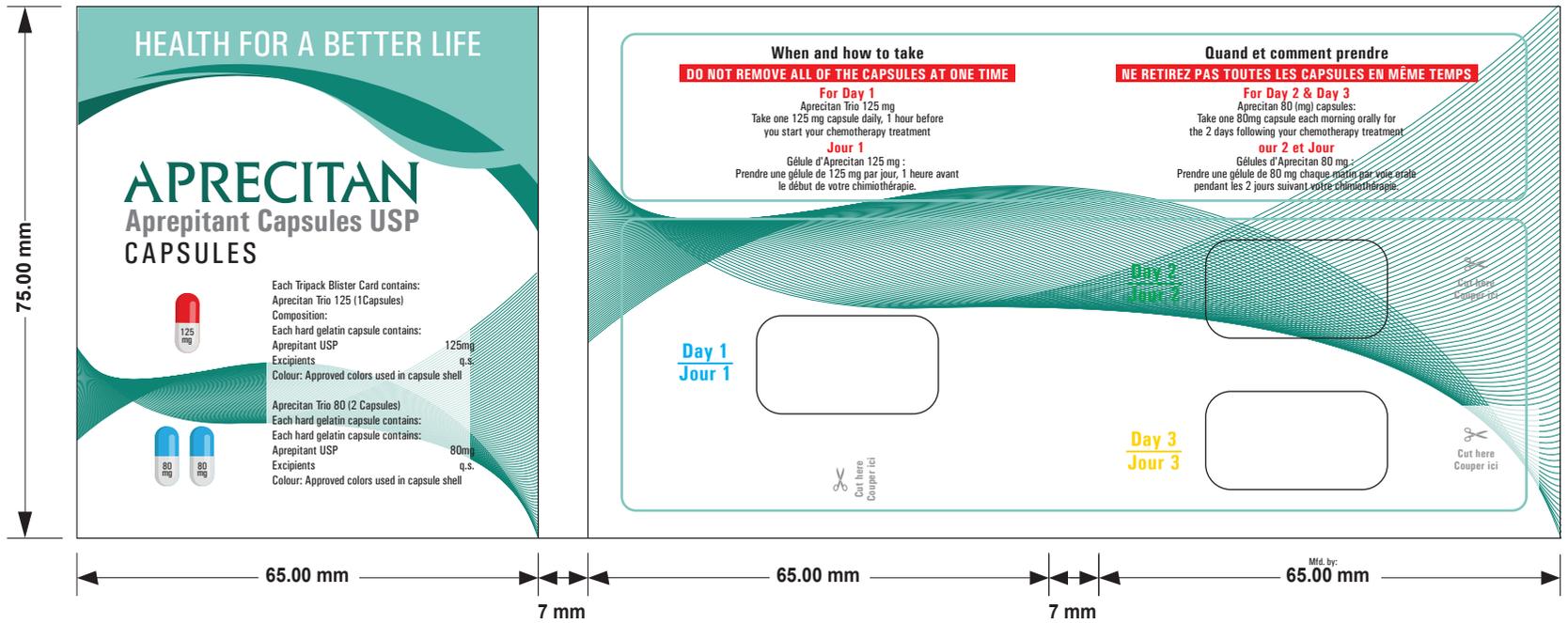
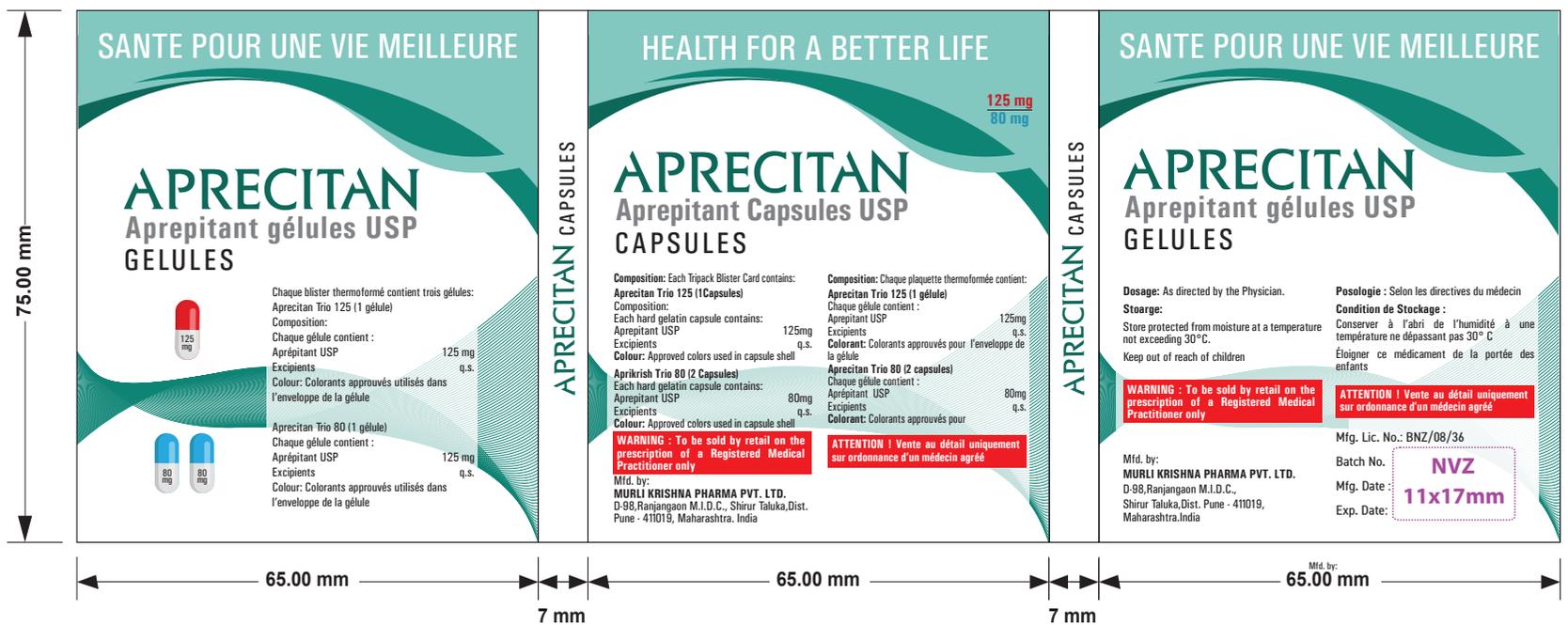


