

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **EMEND[®]**

gélules d'aprépitant

80 mg et 125 mg

Antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (NK₁)

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland, QC H9H 4M7
Canada

<http://www.merck.ca>

Date de révision :

Le 26 janvier 2012

Numéro de la demande : 150104

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ÉTUDES CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	31
BIBLIOGRAPHIE.....	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	36

EMEND®

gélules d'aprépitant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Gélules / 80 mg et 125 mg	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

EMEND® (aprépitant), en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs de la 5-HT₃ et la dexaméthasone, est indiqué :

1. pour la prévention des nausées et des vomissements immédiats et différés induits par l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante;
2. pour la prévention des nausées et des vomissements chez les femmes induits par l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétisante.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les études cliniques, l'efficacité et l'innocuité d'EMEND® étaient comparables chez les patients âgés (≥ 65 ans) et les sujets plus jeunes (< 65 ans). Aucun ajustement de la posologie n'est requis chez les personnes âgées.

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- EMEND® ne doit pas être utilisé en association avec le pimozide, la terféndine, l'astémizole ou le cisapride. L'inhibition par l'aprépitant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P₄₅₀ (CYP3A4) peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments pouvant provoquer des effets indésirables graves ou potentiellement fatals (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

Interactions médicamenteuses avec :

- des produits métabolisés par le CYP3A4 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- la warfarine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- les contraceptifs hormonaux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations particulières

Femmes enceintes : Des études sur la reproduction ont été menées chez des rats et des lapins recevant des doses atteignant 1,5 fois l'exposition générale observée avec la dose recommandée chez l'humain adulte, et n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ou d'effets nuisibles sur le fœtus associés à l'aprépitant. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a toutefois été menée auprès de femmes enceintes. Par conséquent, l'utilisation d'EMEND[®] n'est pas recommandée durant la grossesse, sauf dans des conditions jugées essentielles.

Femmes qui allaitent : L'aprépitant est excrété dans le lait des rates. Par ailleurs, on ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain; par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement avec EMEND[®].

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'EMEND[®] n'ont pas été établies chez les enfants.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi l'ensemble des patients (n = 544) traités avec EMEND[®] lors de deux études cliniques bien contrôlées, 31 % étaient âgés de 65 ans ou plus, et 5 %, de 75 ans ou plus. Aucune différence quant à l'efficacité et à l'innocuité du produit n'a été observée entre ces patients et les sujets plus jeunes. Toutefois, il faut reconnaître que certaines personnes âgées peuvent se montrer plus sensibles au traitement. Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Le profil d'innocuité général de l'aprépitant a été évalué chez environ 6 500 sujets.

Chimiothérapie hautement émétisante (CHÉ)

Dans deux études cliniques bien contrôlées menées auprès de sujets soumis à une chimiothérapie à base de cisplatine, 544 patients ont reçu l'aprépitant au cours du cycle 1 de chimiothérapie, et 413 de ces patients ont poursuivi l'étude lors de la phase de prolongation comportant jusqu'à six cycles de chimiothérapie. EMEND[®] a été administré conjointement avec l'ondansétron et la dexaméthasone et a été généralement bien toléré. La plupart des effets indésirables rapportés au cours de ces études cliniques étaient d'intensité légère ou modérée.

Lors du cycle 1, des effets indésirables ont été rapportés par environ 74 % des patients recevant le traitement avec l'aprépitant, comparativement à environ 72 % des sujets recevant le traitement traditionnel. Le pourcentage de patients ayant rapporté des effets indésirables cliniques à une fréquence ≥ 3 % est indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 – Effets indésirables, indépendamment de leur lien de causalité (fréquence ≥ 3 %), observés chez les patients soumis à une chimiothérapie hautement émétisante recevant le traitement avec l’aprépitant pour maîtriser les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) dans les études cliniques (cycle 1)

	Traitement avec l’aprépitant n = 544 %	Traitement traditionnel n = 550 %
Troubles généraux et au site d’administration		
Asthénie	10,1	7,1
Fatigue	8,8	5,8
Pyrexie	2,4	3,1
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	4,2	3,1
Douleur dans le haut de l’abdomen	3,7	3,3
Constipation	10,8	12,7
Diarrhée	10,3	7,5
Dyspepsie	8,3	6,9
Gastrite	3,9	2,9
Nausées	12,7	11,8
Stomatite	2,2	3,1
Vomissements	7,5	7,5
Troubles auditifs et labyrinthiques		
Acouphène	3,7	3,6
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l’appétit	11,8	10,0
Déshydratation	5,5	4,7
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	6,3	4,4
Céphalées	8,3	8,4
Troubles psychiatriques		
Insomnie	2,9	3,1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Hoquet	10,8	5,6

De plus, des cas isolés d’effets indésirables graves tels que bradycardie, désorientation et ulcère duodéal avec perforation ont été rapportés, indépendamment de leur lien de causalité, dans les études cliniques portant sur les nausées et vomissements consécutifs aux chimiothérapies hautement émétisantes.

