

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

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

Adultes

EMEND est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT₃. 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 le matin.

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

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 ₃ | Dose standard des antagonistes 5-HT ₃ . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT ₃ 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 ₃ | Dose standard des antagonistes 5-HT ₃ . Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'antagoniste 5-HT ₃ 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.

Population pédiatrique

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

EMEND est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un antagoniste 5-HT₃. La dose recommandée de gélules d'EMEND est de 125 mg par voie orale à J1 et de 80 mg par voie orale à J2 et J3. EMEND est administré par voie orale une heure avant la chimiothérapie à J1, J2 et J3. Si aucune chimiothérapie n'est administrée à J2 et J3, EMEND doit être administré le matin. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'antagoniste 5-HT₃ choisi pour des informations sur la posologie appropriée. Si un corticostéroïde, tel que la dexaméthasone, est co-administré avec EMEND, la dose de corticostéroïde doit être administrée à 50 % de la dose habituelle (voir rubriques 4.5 et 5.1).

La sécurité d'emploi et l'efficacité des gélules à 125 mg et 80 mg n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Aucune donnée n'est disponible. Pour le dosage approprié chez les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 ans, reportez-vous au RCP de la poudre pour suspension buvable.

Information générale

Les données d'efficacité en association avec d'autres corticostéroïdes et d'autres antagonistes 5-HT₃ sont limitées. Pour plus d'informations concernant l'administration simultanée avec des corticostéroïdes, voir rubrique 4.5. Se référer au RCP de l'antagoniste 5-HT₃ 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).

Mode d'administration

La gélule doit être avalée entière.

EMEND peut être pris avec ou sans aliments.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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, les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, 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.

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

Chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'INR (International Normalised Ratio) 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

Les gélules d'EMEND contiennent du saccharose. Leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 terfénadine, 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 (NVIC) 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 partiellement 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 des médicaments métabolisés principalement ou partiellement par le CYP3A4 (voir rubrique 4.4). Depuis la commercialisation, des événements de neurotoxicité, un effet indésirable potentiel de l'ifosfamide, ont été rapportés après une administration concomitante d'aprépitant et d'ifosfamide.

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-HT₃

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 télithromycine, 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'aprèpitant 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 %.

Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6 Fertilité, 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.

Fertilité

Les effets potentiels de l'aprèpitant sur la fertilité 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, à faire du vélo 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 adultes dans plus de 50 essais cliniques et chez 184 enfants et adolescents dans 2 essais cliniques pédiatriques contrôlés.

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients adultes 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 diminution de l'appétit (2,0 % *versus* 0,5 %). L'effet 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 %).

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients pédiatriques traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement contrôle pendant leur chimiothérapie anticancéreuse émétisante, ont été : hoquet (3,3 % *versus* 0,0 %) et bouffées congestives (1,1 % *versus* 0,0 %).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants ont été observés avec une incidence supérieure chez les patients adultes ou pédiatriques traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement standard d'après une analyse poolée des études cliniques réalisées avec des chimiothérapies hautement et moyennement émétisantes (CHE et CME), ou depuis la mise sur le marché. Les catégories de fréquences mentionnées dans le tableau sont basées sur les études menées chez les adultes ; les fréquences observées lors des études pédiatriques ont été similaires ou inférieures, sauf mention dans le tableau. Certains effets indésirables moins fréquents dans la population adulte n'ont pas été observés lors des études pédiatriques.

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 | Effet 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 | diminution 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/bouffées congestives | peu fréquent |

| Classes de systèmes d'organes | Effet indésirable | Fréquence |
|---|--|------------------------|
| 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 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, trouble 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 effets indésirables qu'ensuite.

Description de certains effets indésirables

Les profils des effets indésirables observés chez les adultes 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 adultes recevant de l'aprépitant et une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), le profil des effets 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).

Etudes non-NVIC

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez des patients adultes traités par une dose unique de 40 mg d'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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

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. PROPRIÉTÉS 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 (NK₁) humaine.

Traitement de 3 jours par l'aprépitant chez les adultes

Au cours de deux études randomisées en double aveugle incluant un total de 1 094 patients adultes sous chimiothérapie avec une dose de cisplatine ≥ 70 mg/m², 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-HT₃ 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 adultes répondeurs par groupe et phase de traitement – cycle 1

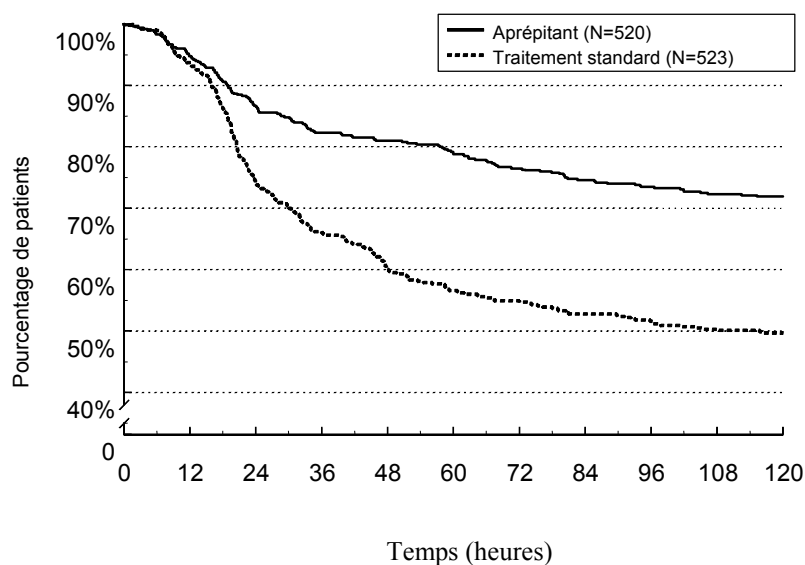
| CRITERES COMPOSITES | Aprépitant (N= 521) [†] | Traitement standard (N= 524) [†] | Différences* | |
|--|-------------------------------------|--|--------------|---------------|
| | % | % | % | (IC 95 %) |
| Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours) | | | | |
| Total (0-120 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) |
| CRITERES INDIVIDUELS | | | | |
| Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours) | | | | |
| 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) |
| Pas de nausées significatives (VAS max < 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm) | | | | |
| 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 délai estimé jusqu'au premier vomissement est donné par la courbe de Kaplan-Meier sur la Figure 1.

Figure 1
Pourcentage de patients adultes 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 adultes 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 adultes (864 femmes, 2 hommes) recevant une chimiothérapie comprenant soit du cyclophosphamide 750-1 500 mg/m², soit du cyclophosphamide 500-1 500 mg/m² et de la doxorubicine (≤ 60 mg/m²) ou de l'épirubicine (≤ 100 mg/m²), 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 adultes répondeurs par groupe et phase de traitement - cycle 1

| CRITERES COMPOSITES | Aprépitant (N= 433) [†] | Traitement standard (N= 424) | Différences* | |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|--------------|---------------|
| | % | % | % | (IC 95 %) |
| Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours) | | | | |
| 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) |
| CRITERES INDIVIDUELS | | | | |
| Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours) | | | | |
| 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) |
| Pas de nausées significatives (VAS max < 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm) | | | | |
| 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.

[†] 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 adultes 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 adultes (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/m²) ; ou de la cytarabine par voie intraveineuse (> 1 g/m²). 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 adultes répondeurs par groupe et phase de traitement pour l'étude 2 – cycle 1

| | Aprépitant (N= 425) % | Traitement standard (N= 406) % | Différences* | |
|--|-----------------------------|--------------------------------------|--------------|---------------|
| | | | % | (IC 95 %) |
| Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours) | | | | |
| 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) |
| Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours) | | | | |
| 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) |
| Pas de nausées significatives (VAS max < 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm) | | | | |
| 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

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif, réalisée chez 302 enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 17 ans) recevant une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante, le traitement par apnépitant a été comparé à un traitement contrôle pour la prévention des NVIC. L'efficacité de l'apnépitant a été évaluée sur un seul cycle (cycle 1). Les patients ont eu la possibilité de recevoir l'apnépitant en ouvert pour les cycles suivants (optionnel pour les cycles 2-6) ; cependant l'efficacité n'a pas été évaluée pour ces cycles optionnels. Le traitement par apnépitant pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 47) était constitué de gélules d'EMEND de 125 mg par voie orale à J1 et de 80 mg/jour à J2 et à J3, en association avec ondansétron à J1. Le

traitement par aprépitant pour les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans (n = 105) était constitué de poudre pour suspension buvable d'EMEND à 3,0 mg/kg (jusqu'à 125 mg) par voie orale à J1 et à 2,0 mg/kg (jusqu'à 80 mg) par voie orale à J2 et à J3, en association avec ondansétron à J1. Le traitement contrôle chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 48) et les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans (n = 102) se composait d'un placebo de l'aprépitant à J1, J2 et J3, en association avec ondansétron à J1. Les administrations d'EMEND ou du placebo et d'ondansétron avaient lieu respectivement 1 heure et 30 minutes avant le début de la chimiothérapie. L'utilisation de la dexaméthasone par voie intraveineuse était autorisée dans le cadre du traitement antiémétique pour les patients pédiatriques dans les deux groupes d'âge, à la discrétion du médecin. Une réduction de la dose (50 %) de dexaméthasone était requise chez les patients pédiatriques recevant aprépitant. Aucune réduction de dose n'était requise chez les patients pédiatriques recevant le traitement contrôle. Parmi les patients pédiatriques, la dexaméthasone faisait partie du traitement au cours du cycle 1 chez 29 % de ceux recevant aprépitant et chez 28 % de ceux recevant le traitement contrôle.