INNER



OUTER



ARTWORK : Trifolf Pack

P 485 C CMYK

Product Name	Size (mm)	Artwork Code	Party/Country	Effective date
APRECITAN	216x75 mm		PHARMINT	
Changes Made: New artwork for export.		Prepared by	QC	Production
		App.by		QA

APRECITAN

Aprepitant Capsules USP

Aprepitant 80 mg and 125 mg hard capsules

1. Name of the medicinal product

Aprepitant 80 mg and 125 mg hard capsules

2. Pharmaceutical form

Hard capsule.

Aprepitant 80 mg hard capsules

Opaque hard size 2 gelatin capsules with a white body and cap, containing white to off-white pellets.

Aprepitant 125 mg hard capsules

Opaque hard size 1 gelatin capsules with a white body and pink cap, containing white to off-white pellets.

3. Clinical particulars

3.1 Therapeutic indications

Prevention nausea and vomiting associated with highly and moderately emetogenic cancer chemotherapy in adults and adolescents from the age of 12.

Aprepitant 125 mg/80 mg is given as part of combination therapy (see section 4.2).

3.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

Aprepitant is given for 3 days as part of a regimen that includes a corticosteroid and a 5-HT3 antagonist. The recommended dose is Aprepitant 125 mg orally once daily one hour before start of chemotherapy on Day 1 and Aprepitant 80 mg orally once daily on Days 2 and 3 in the morning.

The following regimens are recommended in adults for the prevention of nausea and vomiting associated with emetogenic cancer chemotherapy.

Dexamethasone should be administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1 and in the morning on Days 2 to 4. The dose of dexamethasone accounts for active substance interactions.

Moderately Emetogenic Chemotherapy Regimen

Dexamethasone should be administered 30 minutes prior to chemotherapy treatment on Day 1. The dose of dexamethasone accounts for active substance interactions.

Pediatric population

Adolescents (aged 12 through 17 years)

Aprepitant is given for 3 days as part of a regimen that includes a 5-HT3 antagonist. The recommended dose of capsules of Aprepitant 125 mg orally on Day 1 and 80 mg orally on Days 2 and 3. Aprepitant is administered orally 1 hour prior to chemotherapy on Days 1, 2 and 3. If no chemotherapy is given on Days 2 and 3, Aprepitant should be administered in the morning. See the Summary of Product Characteristics (SmPC) for the selected 5-HT3 antagonist for appropriate dosing information. If a corticosteroid, such as dexamethasone, is co-administered with Aprepitant, the dose of the corticosteroid should be administered at 50 % of the usual dose (see sections 4.5 and 5.1).

The safety and efficacy of the Aprepitant 80 mg and Aprepitant 125 mg capsules have not been demonstrated in children less than 12 years of age. No data are available. Refer to the powder for oral suspension SmPC for appropriate dosing in infants, toddlers and children aged 6 months to less than 12 years.

General

Efficacy data in combination with other corticosteroids and 5-HT3 antagonists are

limited. For additional information on the co-administration with corticosteroids, see section 4.5. Please refer to the SmPC of co-administered 5-HT3 antagonist medicinal products.

Special populations

Elderly (≥ 65 years)

No dose adjustment is necessary for the elderly (see section 5.2).

Gender

No dose adjustment is necessary based on gender (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is necessary for patients with renal impairment or for patients with end stage renal disease undergoing haemodialysis (see section 5.2).