Chimiothérapie modérément émétisante (CMÉ)

Au cours du cycle 1 de deux études menées auprès de sujets soumis à une chimiothérapie modérément émétisante, 868 patients ont reçu le traitement avec l’aprépitant, et 686 de ces patients ont poursuivi les études lors des phases de prolongation comportant jusqu’à

quatre cycles de chimiothérapie. Dans l'analyse des données regroupées des deux études pour le cycle 1, des effets indésirables ont été rapportés par environ 69 % des patients recevant l'aprépitant, comparativement à environ 72 % des patients recevant le traitement traditionnel.

Dans l'analyse regroupant les données des deux études pour le cycle 1, le profil des effets indésirables observé dans les deux études avec une chimiothérapie modérément émétisante était comparable à celui des études avec une chimiothérapie hautement émétisante. Le pourcentage de patients ayant rapporté des effets indésirables cliniques à une fréquence ≥ 3 % est présenté au tableau 2.

Tableau 2 – Effets indésirables, indépendamment de leur lien de causalité (fréquence ≥ 3 %), observés chez les patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante recevant le traitement avec l'aprépitant pour maîtriser les NVIC dans les études cliniques (cycle 1)

	Traitement avec l'aprépitant n = 868 %	Traitement traditionnel n = 846 %
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie	5,8	5,6
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	7,6	8,5
Troubles psychiatriques		
Insomnie	2,6	3,7
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	2,8	3,4
Céphalées	13,2	14,3
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	10,3	15,5
Diarrhée	7,9	8,9
Dyspepsie	5,8	3,8
Nausées	5,8	5,1
Stomatite	3,1	2,7
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Alopécie	12,4	11,9
Troubles généraux ou au site d'administration		
Asthénie	4,7	4,6
Fatigue	15,4	15,6

Dans une analyse des données regroupées des deux études, des cas isolés d'effets indésirables graves ont été rapportés à une fréquence similaire dans les deux groupes de traitement.

Autres effets indésirables rapportés dans les études cliniques (à une fréquence inférieure à 3 % et jugés importants sur le plan clinique), indépendamment de leur lien de causalité, chez les patients soumis à une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Anémie, neutropénie fébrile, neutropénie, thrombopénie.

Troubles cardiaques : Infarctus du myocarde, palpitations, tachycardie.

Troubles oculaires : Conjonctivite.

Troubles gastro-intestinaux : Sécheresse buccale, dysphagie, malaise épigastrique, éructation, flatulences, reflux gastro-œsophagien, odynophagie, hypersalivation.

Troubles généraux ou au site d'administration : Douleur thoracique, œdème périphérique, malaise, douleur.

Troubles infectieux et infestations : Candidose buccale, pharyngite, choc septique.

Investigations : Diminution du poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Diabète sucré, hypokaliémie.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : Douleur musculosquelettique.

Troubles du système nerveux : Dysgueusie, neuropathie périphérique, neuropathie sensitive périphérique.

Troubles psychiatriques : Rêves étranges, anxiété, confusion, dépression, désorientation.

Troubles rénaux et urinaires : Dysurie, insuffisance rénale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux, dyspnée, douleur oropharyngée, pneumonite, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire, altération de la voix.

Troubles de la peau et des structures cutanées : Érythème, hyperhidrose, acné, éruption cutanée.

Troubles vasculaires : Thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypertension, hypotension.

Autres études cliniques

Un syndrome de Stevens-Johnson a été signalé à titre d'effet indésirable grave chez un patient recevant l'aprépitant et une chimiothérapie anticancéreuse dans une autre étude sur les NVIC.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Le pourcentage de patients soumis à une chimiothérapie hautement émétisante ayant rapporté des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire à une fréquence ≥ 3 % est présenté au tableau 3.

Tableau 3 – Anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire, indépendamment de leur lien de causalité (fréquence ≥ 3 %), observées chez les patients soumis à une chimiothérapie hautement émétisante recevant le traitement avec l'aprépitant pour maîtriser les NVIC dans les études cliniques (cycle 1)

	Traitement avec l'aprépitant n = 544 %	Traitement traditionnel n = 550 %
Augmentation de l'ALAT	5,9	3,8
Augmentation de l'urée sanguine	4,6	3,5
Augmentation de la créatinine sanguine	3,7	3,8
Protéinurie	6,1	4,5

Le pourcentage de patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante ayant rapporté des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire à une fréquence ≥ 3 % est présenté au tableau 4.