L'action antiémétique d'EMEND a été évaluée sur une période de 5 jours (120 heures) après l'initiation de la chimiothérapie à J1. Le critère d'évaluation principal était la réponse complète dans la phase retardée (25 à 120 heures après le début de la chimiothérapie) du cycle 1. Un résumé des résultats clés de l'étude est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4

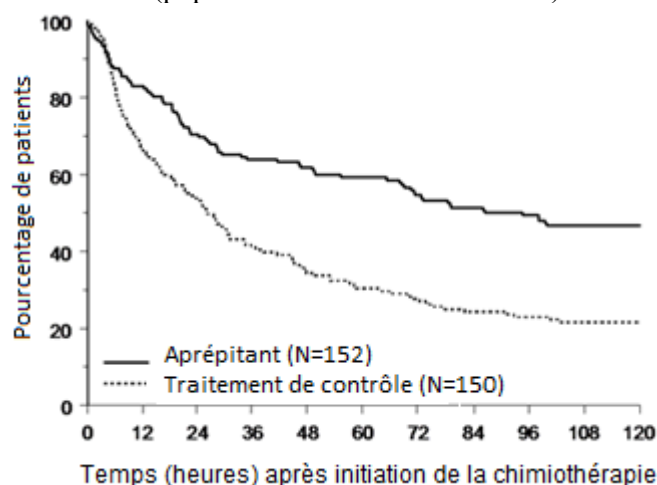
Nombre (%) de patients pédiatriques présentant une réponse complète et aucun vomissement par groupe de traitement et par phase – cycle 1 (population en intention de traiter)

| | Traitement par aprépitant n/m (%) | Traitement contrôle n/m (%) |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|
| CRITERE PRINCIPAL | | |
| Réponse complète* - Phase retardée | 77/152 (50,7) [†] | 39/150 (26,0) |
| AUTRES CRITERES PREDEFINIS | | |
| Réponse complète* - Phase aiguë | 101/152 (66,4) [‡] | 78/150 (52,0) |
| Réponse complète* - Phases aiguë et retardée | 61/152 (40,1) [†] | 30/150 (20,0) |
| Pas de vomissement [§] - Phases aiguë et retardée | 71/152 (46,7) [†] | 32/150 (21,3) |
| *Réponse complète = Pas de vomissement ni de haut-le-cœur ni de nausées et pas de recours à des traitements de secours. [†] p < 0,01 par rapport au traitement contrôle. [‡] p < 0,05 par rapport au traitement contrôle. [§] Pas de vomissement = pas de vomissement ni de haut-le-cœur ni de nausées. n/m = Nombre de patients présentant une réponse souhaitée / nombre de patients inclus à cet instant. Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'initiation de la chimiothérapie. Phase retardée : 25 à 120 heures après l'initiation de la chimiothérapie. Phases aiguë et retardée : 0 à 120 heures après l'initiation de la chimiothérapie. | | |

Le délai estimé jusqu'au premier vomissement après l'initiation de la chimiothérapie était plus long avec le traitement par l'aprépitant (le délai estimé médian jusqu'au premier vomissement était de 94,5 heures) par rapport au groupe de traitement contrôle (le délai estimé médian jusqu'au premier vomissement était de 26,0 heures), comme illustré par la courbe de Kaplan-Meier en Figure 2.

Figure 2

Délai jusqu'au premier épisode de vomissement à partir du début de l'administration de la chimiothérapie dans la population pédiatrique pendant les phases aiguë et retardée – cycle 1 (population en intention de traiter)



Une analyse de l'efficacité au cycle 1 dans les sous-groupes a démontré que, indépendamment de la catégorie d'âge, du sexe, de l'utilisation de la dexaméthasone pour la prophylaxie antiémétique, et du potentiel émétogène de la chimiothérapie, le traitement par aprépitant a permis un meilleur contrôle que le traitement contrôle selon les critères d'évaluation de réponse complète.

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^{ème} 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_{0-∞} 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_{0-24h} (moyenne ± ET) a été de $19,6 \pm 2,5$ µg.h/mL et de $21,2 \pm 6,3$ µg.h/mL à J1 et J3 respectivement. La C_{max} a été de $1,6 \pm 0,36$ µg/mL et de $1,4 \pm 0,22$ 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_{dss}) est d'environ 66 L 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 [¹⁴C], 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*

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 [¹⁴C], 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 (≥ 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-∞} 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-∞} 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.

Population pédiatrique : Dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 3 jours, l'administration des gélules d'aprépitant (125/80/80 mg) chez des patients adolescents (âgés de 12 à 17 ans) a conduit à une ASC_{0-24h} supérieure à 17 µg·h/mL à J1 avec des concentrations (C_{min}) à l'issue de J2 et J3 supérieures à 0,4 µg/mL chez une majorité de patients. Le pic de concentration plasmatique (C_{max})

médian était d'environ 1,3 µg/mL à J1, atteint au bout de 4 heures environ. Dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 3 jours, l'administration d'aprépitant en poudre pour suspension buvable (3/2/2 mg/kg) chez des patients âgés de 6 mois à moins de 12 ans a conduit à une ASC_{0-24h} supérieure à 17 µg·h/mL à J1 avec des concentrations (C_{min}) à l'issue de J2 et J3 supérieures à 0,1 µg/mL chez une majorité de patients. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) médian était d'environ 1,2 µg/mL à J1, atteint entre 5 et 7 heures.

Une analyse pharmacocinétique de population de l'aprépitant chez des patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 17 ans) suggère que le sexe et l'origine ethnique n'ont aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépitant.

Relation effet/dose

A l'aide d'un traceur hautement spécifique du récepteur de la NK₁, 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 NK₁ de façon dose et concentration plasmatiques dépendante. Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant obtenues avec le schéma posologique de 3 jours d'EMEND chez les adultes permettent d'envisager un taux de liaison aux récepteurs cérébraux de la NK₁ 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 à dose unique et à doses répétées, de génotoxicité, du potentiel cancérogène, de toxicité sur la fonction de reproduction et le développement. 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.

Dans une étude de toxicité juvénile chez des rats traités entre le 10^{ème} et le 63^{ème} jour après la naissance, l'aprépitant a entraîné une ouverture vaginale prématurée chez les femelles à partir de la dose de 250 mg/kg 2 fois par jour, et une séparation retardée du prépuce chez les mâles à partir de la dose de 10 mg/kg 2 fois par jour. Il n'y avait pas de marge de sécurité pour une exposition clinique pertinente. Aucun effet lié au traitement sur l'accouplement, la fertilité ou la survie embryonnaire/fœtale, ni aucune modification pathologique des organes reproducteurs n'ont été observés. Dans une étude de toxicité juvénile chez les chiens traités entre le 14^{ème} et le 42^{ème} jour après la naissance, une diminution du poids des testicules et de la taille des cellules de Leydig a été observée chez les mâles à la dose de 6 mg/kg/jour, et une augmentation du poids de l'utérus, une hypertrophie de l'utérus et du col de l'utérus, ainsi qu'un œdème des tissus vaginaux ont été observés chez les femelles à la dose de 4 mg/kg/jour. Il n'y avait pas de marge de sécurité pour une exposition clinique pertinente à l'aprépitant. Pour un traitement à court terme et à la posologie recommandée, la pertinence clinique de ces observations est considérée comme peu probable.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

Saccharose
Cellulose microcristalline (E 460)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Laurilsulfate 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 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 en aluminium contenant une gélule de 80 mg.