CYP3A4 interactions

Aprepitant should be used with caution in patients receiving concomitant orally administered active substances that are metabolised primarily through CYP3A4 and with a narrow therapeutic range, such as cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, ergot alkaloid derivatives, fentanyl, and quinidine (see section 4.5). Additionally, concomitant administration with irinotecan should be approached with particular caution as the combination might result in increased toxicity.

Co-administration with warfarin (a CYP2C9 substrate)

In patients on chronic warfarin therapy, the International Normalised Ratio (INR) should be monitored closely during treatment with aprepitant and for 14 days following each 3-day course of aprepitant (see section 4.5).

Co-administration with hormonal contraceptives

The efficacy of hormonal contraceptives may be reduced during and for 28 days after administration of aprepitant. Alternative non-hormonal back-up methods of contraception should be used during treatment with aprepitant and for 2 months following the last dose of Aprepitant (see section 4.5).

Aprepitant capsules contain sucrose.

Patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrose-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Aprepitant (125 mg/80 mg) is a substrate, a moderate inhibitor, and an inducer of CYP3A4. Aprepitant is also an inducer of CYP2C9. During treatment with aprepitant CYP3A4 is inhibited. After the end of treatment, aprepitant causes a transient mild induction of CYP2C9, CYP3A4 and glucuronidation. Aprepitant does not seem to interact with the P-glycoprotein transporter, as suggested by the lack of interaction of aprepitant with digoxin.

Effect aprepitant on the pharmacokinetics of other active substances

CYP3A4 inhibition

As a moderate inhibitor of CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) can increase plasma concentrations of co-administered active substances that are metabolised through CYP3A4. The total exposure of orally administered CYP3A4 substrates may increase up to approximately 3-fold during the 3-day treatment with aprepitant; the effect of aprepitant on the plasma concentrations of

intravenously administered CYP3A4 substrates is expected to be smaller. Aprepitant must not be used concurrently with pimozide, terfenadine, astemizole, or cisapride (see section 4.3). Inhibition of CYP3A4 by aprepitant could result in elevated plasma concentrations of these active substances, potentially causing serious or life-threatening reactions. Caution is advised during concomitant administration of aprepitant and orally administered active substances that are metabolised primarily through CYP3A4 and with a narrow therapeutic range, such as cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl, and quinidine (see section 4.4).

Corticosteroids

Dexamethasone: The usual oral dexamethasone dose should be reduced by approximately 50 % when co-administered with aprepitant 125 mg/80 mg regimen. The dose of dexamethasone in chemotherapy induced nausea and vomiting clinical trials was chosen to account for active substance interactions (see section 4.2). Aprepitant, when given as a regimen of 125 mg with dexamethasone co-administered orally as 20 mg on Day 1, and aprepitant when given as 80 mg/day with dexamethasone co-administered orally as 8 mg on Days 2 through 5, increased the AUC of dexamethasone, a CYP3A4 substrate, 2.2-fold on Days 1 and 5.

Methylprednisolone: The usual intravenously administered met 25

In pharmacokinetic studies, aprepitant, when given as a regim not influence the pharmacokinetics of docetaxel administered intravenously on Day 1 or vinorelbine administered intravenously on Day 1 or Day 8. Because the effect of aprepitant on the pharmacokinetics of orally administered CYP3A4 substrates is greater than the effect of aprepitant on the pharmacokinetics of intravenously administered CYP3A4 substrates, an interaction with orally administered chemotherapeutic medicinal products metabolised primarily or partly by CYP3A4 (e.g., etoposide, vinorelbine) cannot be excluded. Caution is advised and additional monitoring may be appropriate in patients receiving medicinal products metabolized primarily or partly by CYP3A4 (see section 4.4). Post-marketing events of neurotoxicity, a potential adverse reaction of ifosfamide, have been reported after aprepitant and ifosfamide co-administration.

Immunosuppressants

During the 3-day CINV regimen, a transient moderate increase followed by a mild decrease in exposure of immunosuppressants metabolised by CYP3A4 (e.g., cyclosporine, tacrolimus, everolimus and sirolimus) is expected. Given the short duration of the 3-day regimen and the time-dependent limited changes in exposure, dose reduction of the immunosuppressant is not recommended during the 3 days of co-administration with aprepitant.

Midazolam

The potential effects of increased plasma concentrations of midazolam or other benzodiazepines metabolised via CYP3A4 (alprazolam, triazolam) should be considered when co-administering these medicinal products with aprepitant (125 mg/80 mg).

Aprepitant increased the AUC of midazolam, a sensitive CYP3A4 substrate, 2.3-fold on Day 1

and 3.3-fold on Day 5, when a single oral dose of 2 mg midazolam was co-administered on Days 1 and 5 of a regimen of aprepitant 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 to 5.

In another study with intravenous administration of midazolam, aprepitant was given as 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3, and 2 mg midazolam was given intravenously prior to the administration of the 3-day regimen of aprepitant and on Days 4, 8, and 15. Aprepitant increased the AUC of midazolam 25 % on Day 4 and decreased the AUC of midazolam 19 % on Day 8 and 4 % on Day 15. These effects were not considered clinically important.

