Ne prenez jamais EMEND »).

La prise simultanée d'EMEND ou d'autres médicaments, y compris ceux listés ci-dessous, peut avoir une influence sur les effets d'EMEND ou d'autres médicaments. Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- les contraceptifs, pouvant inclure les pilules, les patchs cutanés, les implants et certains dispositifs intra-utérins (DIU) qui libèrent des hormones, peuvent ne pas fonctionner correctement lorsqu'ils sont utilisés avec EMEND. Une méthode de contraception non hormonale alternative ou complémentaire doit être utilisée pendant le traitement par EMEND et jusqu'à 2 mois après la prise d'EMEND,
- la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus (immunosuppresseurs),
- l'alfentanil, le fentanyl (utilisés pour traiter la douleur),
- la quinidine (utilisée pour traiter le battement irrégulier du cœur)
- l'irinotécan, l'étoposide, la vinorelbine (médicaments utilisés pour traiter le cancer),
- les médicaments contenant des alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, tels que l'ergotamine et la diergotamine (utilisés pour le traitement des migraines),
- la warfarine, l'acénocoumarol (fluidifiants du sang ; des examens sanguins peuvent être nécessaires),
- la rifampicine, la clarithromycine, la télichromycine (antibiotiques utilisés pour traiter les infections),
- la phénytoïne (un médicament utilisé pour traiter les convulsions),
- la carbamazépine (utilisée pour traiter la dépression et l'épilepsie),
- le midazolam, le triazolam, le phénobarbital (médicaments calmants ou pour aider à dormir),
- le millepertuis (une préparation à base de plantes pour traiter la dépression),
- les inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter les infections VIH),
- le kétoconazole (sauf le shampoing), l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole (antifongiques),
- la néfazodone (utilisée pour traiter la dépression),
- les corticoïdes (tels que la dexaméthasone et la méthylprednisolone),
- les anxiolytiques (tels que l'alprazolam), et
- le tolbutamide (un médicament pour traiter le diabète).

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas utiliser EMEND pendant la grossesse sauf en cas de nécessité établie. Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de l'être, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Pour toute information concernant les contraceptifs, voir " Autres médicaments et EMEND".

On ne sait pas si EMEND est excrété dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par EMEND. Il est important que vous informiez votre médecin si vous allaitez ou souhaitez allaiter, avant de prendre EMEND.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est à noter que des étourdissements et une somnolence peuvent survenir chez certains sujets après la prise d'EMEND. Si vous ressentez des étourdissements ou une somnolence, vous devez éviter de conduire ou d'utiliser des machines après la prise d'EMEND (voir "Effets indésirables éventuels").

#### **EMEND contient du saccharose**

EMEND contient du saccharose. Si votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

### **3. Comment prendre EMEND**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Veillez à toujours prendre EMEND en même temps que les autres médicaments, pour prévenir les nausées et vomissements. Après votre traitement par EMEND, votre médecin vous demandera de continuer à prendre d'autres médicaments y compris un corticoïde (comme la dexaméthasone) et un « antagoniste 5HT<sub>3</sub> » (tel que l'ondansétron) pour la prévention des nausées et vomissements. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

La dose orale recommandée d'EMEND est  
une gélule de 125 mg 1 heure avant le début de votre séance de chimiothérapie le premier jour  
**et**  
une gélule de 80 mg chaque matin durant les 2 jours qui suivent chaque séance de chimiothérapie (jours 2 et 3).

EMEND peut être pris avec ou sans aliments.

Avalez la gélule entière avec du liquide.

#### **Si vous avez pris plus d'EMEND que vous n'auriez dû**

Ne prenez pas plus de gélules que ne l'a recommandé votre médecin. Si vous avez pris trop de gélules, contactez immédiatement votre médecin.