Plaquette en aluminium contenant deux gélules de 80 mg.

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

Plaquette en aluminium contenant une gélule de 125 mg.

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

Plaquette en 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 pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/262/001

EU/1/03/262/002

EU/1/03/262/003

EU/1/03/262/004

EU/1/03/262/005

EU/1/03/262/006

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 novembre 2003

Date de dernier renouvellement : 22 septembre 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. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EMEND 125 mg poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 125 mg d'aprépitant. Après reconstitution, 1 mL de suspension buvable contient 25 mg d'aprépitant.

Excipients à effet notoire

Chaque sachet contient environ 125 mg de saccharose et 468,7 mg de lactose (anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

Poudre rose à rose clair.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention des nausées et des vomissements associés à des chimiothérapies anticancéreuses hautement et moyennement émétisantes chez les enfants et les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 ans.

EMEND poudre pour suspension buvable est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique (voir rubrique 4.2).

4.2 Posologie et mode d'administration

La suspension buvable doit être préparée et la dose mesurée uniquement par un professionnel de santé.

Posologie

Population pédiatrique

Enfants et nourrissons (âgés de 6 mois à moins de 12 ans, et pesant plus de 6 kg)

EMEND est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un antagoniste 5-HT₃. La dose recommandée d'EMEND poudre pour suspension buvable dépend du poids corporel, comme spécifié dans le tableau ci-dessous. EMEND est administré par voie orale une heure avant la chimiothérapie à J1, J2 et J3. Si aucune chimiothérapie n'est administrée à J2 et J3, EMEND doit être administré le matin. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'antagoniste 5-HT₃ choisi pour des informations sur la posologie appropriée. Si un corticostéroïde, tel que la dexaméthasone, est co-administré avec EMEND, la dose de corticostéroïde doit être administrée à 50 % de la dose habituelle (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Dose de suspension buvable d'EMEND recommandée chez les patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 12 ans

| | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 |
|--------------------------------------|--|---|---|
| EMEND suspension buvable 25 mg/mL | 3 mg/kg par voie orale Dose maximale 125 mg | 2 mg/kg par voie orale Dose maximale 80 mg | 2 mg/kg par voie orale Dose maximale 80 mg |

L'efficacité de la poudre pour suspension buvable à 125 mg n'a pas été établie chez les enfants de 12 ans et plus. Pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans, EMEND est disponible sous forme de gélules contenant 125 mg ou 80 mg d'aprépitant.

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'EMEND poudre pour suspension buvable chez les nourrissons de moins de 6 mois ou pesant moins de 6 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Information générale

Les données d'efficacité en association avec d'autres corticostéroïdes et d'autres antagonistes 5-HT₃ sont limitées. Pour plus d'informations concernant l'administration simultanée avec des corticostéroïdes, voir rubrique 4.5. Se référer au RCP de l'antagoniste 5-HT₃ co-administré.

Populations particulières

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).

Mode d'administration

La suspension buvable peut être prise avec ou sans aliments.

Pour les modalités de préparation et d'administration de la suspension, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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, les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, 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.

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

Chez les patients traités au long cours par la warfarine, l'INR (International Normalised Ratio) 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, poudre pour suspension buvable contient du saccharose et du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ou au galactose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, un déficit total en lactase ou un déficit en sucrase/isomaltase.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 pimoïde, 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 (NVIC) 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 partiellement 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 des médicaments métabolisés principalement ou partiellement par le CYP3A4 (voir rubrique 4.4). Depuis la commercialisation, des événements de neurotoxicité, un effet indésirable potentiel de l'ifosfamide, ont été rapportés après une administration concomitante d'aprépitant et d'ifosfamide.

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-HT₃

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'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 %.

Population pédiatrique

Les études d'interactions ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

4.6 Fertilité, 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 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'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.

Fertilité

Les effets potentiels de l'aprépitant sur la fertilité 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 faire du vélo 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 adultes dans plus de 50 essais cliniques et chez 184 enfants et adolescents dans 2 essais cliniques pédiatriques contrôlés.

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients adultes 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 diminution de l'appétit (2,0 % *versus* 0,5 %). L'effet indésirable le plus fréquent, rapporté avec une incidence supérieure chez les patients adultes 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 %).

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence supérieure chez les patients pédiatriques traités par l'aprépitant comparés à ceux recevant un traitement contrôle pendant leur chimiothérapie anticancéreuse émétisante, ont été : hoquet (3,3 % *versus* 0,0 %) et bouffées congestives (1,1 % *versus* 0,0 %).

Liste des effets indésirables présentée sous forme de tableau

Les effets 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 et moyennement émétisantes (CHE et CME), ou depuis la mise sur le marché. Les catégories de fréquences mentionnées dans le tableau sont basées sur les études menées chez les adultes ; les fréquences observées lors des études pédiatriques ont été similaires ou inférieures, sauf mention dans le tableau. Certains effets indésirables moins fréquents dans la population adulte n'ont pas été observés lors des études pédiatriques.

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 | Effet 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 | diminution de l'appétit | fréquent |
| | polydipsie | rare |
| Affections psychiatriques | anxiété | peu fréquent |

| Classes de systèmes d'organes | Effet indésirable | Fréquence |
|---|--|------------------------|
| | 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/bouffées congestives | 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 |
| 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, trouble 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 effets indésirables qu'ensuite.

Description de certains effets indésirables

Les profils des effets indésirables observés chez les adultes 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 effets 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).

Etudes non NVIC

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez des patients adultes traités par une dose unique de 40 mg d'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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

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. PROPRIÉTÉS 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 (NK₁) humaine.

Traitement de 3 jours par l'aprépitant chez l'adulte

Au cours de deux études randomisées en double aveugle incluant un total de 1 094 patients adultes sous chimiothérapie avec une dose de cisplatine ≥ 70 mg/m², 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-HT₃ 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 adultes répondeurs par groupe et phase de traitement - cycle 1

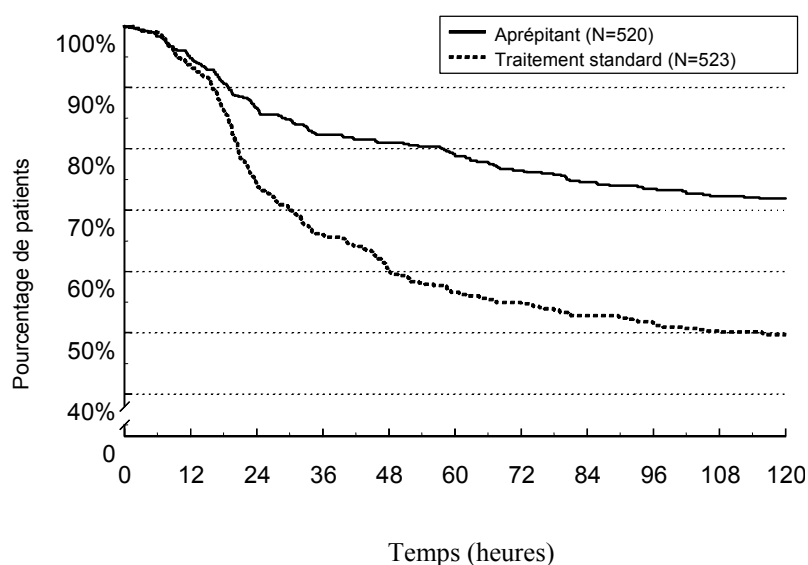
| CRITERES COMPOSITES | Aprépitant (N= 521) [†] | Traitement standard (N= 524) [†] | Différences* | |
|--|-------------------------------------|--|--------------|---------------|
| | % | % | % | (IC 95 %) |
| Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours) | | | | |
| Total (0-120 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) |
| CRITERES INDIVIDUELS | | | | |
| Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours) | | | | |
| 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) |
| Pas de nausées significatives (VAS max < 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm) | | | | |
| 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 délai estimé jusqu'au premier vomissement est donné par la courbe de Kaplan-Meier sur la Figure 1.

Figure 1
Pourcentage de patients adultes 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 adultes 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 adultes (864 femmes, 2 hommes) recevant une chimiothérapie comprenant soit du cyclophosphamide 750-1 500 mg/m², soit du cyclophosphamide 500-1 500 mg/m² et de la doxorubicine (≤ 60 mg/m²) ou de l'épirubicine (≤ 100 mg/m²), 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 adultes répondeurs par groupe et phase de traitement - cycle 1

| CRITERES COMPOSITES | Aprépitant (N= 433) [†] | Traitement standard (N= 424) | Différences* | |
|--|-------------------------------------|---------------------------------|--------------|---------------|
| | % | % | % | (IC 95 %) |
| Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours) | | | | |
| 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) |
| CRITERES INDIVIDUELS | | | | |
| Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours) | | | | |
| 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) |
| Pas de nausées significatives (VAS max < 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm) | | | | |
| 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.