In a third study with intravenous and oral administration of midazolam, aprepitant was given as 125 mg on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3, together with ondansetron 32 mg Day 1, dexamethasone 12 mg Day 1 and 8 mg Days 2-4. This combination (i.e. aprepitant, ondansetron and dexamethasone) decreased the AUC of oral midazolam 16 % on Day 6, 9 % on Day 8, 7 % on Day 15 and 17 % on Day 22. These effects were not considered clinically important.

An additional study was completed with intravenous administration of midazolam and aprepitant. Intravenous 2 mg midazolam was given 1 hour after oral administration of a single dose of aprepitant 125 mg. The plasma AUC of midazolam was increased by 1.5-fold. This effect was not considered clinically important.

Induction

As a mild inducer of CYP2C9, CYP3A4 and glucuronidation, aprepitant can decrease plasma concentrations of substrates eliminated by these routes within two weeks following initiation and treatment. This effect may become apparent only after the end of a 3-day treatment with aprepitant. For CYP2C9 and CYP3A4 substrates, the induction is transient with a maximum effect reached 3-5 days after end of the aprepitant 3-day treatment. The effect is maintained for a few days, thereafter slowly declines and is clinically insignificant by two weeks after end of aprepitant treatment. Mild induction of glucuronidation is also seen with 80 mg oral aprepitant given for 7 days. Data are lacking regarding effects on CYP2C8 and CYP2C19. Caution is advised when warfarin, acenocoumarol, tolbutamide, phenytoin or other active substances that are known to be metabolised by CYP2C9 are administered during this time period.

Warfarin

In patients on chronic warfarin therapy, the prothrombin time (INR) should be monitored closely during treatment with aprepitant and for 2 weeks 4/6 following each 3-day course of aprepitant for chemotherapy induced nausea and vomiting (see section 4.4). When a single 125 mg dose of aprepitant was administered on Day 1 and 80 mg/day on Days 2 and 3 to healthy subjects who were stabilised on chronic warfarin therapy,

R(+) or S(-) warfarin determined on Day 3; however, there was a

In a clinical study, single doses of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norethindrone were administered on Days 1 through 21 with aprepitant, given as a regimen of 125 mg on Day 8 and 80 mg/day on Days 9 and 10 with ondansetron 32 mg intravenously on Day 8 and oral dexamethasone given as 12 mg on Day 8 and 8 mg/day on Days 9, 10, and 11. During days 9 through 21 in this study, there was as much as a 64 % decrease in

ethinyl estradiol trough concentrations and as much as a 60 % decrease in norethindrone trough concentrations.

5 - HT3 antagonists

In clinical interaction studies, aprepitant did not have clinically important effects on the pharmacokinetics of ondansetron, granisetron, or hydrodolasetron (the active metabolite of dolasetron).

Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of aprepitant

Concomitant administration of aprepitant with active substances that inhibit CYP3A4 activity (e.g., ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, and protease inhibitors) should be approached cautiously, as the combination is expected to result several-fold in increased plasma concentrations of aprepitant (see section 4.4).

Concomitant administration of aprepitant with active substances

Pregnancy
For aprepitant no clinical data on exposed pregnancies are available. The potential for reproductive toxicity of aprepitant has not been fully characterised, since exposure levels above the therapeutic exposure in humans at the 125 mg/80 mg dose could not be attained in animal studies. These studies did not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). The potential effects on reproduction of alterations in neurokinin regulation are unknown. aprepitant should not be used during pregnancy unless clearly necessary.

Breast-feeding

Aprepitant is excreted in the milk of lactating rats. It is not known whether aprepitant is excreted in human milk; therefore, breast-feeding is not recommended during treatment with aprepitant

Fertility

that strongly induce CYP3A4 activity (e.g., rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) should be avoided as the combination results in reductions of the plasma concentrations of aprepitant that may result in decreased efficacy of aprepitant. Concomitant administration of aprepitant with herbal preparations containing St. John's Wort (Hypericum perforatum) is not recommended.

Ketoconazole

When a single 125 mg dose of aprepitant was administered on Day 5 of a 10-day regimen of 400 mg/day of ketoconazole, a strong CYP3A4 inhibitor, the AUC of aprepitant increased approximately 5-fold and the mean terminal half-life of aprepitant increased approximately 3-fold.

Rifampicin

When a single 375 mg dose of aprepitant was administered on Day 9 of a 14-day regimen of 600 mg/day of rifampicin, a strong CYP3A4 inducer, the AUC of aprepitant decreased 91 % and the mean terminal half-life decreased 68%.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

The efficacy of hormonal contraceptives may be reduced during and for 28 days after administration of aprepitant. Alternative non-hormonal back-up methods of contraception should be used during treatment with aprepitant and for 2 months following the last dose of aprepitant (see sections 4.4 and

4.5).