#### **Si vous oubliez de prendre EMEND**

Si vous avez oublié une dose, demandez conseil à votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Arrêtez de prendre EMEND et consultez immédiatement un médecin si vous constatez un des effets indésirables suivants, pouvant être grave, et pour lequel vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :**

- urticaire, éruption cutanée, démangeaisons, difficultés à respirer ou à avaler (fréquence indéterminée, ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles) : ce sont des signes d'une réaction allergique.

D'autres effets indésirables ont été rapportés et sont mentionnés ci-dessous.

**Les effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) sont :**

- constipation, indigestion,
- maux de tête,
- fatigue,
- perte de l'appétit,
- hoquet,
- augmentation de la quantité d'enzymes hépatiques dans le sang.

**Les effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100) sont :**

- étourdissements, somnolence,
- acné, éruption cutanée,
- anxiété,
- éructation, nausées, vomissements, brûlures gastriques, douleurs d'estomac, bouche sèche, flatulences,
- mictions douloureuses ou avec sensation de brûlures plus fréquentes,
- faiblesse, sensation générale d'inconfort,
- bouffées de chaleur,
- battements du cœur rapides ou irréguliers,
- fièvre avec risque accru d'infection, diminution du nombre de globules rouges dans le sang.

**Les effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) sont :**

- difficulté à penser, manque d'énergie, altération du goût,
- sensibilité de la peau au soleil, sueurs excessives, peau grasse, lésions cutanées, éruption cutanée avec démangeaisons, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (rare réaction sévère de la peau),
- euphorie (sentiment de joie intense), désorientation,
- infection bactérienne, infection fongique,
- constipation sévère, ulcère de l'estomac, inflammation de l'intestin grêle et du côlon, lésions buccales, ballonnements,
- mictions plus fréquentes, mictions plus abondantes que la normale, présence de sucre ou de sang dans les urines,
- gêne thoracique, œdème, modification de la façon de marcher,
- toux, mucus dans l'arrière-gorge, irritation de la gorge, éternuements, maux de gorge,
- écoulements et démangeaisons oculaires,
- bourdonnements d'oreille,
- spasmes musculaires, faiblesse musculaire,
- soif excessive,
- ralentissement de la fréquence cardiaque, maladie du cœur et des vaisseaux,
- diminution des globules blancs dans le sang, taux faibles de sodium dans le sang, perte de poids.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

## 5. Comment conserver EMEND

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne sortez pas la gélule de la plaquette thermoformée avant utilisation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

### Ce que contient EMEND

- La substance active est l'aprépitant. Chaque gélule de 125 mg contient 125 mg d'aprépitant. Chaque gélule de 80 mg contient 80 mg d'aprépitant.
- Les autres composants sont : saccharose, cellulose microcristalline (E 460), hydroxypropylcellulose (E 463), laurylsulfate de sodium, gélatine, dioxyde de titane (E 171), gomme laque, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir (E 172) ; la gélule de 125 mg contient également de l'oxyde de fer rouge (E 172) et de l'oxyde de fer jaune (E 172).

### Qu'est-ce qu'EMEND et contenu de l'emballage extérieur

La gélule de 125 mg est opaque avec un corps blanc et une coiffe rose, portant les mentions "462" et "125 mg" imprimées radialement à l'encre noire sur le corps.

La gélule de 80 mg est opaque avec un corps et une coiffe blancs, portant les mentions "461" et "80 mg" imprimées radialement à l'encre noire sur le corps.

Les gélules d'EMEND 125 mg et 80 mg gélules sont disponibles dans le conditionnement suivant :

- kit de traitement de 3 jours, contenant une gélule de 125 mg et deux gélules de 80 mg

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

#### Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Royaume-Uni

#### Fabricant

Merck Sharp & Dohme B. V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**Belgique/België/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**  
Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**  
Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**  
MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**  
MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**  
Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**  
MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: + 30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**  
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**  
MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Ireland**  
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**  
Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**  
MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**  
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**  
Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**  
MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**  
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**  
MSD Polska Sp.z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**  
Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 44658 08  
clic@merck.com

**România**  
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**  
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**  
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.