[†] 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 adultes 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 adultes (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/m²) ; ou de la cytarabine par voie intraveineuse (> 1 g/m²). 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 adultes répondeurs par groupe et phase de traitement pour l'étude 2 – cycle 1

| | Aprépitant (N= 425) % | Traitement standard (N= 406) % | Différences* | |
|--|-----------------------------|--------------------------------------|--------------|---------------|
| | | | % | (IC 95 %) |
| Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours) | | | | |
| 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) |
| Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours) | | | | |
| 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) |
| Pas de nausées significatives (VAS max < 25 mm sur une échelle de 0 à 100 mm) | | | | |
| 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

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* comparateur actif, réalisée chez 302 enfants et adolescents (âgés de 6 mois à 17 ans) recevant une chimiothérapie moyennement ou hautement émétisante, le traitement par apnépitant a été comparé à un traitement contrôle pour la prévention des NVIC. L'efficacité de l'apnépitant a été évaluée sur un seul cycle (cycle 1). Les patients ont eu la possibilité de recevoir l'apnépitant en ouvert pour les cycles suivants (optionnel pour les cycles 2-6) ; cependant l'efficacité n'a pas été évaluée pour ces cycles optionnels. Le traitement par apnépitant pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 47) était constitué de gélules d'EMEND de 125 mg par voie orale à J1 et de 80 mg/jour à J2 et à J3, en association avec ondansétron à J1. Le

traitement par aprépitant pour les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans (n = 105) était constitué de poudre pour suspension buvable d'EMEND à 3,0 mg/kg (jusqu'à 125 mg) par voie orale à J1 et à 2,0 mg/kg (jusqu'à 80 mg) par voie orale à J2 et à J3, en association avec ondansétron à J1. Le traitement contrôle chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 48) et les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans (n = 102) se composait d'un placebo de l'aprépitant à J1, J2 et J3, en association avec ondansétron à J1. Les administrations d'EMEND ou du placebo et d'ondansétron avaient lieu respectivement 1 heure et 30 minutes avant le début de la chimiothérapie. L'utilisation de la dexaméthasone par voie intraveineuse était autorisée dans le cadre du traitement antiémétique pour les patients pédiatriques dans les deux groupes d'âge, à la discrétion du médecin. Une réduction de la dose (50 %) de dexaméthasone était requise chez les patients pédiatriques recevant aprépitant. Aucune réduction de dose n'était requise chez les patients pédiatriques recevant le traitement contrôle. Parmi les patients pédiatriques, la dexaméthasone faisait partie du traitement au cours du cycle 1 chez 29 % de ceux recevant aprépitant et chez 28 % de ceux recevant le traitement contrôle.

L'action antiémétique d'EMEND a été évaluée sur une période de 5 jours (120 heures) après l'initiation de la chimiothérapie à J1. Le critère d'évaluation principal était la réponse complète dans la phase retardée (25 à 120 heures après le début de la chimiothérapie) du cycle 1. Un résumé des résultats clés de l'étude est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4

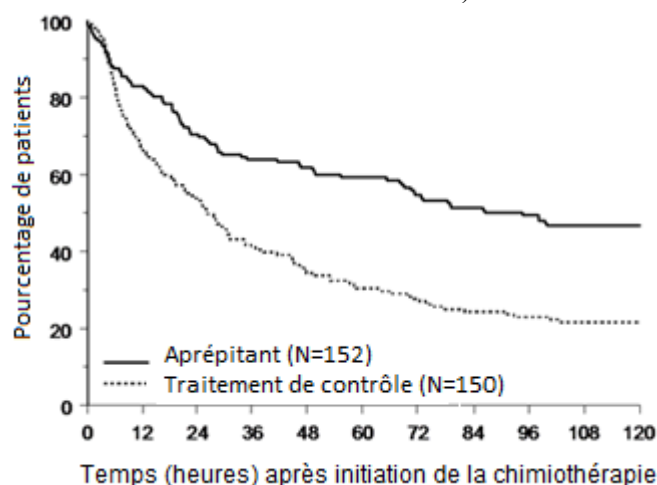
Nombre (%) de patients pédiatriques présentant une réponse complète et aucun vomissement par groupe de traitement et par phase – cycle 1 (population en intention de traiter)

| | Traitement par aprépitant n/m (%) | Traitement contrôle n/m (%) |
|--|--------------------------------------|-----------------------------------|
| CRITERE PRINCIPAL | | |
| Réponse complète* - Phase retardée | 77/152 (50,7) [†] | 39/150 (26,0) |
| AUTRES CRITERES PREDEFINIS | | |
| Réponse complète* - Phase aiguë | 101/152 (66,4) [‡] | 78/150 (52,0) |
| Réponse complète* - Phases aiguë et retardée | 61/152 (40,1) [†] | 30/150 (20,0) |
| Pas de vomissement [§] - Phases aiguë et retardée | 71/152 (46,7) [†] | 32/150 (21,3) |
| *Réponse complète = Pas de vomissement ni de haut-le-cœur ni de nausées et pas de recours à des traitements de secours. [†] p < 0,01 par rapport au traitement contrôle. [‡] p < 0,05 par rapport au traitement contrôle. [§] Pas de vomissement = pas de vomissement ni de haut-le-cœur ni de nausées. n/m = Nombre de patients présentant une réponse souhaitée / nombre de patients inclus à cet instant. Phase aiguë : 0 à 24 heures après l'initiation de la chimiothérapie. Phase retardée : 25 à 120 heures après l'initiation de la chimiothérapie. Phases aiguë et retardée : 0 à 120 heures après l'initiation de la chimiothérapie. | | |

Le délai estimé jusqu'au premier vomissement après l'initiation de la chimiothérapie était plus long avec le traitement par l'aprépitant (le délai estimé médian jusqu'au premier vomissement était de 94,5 heures) par rapport au groupe de traitement contrôle (le délai estimé médian jusqu'au premier vomissement était de 26,0 heures), comme illustré par la courbe de Kaplan-Meier en Figure 2.

Figure 2

Délai jusqu'au premier épisode de vomissement à partir du début de l'administration de la chimiothérapie – population pédiatrique pendant les phases aiguë et retardée – cycle 1 (population en intention de traiter)



Une analyse de l'efficacité au cycle 1 dans les sous-groupes a démontré que, indépendamment de la catégorie d'âge, du sexe, de l'utilisation de la dexaméthasone pour la prophylaxie antiémétique, et du potentiel émétogène de la chimiothérapie, le traitement par aprépitant a permis un meilleur contrôle que le traitement contrôle selon les critères d'évaluation de réponse complète.

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^{ème} 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_{0-∞} 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_{0-24h} (moyenne ± ET) a été de $19,6 \pm 2,5$ µg·h/mL et de $21,2 \pm 6,3$ µg·h/mL à J1 et J3 respectivement. La C_{max} a été de $1,6 \pm 0,36$ µg/mL et de $1,4 \pm 0,22$ 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 L 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 [¹⁴C], 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*

in vitro sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'aprèpitant est tout d'abord métabolisé au niveau du CYP3A4, et potentiellement dans une moindre proportion par les CYP1A2 et CYP2C19.

Élimination

L'aprèpitant 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 fosaprèpitant, une prodrogue de l'aprèpitant, marqué au [¹⁴C], 57 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et 45 % dans les fèces.

La clairance plasmatique de l'aprèpitant 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

Sexe : Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprèpitant, la C_{max} de l'aprèpitant a été supérieure de 16 % chez les femmes comparées aux hommes. La demi-vie de l'aprèpitant 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'aprèpitant 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'aprèpitant 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'aprèpitant a été administrée à des patients en insuffisance rénale sévère ($Cl_{Cr} < 30$ 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'aprèpitant 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'aprèpitant 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'aprèpitant chez les patients atteints de néphropathie, l' ASC de l'aprèpitant 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'aprèpitant ; 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.