The safety profile of aprepitant was evaluated in approximately 6,500 adults in more than 50 studies and 184 children and adolescents in 2 pivotal paediatric clinical trials.

adverse reaction reported at a greater incidence in patients treated with the aprepitant regimen than with standard therapy in patients receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy (MEC) was fatigue (1.4 % versus 0.9 %).

The most common adverse reactions reported at a greater incidence in paediatric patients treated with the aprepitant regimen than with the control regimen while receiving emetogenic cancer chemotherapy were hiccups (3.3 % versus 0.0 %) and flushing (1.1 % versus 0.0 %).

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions were observed in a pooled analysis of the HEC and MEC studies at a greater incidence with aprepitant than with standard therapy in adults or paediatric patients or in postmarketing use. The frequency categories given in the table are based on the studies in adults; the observed frequencies in the paediatric studies were similar or lower, unless shown in the table. Some less common ADRs in the adult population were not observed in the paediatric studies.

Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) and very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

The most common adverse reactions reported at a greater incidence in adults treated with the aprepitant regimen than with standard therapy in patients receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC) were: hiccups (4.6 % versus 2.9 %), alanine aminotransferase (ALT) increased (2.8 % versus 1.1 %), dyspepsia (2.6 % versus 2.0 %), constipation (2.4 % versus 2.0 %), headache (2.0 % versus 1.8 %), and decreased appetite (2.0 % versus 0.5 %). The most common Side Effects:

Nausea and vomiting were efficacy parameters in the first 5 days of post-chemotherapy treatment and were reported as adverse reactions only thereafter.

Description of selected adverse reactions

The adverse reactions profiles in adults in the Multiple-Cycle extension of HEC and MEC studies for up to 6 additional cycles of chemotherapy were generally similar to those observed in Cycle 1.

In an additional active-controlled clinical study in 1,169 adult patients receiving aprepitant and HEC, the adverse reactions profile was generally similar to that seen in the other HEC studies with aprepitant.

Additional adverse reactions were observed in adult patients treated with aprepitant for postoperative nausea and vomiting (PONV) and a greater incidence than with ondansetron: abdominal pain upper, bowel sounds abnormal, constipation*, dysarthria, dyspnoea, hypoaesthesia, insomnia, miosis, nausea, sensory disturbance, stomach discomfort, sub-ileus*, visual acuity reduced, wheezing.

Date of publication: April 10, 2025

Manufactured by:
MURLI KRISHNA PHARMA PVT. LTD.
D-98,Ranjangaon M.I.D.C.,
hirur Taluka,Dist. Pune - 411019, Maharashtra,India

ARTWORK : INSERT (FRONT & BACK)

FLAP: EQUAL 6 FLAP IN HEIGHT.

BLACK

Product Name	Size (mm)	Artwork Code	Party/Country	Effective date	Prepared by	App.by	QC	Production	QA
APRECITAN	150x200mm		PHARMINT						

Changes Made: New artwork for export.

APRECITAN

Aprepitant gélules USP | Gélules d'Aprépitant 80 mg et 125 mg

1. Dénomination du médicament

Gélules d'Aprépitant 80 mg et 125 mg

2. Forme pharmaceutique : Gélule. Gélules d'Aprépitant 80 mg : Gélules opaques de taille 2, à corps et coiffe blancs, contenant des granulés blancs à blanc cassé. Gélules d'Aprépitant 125 mg : Gélules opaques de taille 1, à corps blanc et coiffe rose, contenant des granulés blancs à blanc cassé.

3. Caractéristiques cliniques

3.1 Indications thérapeutiques

Prévention des nausées et vomissements associés aux chimiothérapies anticancéreuses hautement et modérément émétisantes chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.

L'Aprépitant 125 mg/80 mg est administré dans le cadre d'un traitement combiné (voir rubrique 4.2).

3.2 Posologie et mode d'administration
Posologie Adultes L'Aprépitant est administré pendant 3 jours dans le cadre d'un traitement comprenant un corticoïde et un antagoniste des récepteurs 5-HT3. La dose recommandée est de 125 mg d'Aprépitant par voie orale une fois par jour une heure avant le début de la chimiothérapie le jour 1 et de 80 mg d'Aprépitant par voie orale une fois par jour les jours 2 et 3 au matin.

Les schémas thérapeutiques suivants sont recommandés chez l'adulte pour la prévention des nausées et vomissements associés à la chimiothérapie anticancéreuse émétisante :

La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes avant le traitement de chimiothérapie le jour 1 et le matin des jours 2 à 4. La dose de dexaméthasone est prise en compte pour les interactions entre les substances actives.

Schéma de chimiothérapie modérément émétisante

La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes avant le traitement de chimiothérapie le jour 1. La dose de dexaméthasone est prise en compte pour les interactions entre les substances actives.