Tableau 4 – Pourcentage de patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante ayant rapporté des anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire (fréquence ≥ 3 %) – Cycle 1

	Traitement avec l'aprépitant (n = 868)	Traitement traditionnel (n = 846)
Diminution du nombre de neutrophiles	4,6	4,6
Diminution de la numération leucocytaire	5,1	4,7

Autres anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques rapportées dans les études cliniques

D'autres anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire, indépendamment de leur lien de causalité, ont été rapportées chez les patients recevant le traitement avec l'aprépitant : augmentation de l'ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, augmentation du glucose sanguin, diminution du sodium sanguin, augmentation des leucocytes, présence d'érythrocytes dans l'urine, présence de leucocytes dans l'urine. La hausse des taux d'ALAT et d'ASAT était en général légère et transitoire.

Le profil des effets indésirables rapportés durant la phase de prolongation des études avec la chimiothérapie hautement et modérément émétisante comportant jusqu'à 6 cycles de chimiothérapie était semblable à celui observé pendant le cycle 1 de chimiothérapie.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants, signalés rarement ou très rarement, et survenus en présence de plusieurs facteurs confusionnels, ont été rapportés indépendamment de leur lien de causalité avec EMEND® : perte de conscience, baisse du niveau de conscience, convulsions, somnolence, paresthésie, syndrome d'antidiurèse inappropriée, hallucinations, prurit, éruption cutanée,

urticaire, syndrome de Stevens-Johnson/érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

- EMEND[®] devrait être administré avec prudence aux patients recevant un traitement concomitant au moyen de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2C9, y compris les antinéoplasiques. L'inhibition du CYP3A4 par l'aprépitant peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments administrés conjointement, alors que l'induction du CYP2C9 par l'aprépitant peut provoquer une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments administrés conjointement (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- L'effet d'EMEND[®] sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale est supérieur à celui d'EMEND[®] sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse.
- L'administration conjointe d'EMEND[®] et de warfarine entraîne une diminution du temps de prothrombine, d'après le rapport international normalisé (RIN). Chez les patients recevant un traitement à long terme au moyen de la warfarine, le temps de prothrombine (RIN) doit être surveillé attentivement pendant une période de deux semaines, particulièrement entre les jours 7 et 10 suivant le début du traitement de trois jours avec EMEND[®], et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- L'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait être réduite lors de l'administration d'EMEND[®] et durant les 28 jours suivant la prise du médicament. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée durant le traitement avec EMEND[®] et au cours du mois suivant la dernière dose d'EMEND[®] (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Aperçu

L'aprépitant est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4. L'aprépitant est également un inducteur du CYP2C9.

Un traitement continu à long terme avec EMEND[®] n'est pas recommandé parce qu'une telle utilisation n'a pas été étudiée et que le profil d'interactions médicamenteuses peut changer en cas d'administration prolongée.

Effets de l'aprépitant sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

En tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, l'aprépitant peut augmenter les concentrations plasmatiques des produits administrés conjointement qui sont métabolisés par le CYP3A4. EMEND[®] peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale plus importante que celle observée avec les substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse.

Il a été démontré que l'aprépitant exerce un effet inducteur sur la biotransformation de la S(-) warfarine et du tolbutamide, deux substances métabolisées par le CYP2C9. L'administration concomitante d'EMEND® et de ces médicaments ou d'autres produits métabolisés par le CYP2C9, telle la phénytoïne, peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'aprépitant

L'aprépitant est un substrat du CYP3A4; par conséquent, l'administration concomitante d'EMEND® et de médicaments qui inhibent l'activité du CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'aprépitant. Il faut donc user de prudence lors de l'administration concomitante d'EMEND® et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, la néfazodone, la troléandomycine, la clarithromycine, le ritonavir, le nelfinavir). L'administration d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. le diltiazem) a entraîné une augmentation deux fois plus élevée des concentrations plasmatiques de l'aprépitant; il faut donc user de prudence lors de l'administration concomitante d'EMEND® et de ces inhibiteurs.

L'aprépitant est un substrat du CYP3A4; par conséquent, l'administration concomitante d'EMEND® et de médicaments qui sont de puissants inducteurs de l'activité du CYP3A4 (p. ex. la rifampine, la carbamazépine, la phénytoïne) peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de l'aprépitant, pouvant se traduire par une diminution de l'efficacité d'EMEND®.