Population pédiatrique : Dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 3 jours, l'administration des gélules d'aprèpitant (125/80/80 mg) chez des patients adolescents (âgés de 12 à 17 ans) a conduit à une ASC_{0-24h} supérieure à 17 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ à J1 avec des concentrations (C_{min}) à l'issue de J2 et J3 supérieures à 0,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ chez une majorité de patients. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) médian était d'environ 1,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ à J1, atteint au bout de 4 heures environ. Dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 3 jours, l'administration d'aprèpitant en poudre pour suspension buvable (3/2/2 mg/kg) chez des patients âgés de 6 mois à moins de 12 ans a conduit à une ASC_{0-24h} supérieure à 17 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ à J1 avec des concentrations (C_{min}) à l'issue de J2 et J3 supérieures à 0,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ chez une majorité de patients. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) médian était d'environ 1,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ à J1, atteint entre 5 et 7 heures.

Une analyse pharmacocinétique de population de l'aprépitant chez des patients pédiatriques (âgés de 6 mois à 17 ans) suggère que le sexe et l'origine ethnique n'ont aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'aprépitant.

Relation effet/dose

A l'aide d'un traceur hautement spécifique du récepteur de la NK₁, 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 NK₁ de façon dose et concentration plasmatiques dépendante. Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant obtenues avec le schéma posologique de 3 jours d'EMEND chez les adultes permettent d'envisager un taux de liaison aux récepteurs cérébraux de la NK₁ 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 à dose unique et à doses répétées, de génotoxicité, du potentiel cancérogène, de toxicité sur la fonction de reproduction et le développement. 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.

Dans une étude de toxicité juvénile chez des rats traités entre le 10^{ème} et le 63^{ème} jour après la naissance, l'aprépitant a entraîné une ouverture vaginale prématurée chez les femelles à partir de la dose de 250 mg/kg 2 fois par jour, et une séparation retardée du prépuce chez les mâles à partir de la dose de 10 mg/kg 2 fois par jour. Il n'y avait pas de marge de sécurité pour une exposition clinique pertinente. Aucun effet lié au traitement sur l'accouplement, la fertilité ou la survie embryonnaire/fœtale, ni aucune modification pathologique des organes reproducteurs n'ont été observés. Dans une étude de toxicité juvénile chez les chiens traités entre le 14^{ème} et le 42^{ème} jour après la naissance, une diminution du poids des testicules et de la taille des cellules de Leydig a été observée chez les mâles à la dose de 6 mg/kg/jour, et une augmentation du poids de l'utérus, une hypertrophie de l'utérus et du col de l'utérus, ainsi qu'un œdème des tissus vaginaux ont été observés chez les femelles à la dose de 4 mg/kg/jour. Il n'y avait pas de marge de sécurité pour une exposition clinique pertinente à l'aprépitant. Pour un traitement à court terme et à la posologie recommandée, la pertinence clinique de ces observations est considérée comme peu probable.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxypropylcellulose (E 463)
Laurilsulfate de sodium
Saccharose
Lactose (anhydre)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Fumarate de stéaryle sodique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Sachet non ouvert : 2 ans

Après reconstitution : La suspension buvable peut être conservée jusqu'à 3 heures à température ambiante (ne dépassant pas 30°C). Elle peut également être conservée jusqu'à 72 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

Pour les conditions de conservation après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets en PET/aluminium/PEBDL.

Boîte à usage unique.

Chaque boîte contient un sachet de poudre pour suspension buvable, une pipette de 1 mL et une pipette de 5 mL (polypropylène avec joint torique en silicone), un capuchon, et un godet mélangeur (polypropylène).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le contenu de chaque sachet à usage unique doit être mis en suspension dans 4,6 mL d'eau pour obtenir une concentration finale de 25 mg par mL.

- Pour plus de détails sur la préparation et l'administration de la suspension, voir la notice et les instructions pour les professionnels de santé au sujet de la préparation de la suspension buvable.
- Utilisez la pipette de 5 mL pour mesurer 4,6 mL d'eau avant de la verser dans le godet mélangeur.
- Versez la totalité du contenu du sachet dans les 4,6 mL d'eau et mélangez.
- Une fois mélangée, mesurez le volume recommandé (dose) de suspension à l'aide de la pipette. Choisissez la pipette correspondant à la dose. Utilisez la pipette de 1 mL si la dose est égale ou inférieure à 1 mL et utilisez la pipette de 5 mL si la dose est supérieure à 1 mL. Administrez la dose par voie orale. Si la dose n'a pas été administrée immédiatement après la mesure, la pipette remplie peut être réfrigérée (entre 2°C et 8°C) pendant maximum 72 heures avant l'utilisation.
- La suspension peut être conservée à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) jusqu'à 3 heures, avant l'administration.
- La suspension non utilisée et tout autre déchet doivent être jetés.

Tout médicament non utilisé ou déchet doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/262/011

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 novembre 2003

Date de dernier renouvellement : 22 septembre 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 LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION 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 DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

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

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance 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.

De plus, 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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – CONDITIONNEMENT STANDARD (ÉTUI)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EMEND 80 mg gélules
aprépitant

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

EMEND 80 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS PARTICULIÈRES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT
PRIMAIRE (COMPRENANT 2 GÉLULES DE 80 MG)**

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE – BOÎTE DE 2 GÉLULES – kit de traitement de 2 jours

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EMEND 80 mg gélules
aprèpitant

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 80 mg d'aprèpitant.

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS SPÉCIALES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/262/002

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EMEND 80 mg gélules
aprèpitant

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

MSD

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – CONDITIONNEMENT STANDARD (ÉTUI)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EMEND 125 mg gélules
aprépitant

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque gélule contient 125 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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

EMEND 125 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EMEND 125 mg gélules
aprèpitant

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

MSD

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS PARTICULIÈRES DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – BOITE DE TROIS GÉLULES (ÉTUI) – kit de traitement de 3 jours

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EMEND 125 mg gélule
EMEND 80 mg gélules
aprèpitant

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

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

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

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, SI NÉCESSAIRE

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/262/006

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INSTRUCTIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

EMEND 125 mg/80 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS PARTICULIÈRES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT
PRIMAIRE (COMPRENANT 1 GÉLULE DE 125 MG ET 2 GÉLULES DE 80 MG)**

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE – BOITE DE 3 GÉLULES – kit de traitement de 3 jours

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EMEND 125 mg gélule
EMEND 80 mg gélules
aprèpitant

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

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

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS |
|--|

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

| |
|--|
| 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE |
|--|

| |
|------------------------------|
| 8. DATE DE PÉREMPTION |
|------------------------------|

EXP

| |
|---|
| 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION |
|---|

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

| |
|--|
| 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS, S'IL Y A LIEU |
|--|

| |
|--|
| 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ |
|--|

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/262/006

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte EMEND 125 mg, poudre pour suspension buvable

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EMEND 125 mg poudre pour suspension buvable
aprèpitant
Pour les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet contient 125 mg d'aprèpitant. Après reconstitution, 1 mL de suspension buvable contient 25 mg d'aprèpitant.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

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

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable.
Un sachet, deux pipettes, un capuchon et un godet mélangeur.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/262/011

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

EMEND 125 mg poudre pour suspension buvable

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Sachet d'EMEND 125 mg poudre pour suspension buvable

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

EMEND 125 mg poudre pour suspension buvable
aprèpitant
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

B. NOTICE

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. Si vous êtes le parent d'un enfant prenant EMEND, veuillez lire attentivement ces informations.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit personnellement à vous ou à l'enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques.
- Si vous ou l'enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

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 ou donner 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 (NK₁) ». 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 gélules est utilisé chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, **en association avec d'autres médicaments** pour prévenir les nausées et les vomissements causés par une chimiothérapie (traitement du cancer) qui entraîne des nausées et vomissements importants et modérés (tels que cisplatine, cyclophosphamide, doxorubicine ou épirubicine).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ou donner EMEND

Ne prenez jamais EMEND

- si vous ou l'enfant 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 terfénadine et de l'astémizole (utilisés pour le rhume des foies et d'autres maladies allergiques), du cisapride (utilisé pour traiter des problèmes digestifs). Informez le médecin si vous ou l'enfant prenez ces médicaments car le traitement doit être modifié avant de commencer à prendre ou donner EMEND.

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère avant de prendre EMEND ou de donner ce médicament à l'enfant.

Avant de débuter le traitement par EMEND, informez le médecin si vous ou l'enfant avez une maladie du foie car le foie est important pour dégrader le médicament dans le corps. C'est pourquoi le médecin peut avoir à surveiller l'état de votre foie ou du foie de l'enfant.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas EMEND 80 mg et 125 mg gélules aux enfants âgés de moins de 12 ans car les gélules de 80 mg et 125 mg n'ont pas été étudiées chez cette population.