Population pédiatrique

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)

L'Aprépitant est administré pendant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comprenant un antagoniste des récepteurs 5-HT3. La dose recommandée de gélules d'Aprépitant est de 125 mg par voie orale le jour 1 et de 80 mg par voie orale les jours 2 et 3. L'Aprépitant est administré par voie orale 1 heure avant la chimiothérapie les jours 1, 2 et 3. En l'absence de chimiothérapie les jours 2 et 3, l'Aprépitant doit être administré le matin. Consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'antagoniste 5-HT3 sélectionné pour connaître la posologie appropriée. En cas d'administration concomitante d'un corticostéroïde, tel que la dexaméthasone, et d'Aprépitant, la dose de corticostéroïde doit être égale à 50 % de la dose habituelle (voir rubriques 4.5 et 5.1). La sécurité et l'efficacité des gélules d'Aprépitant 80 mg et 125 mg n'ont pas été démontrées chez les enfants de moins de 12 ans. Aucune donnée n'est disponible. Se référer au RCP de la poudre pour suspension buvable pour la posologie appropriée chez les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants âgés de 6 mois à moins de 12 ans.

Généralités
Les données d'efficacité en association avec d'autres corticostéroïdes et antagonistes 5-HT3 sont limitées. Pour plus d'informations sur la co-administration avec des corticostéroïdes, voir la rubrique 4.5. Veuillez consulter le RCP des antagonistes 5-HT3 co-administrés.

Populations particulières : Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (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 atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse (voir rubrique 5.2).

Interactions avec le CYP3A4

L'Aprépitant doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant de façon concomitante par voie orale des substances actives métabolisées principalement par le CYP3A4 et ayant une marge thérapeutique étroite, telles que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diergotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine (voir rubrique 4.4).

Corticostéroïdes
Dexaméthasone :

La dose orale habituelle de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec l'Aprépitant à la dose de 125 mg/80 mg. La dose de dexaméthasone utilisée dans les essais cliniques sur les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie a été choisie afin de tenir compte des interactions entre les substances actives (voir rubrique 4.2). L'Aprépitant, administré à la dose de 125 mg avec de la dexaméthasone co-administrés par voie orale à raison de 20 mg le jour 1, et l'Aprépitant à la dose de 80 mg/jour avec de la dexaméthasone co-administrés par voie orale à raison de 8 mg les jours 2 à 5, ont augmenté l'ASC de la dexaméthasone, un substrat du CYP3A4, de 2,2 fois les jours 1 et 5.

Méthylprednisolone : La métabolite actif habituellement administré par voie intraveineuse est 25.

Dans les études pharmacocinétiques, l'Aprépitant, lorsqu'il est administré en schéma posologique, n'a pas influencé la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse le jour 1 ou de la vinorelbine administrée par voie intraveineuse le jour 8.

Étant donné que l'effet de l'Aprépitant sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale est supérieur à celui de l'Aprépitant 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 et la vinorelbine) ne peut être exclue. La prudence est recommandée et une surveillance supplémentaire peut être nécessaire chez les patients recevant des médicaments métabolisés principalement ou partiellement par le CYP3A4 (voir rubrique 4.4).

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. Pendant le traitement par Aprépitant, le CYP3A4 est inhibé.

Après la fin du traitement, l'Aprépitant provoque une légère induction transitoire 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 augmenter les concentrations plasmatiques des substances actives co-administrés métabolisées par le CYP3A4. L'exposition totale aux substrats du CYP3A4 administrés par voie orale peut être multipliée par trois environ au cours des trois jours de traitement par l'Aprépitant ; l'effet de l'Aprépitant sur les concentrations plasmatiques

des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse devrait être plus faible. L'Aprépitant ne doit pas être utilisé en association 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, pouvant entraîner des réactions graves, voire mortelles. La prudence est recommandée lors de l'administration concomitante d'aprépitant et de substances actives administrées par voie orale qui sont métabolisées principalement par le CYP3A4 et dont la marge thérapeutique est 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 d'administration concomitante avec l'Aprépitant à la dose de 125 mg/80 mg. La dose de dexaméthasone utilisée dans les essais cliniques sur les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie a été choisie afin de tenir compte des interactions entre les substances actives (voir rubrique 4.2). L'Aprépitant, administré à la dose de 125 mg avec de la dexaméthasone co-administrés par voie orale à raison de 20 mg le jour 1, et l'Aprépitant à la dose de 80 mg/jour avec de la dexaméthasone co-administrés par voie orale à raison de 8 mg les jours 2 à 5, ont augmenté l'ASC de la dexaméthasone, un substrat du CYP3A4, de 2,2 fois les jours 1 et 5.

Méthylprednisolone : La métabolite actif habituellement administré par voie intraveineuse est 25.

Dans les études pharmacocinétiques, l'Aprépitant, lorsqu'il est administré en schéma posologique, n'a pas influencé la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse le jour 1 ou de la vinorelbine administrée par voie intraveineuse le jour 8.

Étant donné que l'effet de l'Aprépitant sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale est supérieur à celui de l'Aprépitant 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 et la vinorelbine) ne peut être exclue. La prudence est recommandée et une surveillance supplémentaire peut être nécessaire chez les patients recevant des médicaments métabolisés principalement ou partiellement par le CYP3A4 (voir rubrique 4.4).

