ANSM - Mis à jour le : 13/12/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

APRÉPITANT TEVA 125 mg, gélule
APRÉPITANT TEVA 80 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Aprépitant ..... 125 mg

Pour une gélule de 125 mg

Aprépitant..... 80 mg

Pour une gélule de 80 mg

Excipient à effet notoire :

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

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

Les gélules de 125 mg sont opaques avec un corps blanc et une coiffe rose, mesurent environ 19,0 mm de long et contiennent des granulés blancs à blanc cassé.

Les gélules de 80 mg sont opaques avec un corps et une coiffe blancs, mesurent environ 17,4 mm de long et contiennent des granulés blancs à blanc cassé.

4. DONNEES 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.

APREPITANT TEVA 125 mg et 80 mg, gélule est administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique (voir rubrique 4.2).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

L'aprépitant est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT_3. 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 l'adulte :

Schéma thérapeutique dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante

	J1	J2	J3	J4
Aprépitant	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
Aprépitant	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)

L'aprépitant est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un antagoniste 5-HT_3. La dose recommandée de gélules d'aprépitant est de 125 mg par voie orale à J1 et de 80 mg par voie orale à J2 et J3. L'aprépitant 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, l’aprépitant doit être administré le matin. Voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'antagoniste 5-HT_3 choisi pour des informations sur la posologie appropriée. Si un corticostéroïde, tel que la dexaméthasone, est co-administré avec l’aprépitant, 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 nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans, reportez-vous au RCP d’une formulation d’aprépitant en poudre pour suspension buvable.

Information générale

Les données d’efficacité en association avec d’autres corticostéroïdes et d’autres antagonistes 5-HT_3 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-HT_3 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.

APREPITANT TEVA peut être pris avec ou sans aliments.

4.3. Contre-indications

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

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisants hépatiques modérés à sévères

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

Interactions avec le CYP3A4

L’aprépitant 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 l’aprépitant et pendant 14 jours après chaque cure de 3 jours d’aprépitant (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec les contraceptifs hormonaux

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

Excipients

Saccharose

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. 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 l’aprépitant, le CYP3A4 est inhibé. Après la fin du traitement, l’aprépitant 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 l’aprépitant ; l’effet attendu de l’aprépitant sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse est moindre. L’aprépitant 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'aprépitant et de substances actives administrées par voie orale, métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.4).

Corticostéroïdes

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

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 l'aprépitant (125 mg/80 mg).

L'aprépitant 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'aprépitant 125 mg à J1 et 80 mg/jour de J2 à J5.

Dans une autre étude réalisée avec le midazolam par voie intraveineuse, l'aprépitant 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'aprépitant selon le schéma posologique de 3 jours ainsi qu'à J4, J8 et J15. L'aprépitant 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, l'aprépitant 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 aprépitant, 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'aprépitant. 2 mg de midazolam ont été administrés par voie intraveineuse 1 heure après une prise unique d'aprépitant 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 l'aprépitant. 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 l'aprépitant. L'effet persiste pendant quelques jours, diminue ensuite lentement et est cliniquement non significatif deux semaines après la fin du traitement par l'aprépitant. 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 l'aprépitant et pendant les 2 semaines suivant chaque cure de 3 jours d'aprépitant 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'aprépitant 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 de l'aprépitant 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 l'aprépitant.

Tolbutamide

L'aprépitant, 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'aprépitant 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'aprépitant et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par l'aprépitant et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'aprépitant.

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 l'aprépitant pris selon le schéma posologique de 125 mg à J8 et 80 mg/jour à J9 et J10, associé à 32 mg d'ondansétron par voie intraveineuse à J8 et à la dexaméthasone par voie orale à la posologie de 12 mg à J8 et 8 mg/jour à J9, J10 et J11. Dans cette étude, il y a eu, de J9 à J21, une diminution allant jusqu'à 64 % des concentrations résiduelles d'éthinylestradiol et une diminution allant jusqu'à 60 % des concentrations résiduelles de noréthindrone.