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, terfénadine, 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 listés ci-dessous, peut avoir une influence sur les effets d'EMEND ou d'autres médicaments. Informez le médecin ou le pharmacien si vous ou l'enfant 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, l'ifosfamide (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 utilisés pour calmer ou pour aider à dormir),
- le millepertuis (une préparation à base de plantes utilisée pour traiter la dépression),
- les inhibiteurs de protéase (utilisés pour traiter les infections VIH),
- le kétoconazole sauf en shampoing (utilisé pour traiter le syndrome de Cushing - lorsque le corps produit un excès de cortisol),
- 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 (tel que l'alprazolam),
- le tolbutamide (un médicament utilisé pour traiter le diabète).

Informez le médecin ou le pharmacien si vous ou l'enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité établie. Si vous ou l'enfant êtes enceinte, allaitez, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil au 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 ce médicament. Il est important d'informer le médecin si vous ou l'enfant allaitez ou souhaitez allaiter, avant de prendre ce médicament.

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 ou l'enfant ressentez des étourdissements ou une somnolence, il convient d'éviter de conduire, de faire du vélo ou d'utiliser des machines ou des outils après la prise de ce médicament (voir « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

EMEND contient du saccharose

Les gélules d'EMEND contiennent du saccharose. Si le médecin a dit que vous ou l'enfant aviez une intolérance à certains sucres, contactez le médecin avant de prendre ce médicament.

EMEND contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre EMEND

Veillez à toujours prendre ce médicament ou donner ce médicament à l'enfant en suivant exactement les indications du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Vérifiez auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère en cas de doute. Veillez à toujours prendre EMEND en même temps que les autres médicaments, pour prévenir les nausées et vomissements. Après le traitement par EMEND, le médecin peut demander à vous ou à l'enfant de continuer à prendre d'autres médicaments y compris un corticoïde (comme la dexaméthasone) et un « antagoniste 5-HT₃ » (tel que l'ondansétron) pour la prévention des nausées et vomissements. Vérifiez auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère en cas de doute.

La dose orale recommandée d'EMEND est :

Jour 1 :

- une gélule de 125 mg 1 heure avant le début de votre séance de chimiothérapie

et

Jour 2 et Jour 3 :

- une gélule de 80 mg chaque jour
- si aucune chimiothérapie n'est administrée, prendre EMEND le matin.
- si une chimiothérapie est administrée, prendre EMEND 1 heure avant le début de la 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 ou l'enfant avez pris trop de gélules, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre EMEND

Si vous ou l'enfant 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 au médecin ou au pharmacien.

4. Quels sont les 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 ou l'enfant constatez un des effets indésirables suivants, pouvant être grave, et pour lequel vous ou l'enfant 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/rougeurs sur le visage ou sur la peau,
- 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, transpiration excessive, 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 sanguins,
- diminution des globules blancs dans le sang, taux faibles de sodium dans le sang, perte de poids.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ou l'enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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 d'origine, à l'abri de l'humidité.

Ne sortez pas la gélule de la plaquette 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 le saccharose, la cellulose microcristalline (E 460), l'hydroxypropylcellulose (E 463), le laurilsulfate de sodium, la gélatine, le dioxyde de titane (E 171), la gomme laque, l'hydroxyde de potassium et l'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 sont disponibles dans le conditionnement suivant :

- 1 plaquette en aluminium contenant une gélule de 80 mg
- kit de traitement de 2 jours contenant deux gélules de 80 mg
- 5 plaquettes en aluminium contenant chacune une gélule de 80 mg
- 1 plaquette en aluminium contenant une gélule de 125 mg
- 5 plaquettes en aluminium contenant chacune une gélule de 125 mg
- 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

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: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

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.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
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 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>.

Notice : information de l'utilisateur

EMEND 125 mg poudre pour suspension buvable apr pitant

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes. Cette notice a été écrite pour le parent ou le soignant qui va donner ce médicament à l'enfant - veuillez lire attentivement ces informations.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère.
- Ce médicament a été prescrit personnellement à l'enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques.
- Si l'enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère. Ceci s'applique aussi   tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

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 donner EMEND
3. Comment donner 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'« apr pitant ». Il appartient à un groupe de médicaments appelés « antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK₁) ». 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. La poudre pour suspension buvable est utilisée chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans, **en association avec d'autres médicaments** pour prévenir les nausées et les vomissements causés par une chimiothérapie (traitement du cancer) qui entraîne des nausées et vomissements importants et modérés (tels que cisplatine, cyclophosphamide, doxorubicine ou  pirubicine).

2. Quelles sont les informations à connaître avant de donner EMEND

Ne donnez jamais EMEND

- si l'enfant est allergique à l'apr pitant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si l'enfant prend des médicaments contenant du « pimozide » (pour des problèmes de santé mentale).
- si l'enfant prend de la « terfénadine » ou de l'« astémizole » (pour le rhume des foins et d'autres allergies).
- Si l'enfant prend du « cisapride » (pour des problèmes digestifs).

Ne donnez pas ce médicament si l'un des cas mentionnés ci-dessus s'applique à l'enfant et informez son médecin s'il prend l'un des médicaments cités ci-dessus, car son traitement doit être modifié avant de commencer à prendre EMEND. En cas de doute, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère avant de donner ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère avant de donner ce médicament à l'enfant.

Problèmes de foie

Informez le médecin avant de débuter le traitement par EMEND si l'enfant a des problèmes au foie. Car le foie est important pour dégrader le médicament dans le corps. Le médecin peut avoir à vérifier l'état du foie de l'enfant pendant le traitement.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas EMEND poudre pour suspension buvable aux enfants âgés de moins de 6 mois ou qui pèsent moins de 6 kg, ou chez les adolescents entre 12 et 18 ans car la poudre pour suspension buvable n'a pas été étudiée chez cette population.

Autres médicaments et EMEND

Informez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère si l'enfant utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament. Cela parce que EMEND peut interférer avec l'action d'autres médicaments, aussi bien pendant qu'après le traitement par EMEND. De la même façon, d'autres médicaments peuvent interférer avec l'action de ce médicament.

Si l'enfant utilise l'un des médicaments suivants, ne donnez pas EMEND et informez le médecin ou le pharmacien (voir aussi « Ne donnez jamais EMEND »). Son traitement devra en effet être modifié avant l'utilisation d'EMEND :

- pimozide – pour des problèmes de santé mentale,
- terféndine et astémizole – pour le rhume des foins et d'autres allergies,
- cisapride – pour des problèmes digestifs.

Si l'un des cas mentionnés ci-dessus s'applique à l'enfant, ne donnez pas ce médicament et informez le médecin ou le pharmacien.

Informez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère si l'enfant prend un des médicaments suivants :

- médicaments affectant le système immunitaire - tels que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus,
- l'alfentanil, le fentanyl - pour la douleur,
- la quinidine - en cas de battements irréguliers du cœur,
- médicaments contre le cancer - tels que l'irinotécan, l'étoposide, la vinorelbine, l'ifosfamide,
- les médicaments contenant des « alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle » - tels que l'ergotamine et la diergotamine - en cas de migraines,
- les médicaments fluidifiant le sang - tels que la warfarine, l'acénocoumarol. Votre enfant pourrait avoir besoin d'examen sanguins pendant le traitement par EMEND,
- des antibiotiques pour traiter les infections - tels que la rifampicine, la clarithromycine, la télichromycine,
- la phénytoïne - en cas de crises (convulsions),
- la carbamazépine - contre la dépression et l'épilepsie,
- le midazolam, le triazolam, le phénobarbital - pour calmer ou pour aider à dormir,
- le millepertuis - un médicament à base de plante, contre la dépression,
- les inhibiteurs de protéase - contre les infections VIH,
- le kétoconazole, sauf en shampoing (utilisé pour traiter le syndrome de Cushing - lorsque le corps produit un excès de cortisol),
- les médicaments antifongiques - tels que l'itraconazole, le voriconazole, le posaconazole,
- la néfazodone - contre la dépression,
- les corticoïdes - tels que la dexaméthasone et la méthylprednisolone,
- les médicaments contre l'anxiété tel que l'alprazolam,
- le tolbutamide - contre le diabète,
- les contraceptifs, pouvant inclure les pilules, les patches, les implants et certains dispositifs intra-utérins (DIU) qui libèrent des hormones. Ils peuvent ne pas fonctionner correctement lorsqu'ils sont utilisés avec ce médicament. Une méthode de contraception alternative ou non hormonale

complémentaire peut être nécessaire pendant le traitement par ce médicament et jusqu'à 2 mois après la fin du traitement.