Interactions médicament-médicament

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
Pimozide	T	↑ concentration de pimozide	Possibilité de réactions graves ou fatales
Terfénadine	T	↑ concentration de terfénadine	Possibilité de réactions graves ou fatales
Astémizole	T	↑ concentration d'astémizole	Possibilité de réactions graves ou fatales
Cisapride	T	↑ concentration de cisapride	Possibilité de réactions graves ou fatales
Warfarine	ÉC	↓ concentration de warfarine ↓ RIN	Chez les patients recevant un traitement à long terme au moyen de la warfarine, le RIN doit être surveillé attentivement pendant une période de deux semaines, particulièrement entre les jours 7 et 10 suivant le début du traitement de trois jours avec EMEND®, et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Tolbutamide	ÉC	↓ concentration de tolbutamide	L'aprépitant exerce un effet inducteur sur la biotransformation des médicaments métabolisés par le CYP2C9 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Phénytoïne	T	↓ concentration de phénytoïne	L'aprépitant exerce un effet inducteur sur la biotransformation des médicaments métabolisés par le CYP2C9.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
Dexaméthasone	ÉC	↑ concentration de dexaméthasone	Les doses orales habituelles de dexaméthasone doivent être réduites d'environ 50 % lors du traitement administré conjointement avec EMEND [®] , de manière à ce que l'exposition à la dexaméthasone soit semblable à celle obtenue sans la prise d'EMEND [®] (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Méthylprednisolone	ÉC	↑ concentration de méthylprednisolone	Les doses IV habituelles de méthylprednisolone doivent être réduites d'environ 25 %, et les doses orales habituelles, d'environ 50 %, lors d'un traitement conjoint avec EMEND [®] , de manière à ce que l'exposition à la méthylprednisolone soit semblable à celle obtenue sans la prise d'EMEND [®] (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Contraceptifs hormonaux (quelle que soit la voie d'administration)	ÉC	↓ concentration d'hormones	L'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait être réduite lors de l'administration d'EMEND [®] et durant les 28 jours suivant la prise du médicament. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée durant le traitement avec EMEND [®] et au cours du mois suivant la dernière dose d'EMEND [®] (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Midazolam (voie orale et IV)	ÉC	↑ concentration de midazolam	Les effets possibles d'une hausse des concentrations plasmatiques du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés lorsque ces médicaments sont administrés conjointement avec EMEND [®] (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Kétoconazole	ÉC	↑ concentration d'aprépitant	Il faut user de prudence lors de l'administration concomitante d'EMEND [®] et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Rifampine	ÉC	↓ concentration d'aprépitant	L'administration concomitante d'EMEND [®] et de médicaments qui exercent un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4 pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'EMEND [®] , et donc de son efficacité (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Diltiazem	ÉC	↑ concentration d'aprépitant et de diltiazem	Aucune modification significative sur le plan clinique de l'ECG, de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle au-delà de celles observées lors d'une monothérapie avec le diltiazem (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Paroxétine	ÉC	↓ concentration d'aprépitant et de paroxétine	Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Légende : ÉC = étude clinique; T = théorique

Il est peu probable qu'EMEND[®] interagisse avec des médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P, un transporteur membranaire, étant donné l'absence d'interactions observées entre EMEND[®] et la digoxine dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses.

Antagonistes des récepteurs de la 5-HT₃ : Dans les études cliniques sur les interactions médicamenteuses, l'aprépitant n'a pas exercé d'effets cliniques importants sur la pharmacocinétique de l'ondansétron administré par voie IV, du granisétron administré par voie orale ou de l'hydrodolasétron (métabolite actif du dolasétron) après l'administration de dolasétron par voie orale.

Antinéoplasiques : Le docetaxel, le paclitaxel, l'étoposide, l'irinotécan, l'ifosfamide, l'imatinib, la vinorelbine, la vinblastine et la vincristine figurent parmi les antinéoplasiques reconnus pour être métabolisés par le CYP3A4. Dans les études cliniques, EMEND[®] a été administré en association avec les antinéoplasiques suivants, lesquels sont principalement ou partiellement métabolisés par le CYP3A4 : étoposide, vinorelbine, docetaxel et paclitaxel. Les doses de ces produits n'ont pas été modifiées en fonction d'interactions médicamenteuses possibles. Cependant, on recommande d'user de prudence et de surveiller les patients plus attentivement lorsque l'on administre des antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A4, en particulier lorsqu'ils n'ont pas été évalués dans le cadre d'études cliniques, comme c'est le cas pour la vinblastine, la vincristine et l'ifosfamide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Docetaxel : Dans une étude clinique, EMEND[®] n'a pas influencé la pharmacocinétique du docetaxel.

Étoposide, paclitaxel : Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée afin d'évaluer l'effet d'EMEND[®] sur les concentrations d'étoposide et de paclitaxel.

Vinorelbine : Dans une étude pharmacocinétique distincte, EMEND[®] (traitement à raison de 125 mg/80 mg) n'a pas influencé la pharmacocinétique de la vinorelbine.

Interactions médicament-aliment

EMEND[®] peut être pris avec ou sans aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

EMEND[®] est indiqué dans le cadre d'un traitement maximal de trois jours consécutifs par cycle de chimiothérapie.

EMEND[®] ne s'est pas révélé efficace lorsqu'il a été utilisé en monothérapie; il doit être administré avec d'autres antiémétiques.

Dose recommandée et ajustement de la posologie

La dose recommandée d'EMEND[®] est de 125 mg par voie orale 1 heure avant la chimiothérapie (jour 1), puis de 80 mg 1 fois par jour le matin aux jours 2 et 3.