Antagonistes 5-HT_3

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'aprépitant 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'aprépitant 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 de l'aprépitant. La co-administration d'aprépitant 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'aprépitant et au cours des 28 jours qui la suivent. Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par l'aprépitant et pendant les 2 mois qui suivent la dernière prise d'aprépitant (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. L'aprépitant 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 l'aprépitant.

Fertilité

Les effets potentiels de l'aprépitant sur la fertilité n'ont pas été pleinement définis car les niveaux d'exposition supérieurs à ceux obtenus chez l'homme en thérapeutique 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

L'aprépitant 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'aprépitant (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 pivots pédiatriques.

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 Émétisante (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 Émétisante (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 (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 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

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
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, hyperhidrose, séborrhée, lésions cutanées, rash prurigineux, syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell	Rare
	Prurit, urticaire	Fréquence indéterminée
Affections musculosquelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire, spasmes musculaires	Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie	Peu fréquent
	Pollakiurie	Rare

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
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).

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

* effet 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-

sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

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

L'aprépitant ne peut être éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiémétiques et antinauséeux, Code ATC : A04AD12

L'aprépitant est un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK_1) 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 par voie intraveineuse 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 $5\text{-}HT_3$ 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

	Aprépitant (N = 521)? %	Traitement standard (N = 524)? %	%	Différences (
CRITERES COMPOSITES				
Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)				
Total (0-120 heures)	67,7	47,8	19,9	(1
0-24 heures	86,0	73,2	12,7	(7
25-120 heures	71,5	51,2	20,3	(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	(1
0-24 heures	86,8	74,0	12,7	(8
25-120 heures	76,2	53,5	22,6	(1
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
25-120 heures	74,0	66,9	7,1	(1

*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

	Aprépitant (N = 433)? %	Traitement standard (N = 424) %	Différences %	(
CRITERES COMPOSITES				
Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)				

Total (0-120 heures)	50,8	42,5	8,3	(1
0-24 heures	75,7	69,0	6,7	(0
25-120 heures	55,4	49,1	6,3	(-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	(1
0-24 heures	87,5	77,3	10,2	(5
25-120 heures	80,8	69,1	11,7	(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
0-24 heures	79,5	78,3	1,3	(-
25-120 heures	65,3	61,5	3,9	(-2

*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 cytarabicine 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 %	(
Réponse complète (pas de vomissements et pas de traitement de secours)				
Total (0-120 heures)	68,7	56,3	12,4	(5
0-24 heures	89,2	80,3	8,9	(4
25-120 heures	70,8	60,9	9,9	(3
CRITERES INDIVIDUELS				
Pas de vomissements (pas d'épisodes émétiques avec ou sans traitement de secours)				
Total (0-120 heures)	76,2	62,1	14,1	(7
0-24 heures	92,0	83,7	8,3	(3
25-120 heures	77,9	66,8	11,1	(5
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
0-24 heures	90,9	86,3	4,6	(
25-120 heures	74,9	69,5	5,4	(-(

*Les intervalles de confiance ont été calculés sans ajustement en fonction du sexe et de la région, 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 aprépitant a été comparé à un traitement contrôle pour la prévention des NVIC. L'efficacité de l'aprépitant a été évaluée sur un seul cycle (cycle 1). Les patients ont eu la possibilité de recevoir l'aprépitant en ouvert pour les cycles suivants (cycles optionnels 2-6) ; cependant l'efficacité n'a pas été évaluée pour ces cycles optionnels. Le traitement par aprépitant pour les adolescents âgés de 12 à 17 ans (n = 47) était constitué de gélules d'aprépitant 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'aprépitant 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'aprépitant 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 de l'aprépitant 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 de 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 4ème heure (t_{max}). L'administration orale de la gélule avec un petit déjeuner standard d'environ 800 Kcal a entraîné une augmentation de 40 % de l'ASC de l'aprépitant. Cette augmentation n'est pas jugée pertinente sur le plan clinique.