Si l'un des cas mentionnés ci-dessus s'applique à l'enfant (ou si vous avez un doute), parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère avant de lui donner ce médicament.

Grossesse et allaitement

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement sauf en cas de nécessité établie.

Pour toute information concernant la grossesse, l'allaitement et la contraception, demandez conseil au médecin.

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 l'enfant ressent des étourdissements ou une somnolence, il ne doit pas faire du vélo ou utiliser des outils ou des machines.

EMEND contient du saccharose et du lactose

La poudre pour suspension buvable contient du saccharose et du lactose. Si un médecin vous a dit que l'enfant a une intolérance à certains sucres, contactez le médecin avant de donner ce médicament à l'enfant.

EMEND contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment donner EMEND

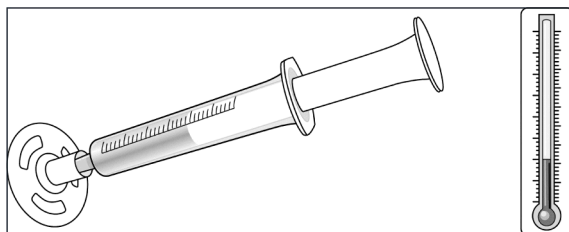
Professionnels de santé : Voir les instructions pour les professionnels de santé au sujet de la préparation de la suspension buvable à la fin de cette notice. Elles vous indiquent comment préparer une dose d'EMEND en suspension buvable.

Parents et soignants : Veillez à toujours donner à l'enfant ce médicament en suivant exactement les indications du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère. Vérifiez auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère de l'enfant en cas de doute.

Il est très important de donner ce médicament exactement comme indiqué ci-dessous.

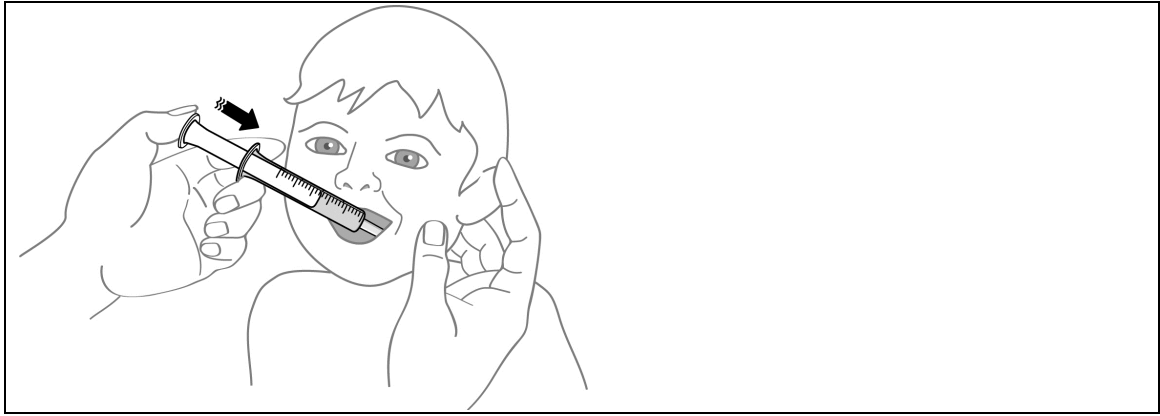
Pour chaque dose d'EMEND, vous obtiendrez une pipette pré-remplie contenant la dose prescrite à l'enfant.

Gardez la pipette dans le réfrigérateur (à une température entre 2°C et 8°C) jusqu'à ce que vous donniez le médicament à l'enfant.



Utilisez ce médicament dans les 2 jours après l'avoir reçu du professionnel de santé.

Le médicament peut être conservé à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) jusqu'à 3 heures avant l'utilisation.



La couleur du médicament dans la pipette peut avoir plusieurs nuances de rose (de rose pâle à rose foncé). Cela est normal et le médicament peut être utilisé.

- Enlevez le capuchon de la pipette.
- Placez l'embout de la pipette dans la bouche de l'enfant le long de l'intérieur de la joue, sur le côté droit ou sur le côté gauche.
- Poussez lentement le piston jusqu'au bout pour administrer la totalité du médicament contenu dans la pipette.

Contactez le professionnel de santé si l'enfant n'a pas pu recevoir la totalité de la dose.

Lorsque vous avez terminé, 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.

Combien donner

- Le médecin va déterminer la dose adéquate de poudre pour suspension buvable en fonction du poids de l'enfant.
- Ne modifiez pas la dose ou n'arrêtez pas le traitement sans en parler au préalable avec le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère.

Quand donner

Jour 1 :

- Donner ce médicament une heure avant le début de la séance de chimiothérapie.

Jour 2 et Jour 3 :

- Si l'enfant ne reçoit pas de chimiothérapie - donner ce médicament le matin.
- Si l'enfant doit recevoir une chimiothérapie - donner ce médicament une heure avant le début de la séance de chimiothérapie.

EMEND peut être donné avec ou sans aliments.

Veillez à toujours donner ce médicament en même temps que les autres médicaments, pour prévenir les nausées et vomissements. Après le traitement par EMEND, le médecin pourrait demander à l'enfant de continuer à prendre d'autres médicaments pour prévenir les nausées et les vomissements, pouvant inclure :

- un corticoïde - tel que la dexaméthasone et
- un « antagoniste 5HT₃ » - tel que l'ondansétron.

Vérifiez auprès du médecin, du pharmacien ou de l'infirmier/ère, en cas de doute.

Si vous avez donné plus d'EMEND que vous n'auriez dû

Ne donnez pas à l'enfant plus de ce médicament que ne l'a recommandé le médecin.

Si vous avez donné à l'enfant plus de médicament que vous n'auriez dû, contactez tout de suite le médecin.

Si vous oubliez de donner EMEND

Si l'enfant a manqué une dose de ce médicament, parlez-en au médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin ou au pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez de donner ce médicament et consultez tout de suite un médecin si vous ou l'enfant constatez un des effets indésirables graves suivants (l'enfant peut avoir besoin d'un traitement médical en urgence) :

- réaction allergique – les symptômes incluent urticaire, éruption cutanée, démangeaisons, difficultés à respirer ou à avaler (on ne connaît pas la fréquence à laquelle cela se produit).

Arrêtez de donner ce médicament et consultez tout de suite un médecin si vous constatez un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessus.

Autres effets indésirables

Informez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère si vous ou l'enfant constatez l'un des effets indésirables suivants :

Fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- constipation ou indigestion,
- maux de tête,
- sensation de fatigue,
- perte de l'appétit,
- hoquet,
- augmentation de la quantité d'enzymes hépatiques dans le sang (montrés par des tests biologiques).

Peu fréquents : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- sensation d'étourdissement ou de somnolence,
- acné, éruption cutanée,
- sensation d'anxiété,
- éructation, nausées, vomissements, brûlures gastriques, douleurs d'estomac, bouche sèche, flatulences,
- douleur ou brûlures en urinant,
- sensation de faiblesse, sensation générale d'inconfort,
- bouffées de chaleur/rougeurs sur le visage ou sur la peau,
- battement du cœur rapide ou irrégulier,
- fièvre avec risque accru d'infection, faible nombre de globules rouges dans le sang (montrés par des tests biologiques).

Rares : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- difficulté à penser, manque d'énergie, changement du goût,
- sensibilité de la peau au soleil, transpiration excessive, peau grasse, lésions cutanées, éruption cutanée qui démange, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (rares réactions sévères de la peau),
- euphorie (sentiment de joie intense), sensation de confusion,
- infection bactérienne, infection fongique,
- constipation sévère, ulcère de l'estomac, intestin grêle et côlon enflammés, lésions buccales, ballonnements,

- émission d'urine plus fréquente ou plus abondante que la normale, sucre ou 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'oreilles,
- spasmes musculaires, faiblesse musculaire,
- sensation d'avoir très soif,
- ralentissement de la fréquence cardiaque, maladie du cœur et des vaisseaux sanguins,
- faible nombre de globules blancs dans le sang, taux faibles de sodium dans le sang, perte de poids.

Déclaration des effets secondaires

Si l'enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver EMEND

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

Avant la reconstitution :

Emend sera en général conservé par des professionnels de santé. Les détails sur la conservation, si vous en avez besoin, sont les suivants :

Ne donnez pas ce médicament à l'enfant après la date de péremption indiquée sur la boîte et le sachet après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions de conservation particulières pour la température.