Dans les études cliniques, le schéma thérapeutique suivant a été utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements induits par l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante à base de cisplatine :

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
EMEND [®] *	125 mg (oral)	80 mg (oral)	80 mg (oral)	–
Dexaméthasone**	12 mg (oral)	8 mg (oral)	8 mg (oral)	8 mg (oral)
Ondansétron [†]	32 mg (IV)	–	–	–

* EMEND[®] a été administré par voie orale 1 heure avant la chimiothérapie au jour 1 et le matin aux jours 2 et 3.

** La dexaméthasone a été administrée 30 minutes avant la chimiothérapie au jour 1 et le matin des jours 2 à 4.

La dose de dexaméthasone a été établie en fonction du risque d'interactions médicamenteuses. Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose de dexaméthasone (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

[†] L'ondansétron a été administré 30 minutes avant la chimiothérapie au jour 1.

Dans le cadre d'une chimiothérapie hautement émétisante, on ne dispose que de données limitées sur l'efficacité d'EMEND[®] administré conjointement avec l'ondansétron par voie orale ou d'autres antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs de la 5-HT₃ et la dexaméthasone.

Dans une étude clinique avec EMEND[®], le schéma thérapeutique suivant a été utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements induits par l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétisante :

	Jour 1	Jour 2	Jour 3
EMEND [®] *	125 mg (oral)	80 mg (oral)	80 mg (oral)
Dexaméthasone**	12 mg (oral)	–	–
Ondansétron [†]	2 x 8 mg (oral)	–	–

* EMEND[®] a été administré par voie orale 1 heure avant la chimiothérapie au jour 1 et le matin aux jours 2 et 3.

** La dexaméthasone a été administrée 30 minutes avant la chimiothérapie au jour 1. **La dose de dexaméthasone a été établie en fonction du risque d'interactions médicamenteuses. Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose de dexaméthasone (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**

[†] Une gélule d'ondansétron à 8 mg a été administrée entre 30 et 60 minutes avant la chimiothérapie; une seconde gélule à 8 mg a été administrée huit heures après la première dose, au jour 1.

Dans le cadre d'une chimiothérapie modérément émétisante, on ne dispose que de données limitées sur l'efficacité d'EMEND[®] administré conjointement avec d'autres antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs de la 5-HT₃ et la dexaméthasone.

Consulter la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour obtenir de plus amples renseignements sur l'administration concomitante d'EMEND[®] et de corticostéroïdes.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les antiémétiques administrés conjointement, consulter la monographie respective des produits.

EMEND[®] peut être pris avec ou sans aliments.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe ou de la race.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ou les sujets hémodialysés atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh : 5 à 9). On ne dispose d'aucune donnée clinique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh > 9).

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On ne dispose d'aucune donnée spécifique sur le traitement d'un surdosage avec EMEND[®]. Des doses uniques allant jusqu'à 600 mg d'aprépitant ont été généralement bien tolérées par des sujets en bonne santé. Administré à une dose monoquotidienne de 375 mg sur une période allant jusqu'à 42 jours à des patients participant à des études ne portant pas sur les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC), l'aprépitant a été généralement bien toléré. Chez 33 patients cancéreux, l'administration d'une dose unique de 375 mg d'aprépitant au jour 1 et de 250 mg 1 fois par jour aux jours 2 à 5 a été généralement bien tolérée.

De la somnolence et des céphalées ont été rapportées chez un patient ayant ingéré 1 440 mg d'aprépitant.

En cas de surdosage, il faut cesser l'administration d'EMEND[®], instaurer un traitement d'appoint général et surveiller l'état du patient. En raison de l'activité antiémétique de l'aprépitant, le recours à un médicament provoquant des vomissements pourrait s'avérer inefficace.

L'aprépitant ne peut être éliminé par hémodialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'aprépitant possède un mode d'action unique; c'est un antagoniste sélectif doté d'une grande affinité pour les récepteurs de la substance P / neurokinine 1 (NK₁) chez l'humain. Des essais de criblage (*counter-screening assays*) ont montré que l'aprépitant est au moins 3 000 fois plus sélectif pour les récepteurs de la NK₁ que pour les autres enzymes, transporteurs, canaux ioniques et récepteurs, y compris les récepteurs de la dopamine et de la sérotonine qui constituent la cible des traitements actuels contre les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC).

Les études précliniques ont démontré que les antagonistes des récepteurs de la NK₁ inhibent les vomissements provoqués par les antinéoplasiques cytotoxiques tels que le cisplatine grâce à leur mode d'action sur le système nerveux central. Des études précliniques et des études utilisant la tomographie par émission de positrons (TÉP) chez l'humain ont montré que la substance évaluée, l'aprépitant, traverse la barrière hémato-encéphalique et se fixe aux récepteurs de la NK₁ du cerveau. Les études précliniques ont révélé que l'aprépitant exerce une activité prolongée au niveau du système nerveux central, qu'il inhibe les vomissements immédiats et différés provoqués par le cisplatine et qu'il augmente l'activité antiémétique de l'ondansétron, un antagoniste des récepteurs de la 5-HT₃, et de la dexaméthasone, un corticostéroïde, contre les vomissements induits par l'administration de cisplatine.