Des événements de neurotoxicité, un effet indésirable potentiel de l'ifosfamide, ont été rapportés après la co-administration d'Aprépitant et d'ifosfamide.

Immunosuppresseurs
Pendant le traitement de 3 jours contre les NVIC, une augmentation modérée transitoire suivie d'une légère diminution de l'exposition aux immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4 (par exemple, ciclosporine, tacrolimus, évérolimus et sirolimus) est attendue. Compte tenu de la courte durée du traitement de 3 jours et des variations limitées de l'exposition au cours du temps, une réduction de la dose de l'immunosuppresseur n'est pas recommandée pendant les 3 jours de co-administration avec

l'Aprépitant.

Midazolam Les effets potentiels d'une augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être pris en compte lors de la 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 le jour 1 et de 3,3 fois le jour 5, lorsqu'une dose orale unique de 2 mg de midazolam a été co-administrés les jours 1 et 5 d'un schéma posologique d'Aprépitant 125 mg le jour 1 et 80 mg/jour les jours 2 à 5. Dans une autre étude avec administration intraveineuse de midazolam, l'Aprépitant a été administré à raison de 125 mg le jour 1 et de 80 mg/jour les jours 2 et 3, et 2 mg de midazolam ont été administrés par voie intraveineuse avant l'administration du schéma posologique de 3 jours d'Aprépitant et les jours 4, 8 et 15. L'Aprépitant a augmenté l'ASC du midazolam de 25 % le jour 4 et a diminué l'ASC du midazolam de 19 % le jour 8 et de 4 % le jour 15. Ces effets n'ont pas été jugés cliniquement importants. Dans une troisième étude portant sur l'administration intraveineuse et orale de midazolam, l'Aprépitant a été administré à raison de 125 mg le jour 1 et de 80 mg/jour les jours 2 et 3, en association avec 32 mg d'ondansétron le jour 1, 12 mg de dexaméthasone le jour 1 et 8 mg les jours 2 à 4. Cette association (Aprépitant, ondansétron et dexaméthasone) a diminué l'ASC du midazolam oral de 16 % le jour 6, de 9 % le jour 8, de 7 % le jour 15 et de 17 % le jour 22. Ces effets n'ont pas été jugés cliniquement importants.

Une étude complémentaire a été réalisée avec l'administration intraveineuse de midazolam et d'aprépitant. 2 mg de midazolam par voie intraveineuse ont été administrés 1 heure après l'administration orale d'une dose unique de 125 mg d'Aprépitant. L'ASC plasmatique du midazolam a été multipliée par 1,5. 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 dans les deux semaines suivant l'instauration du traitement. Cet effet peut n'apparaître qu'après la fin d'un traitement de 3 jours par l'Aprépitant. Pour les substrats du CYP2C9 et du CYP3A4, l'induction est transitoire, l'effet maximal étant atteint 3 à 5 jours après la fin du traitement de 3 jours par Aprépitant. L'effet se maintient pendant quelques jours, puis diminue lentement et devient cliniquement non significatif deux semaines après la fin du traitement par Aprépitant. Une légère induction de la glucuronidation est également observée avec 80 mg d'Aprépitant par voie orale pendant 7 jours. Les données concernant les effets sur le CYP2C8 et le CYP2C19 sont insuffisants. La prudence est recommandée lors de l'administration de warfarine, d'acénocoumarol, de tolbutamide, de phénytoïne ou d'autres substances actives connues pour être métabolisées par le CYP2C9 pendant cette période.

Warfarine
Chez les patients sous traitement chronique par warfarine, le temps de prothrombine (INR) doit être surveillé étroitement pendant le traitement par Aprépitant et pendant 2 semaines, 4 à 6 semaines après chaque cure de 3 jours d'Aprépitant, pour les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (voir rubrique 4.4). Lorsqu'une dose unique de 125 mg d'Aprépitant

a été administrée le jour 1 et 80 mg/jour les jours 2 et 3 à des sujets sains stabilisés sous traitement chronique par warfarine, la warfarine R(+) ou S(-) a été déterminée le jour 3 ; Cependant, il y a eu une

Dans une étude clinique, des doses uniques d'un contraceptif oral contenant de l'éthinylestradiol et de la noréthindrone ont été administrées du jour 1 au jour 21 avec de l'Aprépitant, administré selon un schéma posologique de 125 mg le jour 8 et de 80 mg/jour les jours 9 et 10 avec 32 mg d'ondansétron par voie intraveineuse le jour 8 et de la dexaméthasone orale administrée à raison de 12 mg le jour 8 et de 8 mg/jour les jours 9, 10 et 11. Du jour 9 au jour 21 de cette étude, on a observé une diminution de 64 % des concentrations minimales d'éthinylestradiol et de 60 % des concentrations minimales de noréthindrone.