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

Après la reconstitution :

La suspension buvable peut être conservée à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) jusqu'à 3 heures avant l'administration. La suspension buvable peut également être conservée jusqu'à 72 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

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 sachet contient 125 mg d'aprépitant. Après reconstitution, 1 mL de suspension buvable contient 25 mg d'aprépitant.
- Les autres composants sont l'hydroxypropylcellulose (E 463), le laurilsulfate de sodium, le saccharose et le lactose (voir rubrique 2 « EMEND contient du saccharose et du lactose »), l'oxyde de fer rouge (E 172) et le fumarate de stéaryle sodique.

Qu'est-ce qu'EMEND et contenu de l'emballage extérieur

La poudre pour suspension buvable est une poudre rose à rose clair en sachet à usage unique.

Boîte à usage unique

Une boîte contient un sachet, une pipette de 1 mL et une pipette de 5 mL (polypropylène avec joint torique en silicone), un capuchon et un godet mélangeur (polypropylène).

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et 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: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: + 30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@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

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

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

Polska

MSD Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@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

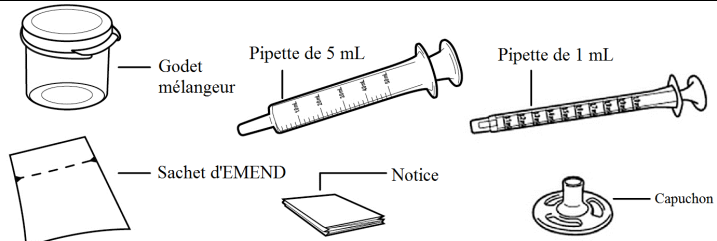

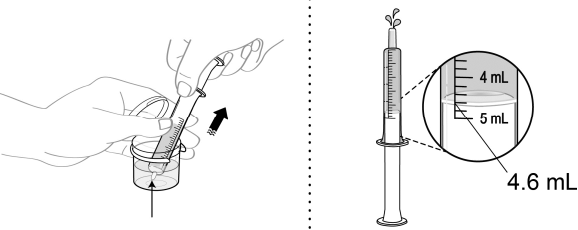

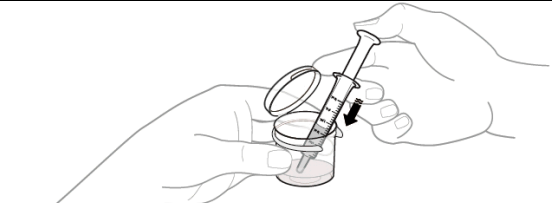
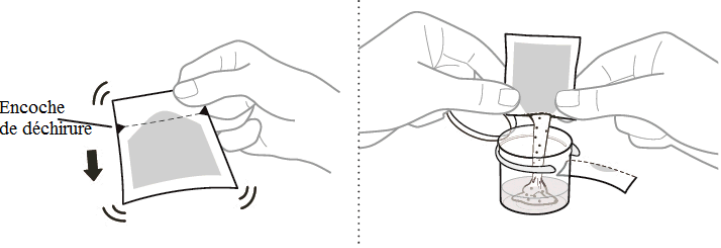
La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

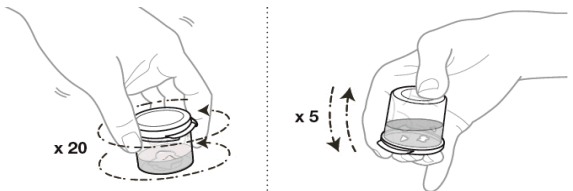
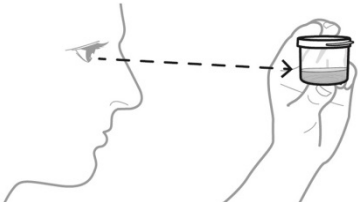
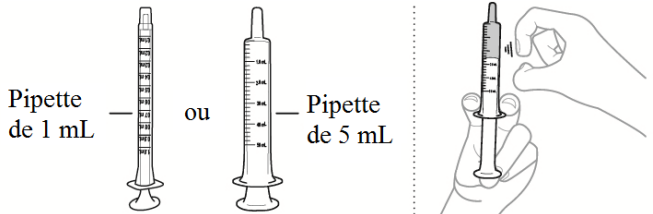
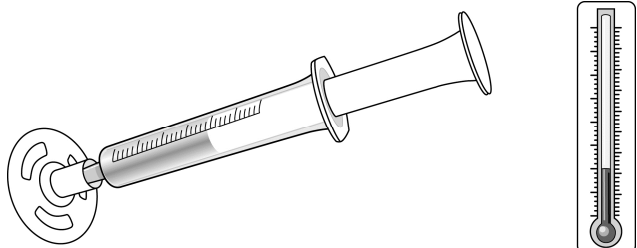
Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé uniquement :

Instructions pour les professionnels de santé au sujet de la préparation de la suspension buvable

| | |
|---|--|
| <p>Chaque boîte d'EMEND contient un sachet de poudre pour suspension buvable, une pipette de 1 mL et une pipette de 5 mL, un capuchon et un godet mélangeur.</p> |  |
| <p>1. Remplir le godet mélangeur avec de l'eau potable à température ambiante.</p> |  |
| <p>2 Remplir la pipette de 5 mL avec 4,6 mL d'eau du godet mélangeur. S'assurer qu'il n'y a pas d'air dans la pipette (si de l'air est présent, le faire sortir).</p> |  |
| <p>3. Jeter toute l'eau inutilisée qui reste dans le godet mélangeur.</p> |  |
| <p>4. Ré-introduire dans le godet mélangeur les 4,6 mL d'eau contenus dans la pipette</p> |  |
| <p>5. Chaque sachet d'EMEND pour suspension buvable contient 125 mg d'aprépitant à mélanger dans les 4,6 mL d'eau pour obtenir une concentration finale de 25 mg/mL.</p> <p>Tenir le sachet de poudre d'EMEND pour suspension buvable en position verticale puis faire tomber la totalité de la poudre vers le fond du sachet avant de l'ouvrir.</p> <p>6. Verser la totalité de la poudre du sachet dans le godet mélangeur contenant les 4,6 mL d'eau et fermer le couvercle.</p> |  |

| | | | |
|--|--|--|--|
| <p>7. Mélanger la suspension d'EMEND en tournant lentement 20 fois ; puis retourner lentement le godet mélangeur 5 fois.</p> <p>Pour éviter la formation de mousse, ne pas secouer le godet mélangeur. La suspension sera de couleur rose trouble à rose clair.</p> |  | | |
| <p>8. Vérifier que la suspension d'EMEND ne contient pas de poudre agglomérée ou de mousse :</p> <ul style="list-style-type: none"> - En cas de poudre agglomérée, répéter l'étape 7 jusqu'à ce qu'il n'y en ait plus. - En cas de mousse, attendre qu'elle disparaisse avant de passer à l'étape 9. |  | | |
| <p>9. Remplir la pipette avec la dose prescrite à partir du godet mélangeur en se référant au tableau ci-dessous.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Choisir la pipette selon la dose : <ul style="list-style-type: none"> - Utiliser la pipette de 1 mL si la dose est égale ou inférieure à 1 mL. - Utiliser la pipette de 5 mL si la dose est supérieure à 1 mL. - Il est fréquent que du médicament reste dans le godet mélangeur. <p>S'assurer qu'il n'y a pas d'air dans la pipette (si de l'air est présent, le faire sortir).</p> <p>S'assurer que la pipette contient la dose prescrite.</p> |  | | |
| <p>EMEND suspension buvable 25 mg/mL</p> | <p>Jour 1 3 mg/kg par voie orale Dose maximale 125 mg</p> | <p>Jour 2 2 mg/kg par voie orale Dose maximale 80 mg</p> | <p>Jour 3 2 mg/kg par voie orale Dose maximale 80 mg</p> |
| <p>10. Placer le capuchon sur la pipette jusqu'à ce qu'il clique.</p> <p>11. Si la dose n'est pas administrée immédiatement après la mesure, conserver la(les) pipette(s) au réfrigérateur entre 2°C et 8°C jusqu'à 72 heures avant utilisation. Lors de la dispensation de la(les) dose(s) au soignant, demander à celui-ci de conserver la(les) pipette(s) au réfrigérateur jusqu'à l'administration de la dose.</p> <p>12. La suspension orale peut être conservée à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) jusqu'à 3 heures avant l'utilisation.</p> |  | | |
| <p>Jeter la suspension non utilisée et tout autre déchet. Tout médicament non utilisé ou déchet doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.</p> | | | |