Pharmacocinétique

Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'EMEND® chez des sujets en bonne santé

	C _{max} (µg/mL)	ASC _{0-24 h} (µg•h/mL)
Jour 1 – Dose orale de 125 mg d'aprépitant	1,5	19,5
Jour 3 – Dose orale de 80 mg d'aprépitant	1,4	20,1

Absorption : La biodisponibilité absolue moyenne de l'aprépitant administré par voie orale est d'environ 60 % à 65 % et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne de cette substance est atteinte en 4 heures environ (T_{max}). L'administration orale de la gélule conjointement avec la prise d'un petit-déjeuner standard n'a pas eu de répercussions cliniques significatives sur la biodisponibilité de l'aprépitant.

La pharmacocinétique de l'aprépitant est non linéaire pour la gamme des doses cliniques. Chez des jeunes adultes en bonne santé, l'augmentation de l'aire sous la courbe (ASC_{0-∞}) dépassait de 26 % l'aire proportionnelle à la dose entre les doses uniques de 80 mg et de 125 mg administrées à des sujets non à jeun.

À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 125 mg d'EMEND® au jour 1 et d'une dose monoquotidienne de 80 mg aux jours 2 et 3, l'ASC_{0-24 h} était d'environ 19,5 µg•h/mL et 20,1 µg•h/mL aux jours 1 et 3, respectivement. Des C_{max} de 1,5 µg/mL et de 1,4 µg/mL ont été atteintes en environ 4 heures (T_{max}) aux jours 1 et 3, respectivement.

Distribution : Le taux de liaison de l'aprépitant aux protéines plasmatiques est supérieur à 95 %. Le volume de distribution moyen géométrique apparent à l'état d'équilibre ($V_{d_{ss}}$) est d'environ 66 litres chez l'humain.

L'aprépitant traverse la barrière placentaire chez les rats, et la barrière hémato-encéphalique chez les rats et les furets. Les études chez l'humain utilisant la tomographie par émission de positrons ont révélé que l'aprépitant traverse également la barrière hémato-encéphalique chez ces derniers (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Métabolisme : L'aprépitant subit une biotransformation importante. Chez de jeunes adultes en bonne santé, l'aprépitant représentait environ 24 % de la radioactivité décelée dans le plasma au cours des 72 heures suivant l'administration orale d'une dose unique de 300 mg d'aprépitant marqué au ^{14}C , ce qui indique la présence d'une concentration substantielle de métabolites dans le plasma. Sept métabolites de l'aprépitant, qui ne sont que faiblement actifs, ont été identifiés dans le plasma humain. Le métabolisme de l'aprépitant repose principalement sur l'oxydation du cycle morpholinique et de ses chaînes latérales. Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont montré que l'aprépitant est principalement métabolisé par le CYP3A4, est faiblement métabolisé par le CYP1A2 et le CYP2C19, et n'est pas métabolisé par le CYP2D6, le CYP2C9 et le CYP2E1.

Excrétion : La biotransformation de l'aprépitant demeure son principal mode d'élimination. L'aprépitant n'est pas éliminé par le rein. À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 300 mg d'aprépitant marqué au ^{14}C à des sujets en bonne santé, 5 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et 86 %, dans les fèces.

La clairance plasmatique apparente de l'aprépitant variait d'environ 60 à 84 mL/min, et la demi-vie terminale apparente, d'environ 9 à 13 heures.

Populations et situations particulières

Enfants : La pharmacocinétique d'EMEND[®] n'a pas été évaluée chez les patients de moins de 18 ans.

Personnes âgées : À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 125 mg d'EMEND[®] au jour 1 et d'une dose monoquotidienne de 80 mg des jours 2 à 5, l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ de l'aprépitant était plus élevée, de 21 % au jour 1 et de 36 % au jour 5, chez les personnes âgées (≥ 65 ans) en comparaison des valeurs chez les adultes plus jeunes. La C_{max} était plus élevée, de 10 % au jour 1 et de 24 % au jour 5, chez les personnes âgées, comparativement aux adultes plus jeunes. Ces différences ne sont pas jugées significatives sur le plan clinique. Aucun ajustement de la posologie d'EMEND[®] n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Sexe : À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 125 mg d'EMEND[®], la C_{max} de l'aprépitant chez les femmes était plus élevée de 16 % que chez les hommes. La demi-vie de l'aprépitant était 25 % plus faible chez les femmes que chez les hommes, tandis que le T_{max} était sensiblement le même chez les deux sexes. Aucun ajustement de la posologie d'EMEND[®] n'est nécessaire en fonction du sexe.