La pharmacocinétique de l'aprépitant est non linéaire sur l'éventail des doses cliniques. Chez le jeune adulte sain, l'augmentation de l'$ASC_{0-?}$ 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'aprépitant 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 ± 2,5 ?g?h/mL et de 21,2 ± 6,3 ?g?h/mL à J1 et J3 respectivement. La C_{max} a été de 1,6 ± 0,36 ?g/mL et de 1,4 ± 0,22 ?g/mL à J1 et J3 respectivement.

Distribution

L'aprépitant se lie fortement aux protéines, avec une moyenne de 97 %. La moyenne géométrique du volume apparent de distribution à l'état d'équilibre (Vd_{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 [^{14}C], ce qui indique une présence substantielle de métabolites au niveau du plasma. Douze métabolites de l'aprépitant ont été identifiés dans le plasma humain. Le métabolisme de l'aprépitant intervient largement via l'oxydation au niveau du cycle de la morpholine et de ses chaînes latérales, les métabolites qui en résultent n'étant que faiblement actifs.

Les études réalisées *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains indiquent que l'aprépitant est principalement métabolisé au niveau du CYP3A4, et potentiellement dans une moindre proportion par les CYP1A2 et CYP2C19.

Élimination

L'aprépitant n'est pas excrété sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites sont excrétés dans les urines et, par voie biliaire, dans les fèces. Après administration à des sujets sains d'une dose intraveineuse unique de 100 mg de fosaprépitant, une prodrogue de

l'aprépitant, marqué au [^{14}C], 57 % de la radioactivité ont été récupérés dans les urines et 45 % dans les fèces.

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

Pharmacocinétique chez des populations particulières

Sujet âgé

Après administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprépitant à J1 et de 80 mg une fois par jour de J2 à J5, l'ASC_{0-24h} de l'aprépitant a été supérieure de 21 % à J1 et de 36 % à J5 chez les sujets âgés (? 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 de l'aprépitant 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 de l'aprépitant 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 d'insuffisance rénale au stade terminal (IRT) 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 d'IRT 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 de l'aprépitant n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale ni chez les patients atteints d'une IRT 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 ?g?h/mL à J1 avec des concentrations (C_{min}) à l'issue de J2 et J3 supérieures à 0,4 ?g/mL chez une majorité de patients. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) médian était d'environ 1,3 ?g/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 ?g?h/mL à J1 avec des concentrations (C_{min}) à l'issue de J2 et J3 supérieures à 0,1 ?g/mL chez une majorité de patients. Le pic de concentration plasmatique (C_{max}) médian était d'environ 1,2 ?g/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

À l'aide d'un traceur hautement spécifique du récepteur de la NK_1, des études par tomographie par émission de positrons (TEP) menées chez des jeunes hommes sains ont montré que l'aprépitant pénètre dans le cerveau et se lie aux récepteurs de la NK_1 de façon dose-dépendante et concentration plasmatique-dépendante. Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant obtenues avec le schéma posologique de 3 jours d'aprépitant chez les adultes permettent d'envisager un taux d'occupation des récepteurs cérébraux de la NK_1 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 cancérigène, 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 entrainé 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 des 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Saccharose, cellulose microcristalline (E460), hydroxypropylcellulose (E463), laurilsulfate de sodium

Enveloppe de la gélule (125 mg)

Gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172)

Enveloppe de la gélule (80 mg)

Gélatine, dioxyde de titane (E171)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium-OPA/Aluminium/PVC.
Kit de traitement de 3 jours contenant : 1 plaquette contenant une gélule de 125 mg et 1 plaquette unitaire contenant deux gélules de 80 mg.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières pour l’élimination.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA B.V.
SWENSVEG 5
HAARLEM 2031GA
PAYS-BAS

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 510 6 8 : Kit de 1 plaquette (polyamide/aluminium/PVC) de 1 gélule blanche et rose et 1 plaquette unitaire (polyamide/aluminium/PVC) de 2 gélule(s) blanches

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.