Antagonistes 5-HT3

Dans les études d'interactions cliniques, l'Aprépitant n'a pas eu d'effets cliniquement importants sur la pharmacocinétique de l'ondansétron, du granisétron ou de l'hydrodolassétron (métabolite actif du dolassétron).

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'Aprépitant

L'administration concomitante d'Aprépitant et de substances actives inhibant l'activité du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycine, téiltrhomycine, néfazodone et inhibiteurs de protéase) doit être envisagée avec prudence, car cette association est susceptible d'entraîner une augmentation considérable des concentrations plasmatiques d'Aprépitant (voir rubrique 4.4).

Administration concomitante d'Aprépitant et de substances actives

Grossesse

Il n'existe aucune donnée clinique disponible concernant l'Aprépitant pendant la grossesse. Le potentiel de toxicité de l'Aprépitant sur la reproduction n'a pas été entièrement caractérisé, car des niveaux d'exposition supérieurs à l'exposition thérapeutique chez l'homme à la dose de 125 mg/80 mg n'ont pas pu être atteints lors des études animales. Ces études n'ont pas mis en évidence d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Les effets potentiels des altérations de la régulation des neurochimies sur la reproduction sont inconnus. L'Aprépitant ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

L'Aprépitant est excrété dans le lait des rates allaitantes. On ignore si l'Aprépitant est excrété dans le lait maternel ; par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par Aprépitant.

Fertilité

Les médicaments induisant fortement l'activité du CYP3A4 (par exemple, rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) doivent être évités, car leur association entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'Aprépitant, ce qui peut diminuer son efficacité.

L'administration concomitante d'Aprépitant et de préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) est déconseillée.

Kétoconazole

Lorsqu'une dose unique de 125 mg d'Aprépitant a été administrée le 5e jour d'un traitement de

10 jours à 400 mg/jour de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, l'ASC de l'Aprépitant a été multipliée par 5 environ et sa demi-vie terminale moyenne par 3 environ. Rifampicine. Après l'administration d'une dose unique de 375 mg d'Aprépitant au 9e jour d'un traitement de 14 jours à 600 mg/jour de rifampicine, un puissant inducteur du CYP3A4, l'ASC de l'Aprépitant a diminué de 91 % et sa demi-vie terminale moyenne de 68 %.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'Aprépitant et pendant les 28 jours qui suivent.

D'autres méthodes de contraception non hormonales doivent être utilisées pendant le traitement par Aprépitant et pendant les 2 mois suivant la dernière dose d'Aprépitant (voir rubriques 4.4 et 4.5). Le profil de sécurité de l'Aprépitant a été évalué chez environ 6 500 adultes dans plus de 50 études et chez 184 enfants et adolescents dans le cadre de 2 essais cliniques pivots pédiatriques.

L'effet indésirable rapporté avec une incidence plus élevée chez les patients traités par l'Aprépitant que chez les patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante (CME) était la fatigue (1,4 % contre 0,9 %). Les effets indésirables les plus fréquents rapportés avec une incidence plus élevée chez les patients pédiatriques traités par l'Aprépitant que chez les patients témoins recevant une chimiothérapie anticancéreuse émétisante étaient le hoquet (3,3 % contre 0,0 %) et les bouffées vasomotrices (1,1 % contre 0,0 %). Liste tabulée des effets indésirables. Les effets indésirables suivants ont été observés dans une analyse groupée des études HEC et MEC avec une incidence plus élevée avec l'Aprépitant qu'avec le traitement standard chez les adultes ou les patients pédiatriques, ou après commercialisation. Les catégories de fréquence présentées dans le tableau sont basées sur les études chez les adultes ; les fréquences observées dans les études pédiatriques étaient similaires ou inférieures, sauf indication contraire dans le tableau. Certains effets indésirables moins fréquents dans la population adulte n'ont pas été observés dans les études pédiatriques.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés avec une incidence plus élevée chez les adultes traités par Aprépitant que chez les patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante (CHE), étaient : hoquet (4,6 % contre 2,9 %), augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (2,8 % contre 1,1 %), dyspepsie (2,6 % contre 2,0 %), constipation (2,4 % contre 2,0 %), céphalées (2,0 % contre 1,8 %) et diminution de l'appétit (2,0 % contre 0,5 %).

Effets secondaires les plus fréquents : nausées et vomissements étaient des paramètres d'efficacité observés au cours des 5 premiers jours suivant la chimiothérapie et n'ont été signalés comme effets indésirables qu'ensuite.

Date d'édition : 10 Avril 2025

Fabriqué par :

MURLI KRISHNA PHARMA PVT. LTD.

D-98,Ranjangaon M.I.D.C.,

Shirur Taluka,Dist. Pune - 411019,

Maharashtra,India

ARTWORK : INSERT (FRONT & BACK)

FLAP: EQUAL 6 FLAP IN HEIGHT.

■ BLACK

Product Name	Size (mm)	Artwork Code	Party/Country	Effective date	Prepared by	App.by	QC	Production	QA
APRECITAN	150x200mm		PHARMINT						

Changes Made: New artwork for export.