Race : À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 125 mg d'EMEND[®], l'ASC_{0-24 h} chez les sujets hispaniques était plus élevée d'environ 25 % et 29 %, respectivement, que chez les personnes de race blanche et de race noire. La C_{max} était aussi plus élevée de 22 % et de 31 %, respectivement, chez ces mêmes sujets par rapport aux personnes de race blanche et de race noire. Ces différences ne sont pas jugées significatives sur le plan clinique. Aucun ajustement de la posologie d'EMEND[®] n'est nécessaire en fonction de la race.

Insuffisance hépatique : EMEND[®] a été bien toléré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 125 mg d'EMEND[®] au jour 1 et d'une dose monoquotidienne de 80 mg aux jours 2 et 3 à des patients atteints d'insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh : 5 ou 6), l'ASC_{0-24 h} de l'aprépitant a été moins élevée de 11 % et de 36 % aux jours 1 et 3, respectivement, par rapport à celle observée chez les sujets en bonne santé ayant reçu le même traitement. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh : 7 à 9), l'ASC_{0-24 h} de l'aprépitant a été plus élevée de 10 % et de 18 % aux jours 1 et 3, respectivement, par rapport à celle observée chez les sujets en bonne santé ayant reçu le même traitement. Ces différences quant à l'ASC_{0-24 h} ne sont pas jugées significatives sur le plan clinique. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie d'EMEND[®] n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

On ne dispose pas de données cliniques ou pharmacocinétiques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh > 9).

Insuffisance rénale : Une dose unique de 240 mg d'EMEND[®] a été administrée à des patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et à des patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, l'ASC_{0-∞} de l'aprépitant total (fractions libre et liée aux protéines plasmatiques) a diminué de 21 % et la C_{max}, de 32 %, comparativement aux valeurs chez les sujets en bonne santé. Chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale au stade terminal, l'ASC_{0-∞} de l'aprépitant total a diminué de 42 % et la C_{max}, de 32 %. En raison d'une réduction limitée de la liaison de l'aprépitant aux protéines plasmatiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale, l'ASC de la fraction libre pharmacologiquement active n'a pas été modifiée de façon significative chez ces patients, comparativement aux sujets en bonne santé. Une séance d'hémodialyse effectuée 4 ou 48 heures après l'administration du médicament n'a pas modifié de façon significative la pharmacocinétique de l'aprépitant. En effet, moins de 0,2 % de la dose a été retrouvé dans le dialysat.

Aucun ajustement de la posologie d'EMEND[®] n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Plaquettes : Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans l'emballage original.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Carte de 3 renfermant 2 gélules EMEND[®] à 80 mg et 1 gélule EMEND[®] à 125 mg.

La gélule EMEND[®] à 80 mg est blanche, en gélatine dure opaque, et porte l'inscription 461 et 80 mg à l'encre noire sur le pourtour. Plaquettes de 2 et de 6.

La gélule EMEND[®] à 125 mg est en gélatine dure opaque, avec un corps blanc et une coiffe rose, et porte l'inscription 462 et 125 mg à l'encre noire sur le pourtour. Plaquettes de 6.

Ingrédients actifs : Chaque gélule EMEND[®] pour administration orale renferme 80 mg ou 125 mg d'aprépitant.

Ingrédients non médicinaux : Chaque gélule EMEND[®] renferme les ingrédients non médicinaux suivants : sucrose, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose et laurylsulfate de sodium. Les excipients entrant dans la composition de l'enveloppe de la gélule sont la gélatine et le dioxyde de titane. L'enveloppe de la gélule à 125 mg renferme également de l'oxyde de fer rouge et de l'oxyde de fer jaune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

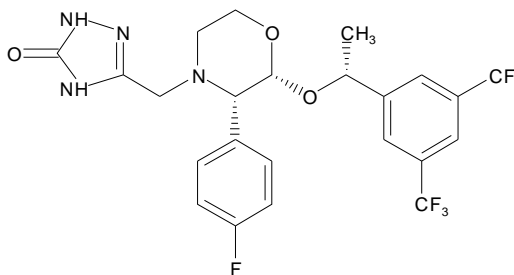
Dénomination commune : Aprépitant

Nom chimique : L'aprépitant est un antagoniste des récepteurs de la substance P/neurokinine 1 (NK₁) de structure inédite dont le nom chimique est : 5-[[*(2R,3S)*-2-[(*1R*)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]éthoxy]-3-(4-fluorophényl)-4-morpholinyl]méthyl]-1,2-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one.

Formule moléculaire : C₂₃H₂₁F₇N₄O₃

Poids moléculaire : 534,43

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : L'aprépitant est un solide cristallin blanc ou blanc cassé.

Solubilité : L'aprépitant est pratiquement insoluble dans l'eau, modérément soluble dans l'éthanol et l'acétate d'isopropyle, et légèrement soluble dans l'acétonitrile.

ÉTUDES CLINIQUES

Dans des études cliniques bien contrôlées, EMEND[®] (aprépitant) administré par voie orale conjointement avec l'ondansétron et la dexaméthasone s'est révélé efficace pour prévenir les nausées et vomissements induits par l'administration d'une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante.

Chimiothérapie hautement émétisante

Caractéristiques démographiques et protocole des études

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des études cliniques chez des patients soumis à une chimiothérapie hautement émétisante

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
052	Étude à double insu, en mode parallèle, avec répartition au hasard, contrôlée par placebo	EMEND® à 125 mg au jour 1, puis à 80 mg/jour aux jours 2 et 3, en association avec l'ondansétron à 32 mg par voie IV au jour 1 et la dexaméthasone à 12 mg par voie orale au jour 1, puis à 8 mg 1 f.p.j. aux jours 2 à 4. OU Traitement traditionnel composé d'un placebo en association avec l'ondansétron à 32 mg par voie IV au jour 1 et la dexaméthasone à 20 mg au jour 1, puis à 8 mg 2 f.p.j. aux jours 2 à 4.	266 268	14 à 84	Hommes Femmes
054	Étude à double insu, en mode parallèle, avec répartition au hasard, contrôlée par placebo	EMEND® à 125 mg au jour 1, puis à 80 mg/jour aux jours 2 et 3, en association avec l'ondansétron à 32 mg par voie IV au jour 1 et la dexaméthasone à 12 mg au jour 1, puis à 8 mg 1 f.p.j. aux jours 2 à 4. OU Traitement traditionnel composé d'un placebo en association avec l'ondansétron à 32 mg par voie IV au jour 1 et la dexaméthasone à 20 mg au jour 1, puis à 8 mg 2 f.p.j. aux jours 2 à 4.	283 286	18 à 82	Hommes Femmes

Dans les études cliniques susmentionnées, tous les patients admis ont reçu des doses élevées de cisplatine ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$). Environ 95 % des patients du groupe aprépitant ont reçu conjointement un autre antinéoplasique. Les antinéoplasiques les plus fréquemment utilisés ainsi que le nombre de patients ayant reçu l'aprépitant conjointement sont présentés ci-dessous : étoposide (106), fluoro-uracile (100), gemcitabine (89), vinorelbine (82), paclitaxel (52), cyclophosphamide (50), doxorubicine (38), docetaxel (11). L'efficacité d'EMEND® n'a pas été évaluée dans le cadre d'études cliniques utilisant une chimiothérapie hautement émétisante sans cisplatine.

L'effet antiémétique d'EMEND® a été évalué au cours de la phase immédiate (0 à 24 heures après l'administration du cisplatine), de la phase différée (25 à 120 heures après l'administration du cisplatine) et de la période entière (0 à 120 heures après l'administration du cisplatine) au cours du cycle 1 de la chimiothérapie. L'efficacité était mesurée en fonction des paramètres suivants :

Paramètre principal

- Réponse complète (définie comme l'absence de vomissements et la prise d'aucun médicament de secours)

Autres paramètres préalablement définis

- Protection complète (définie comme l'absence de vomissements, la prise d'aucun médicament de secours et un score maximal < 25 mm sur une échelle visuelle analogique pour les nausées de 0 à 100 mm)
- Absence de vomissements (définie comme l'absence d'épisodes de vomissements, avec ou sans médicament de secours)
- Absence de nausées (score maximal < 5 mm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm)
- Absence de nausées significatives (score maximal < 25 mm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm)

Dans les tableaux 8 et 9 sont présentés les principaux résultats de chacune des études clés.

Résultats des études

Tableau 8 – Pourcentage de patients soumis à une chimiothérapie hautement émétisante ayant répondu au traitement, par groupe et par phase dans l'étude 1 – Cycle 1

PARAMÈTRES	Traitement avec l'aprépitant (n = 260) [†] %	Traitement traditionnel (n = 261) [†] %	p
PARAMÈTRE PRINCIPAL			
Réponse complète			
Période entière [‡]	73	52	< 0,001
AUTRES PARAMÈTRES PRÉALABLEMENT DÉFINIS			
Réponse complète			
Phase immédiate [§]	89	78	< 0,001
Phase différée	75	56	< 0,001
Protection complète			
Période entière	63	49	0,001
Phase immédiate	85	75	NS*
Phase différée	66	52	< 0,001
Absence de vomissements			
Période entière	78	55	< 0,001
Phase immédiate	90	79	0,001
Phase différée	81	59	< 0,001
Absence de nausées			
Période entière	48	44	NS**
Phase différée	51	48	NS**

PARAMÈTRES	Traitement avec l'aprépitant (n = 260) [†] %	Traitement traditionnel (n = 261) [†] %	p
Absence de nausées significatives			
Période entière	73	66	NS**
Phase différée	75	69	NS**

[†] n : nombre de patients (âgés de plus de 18 ans) ayant reçu le cisplatine, le médicament à l'étude, et ayant complété au moins une mesure de l'efficacité après le traitement.

[‡] Période entière : De 0 à 120 heures après l'administration du cisplatine.

[§] Phase immédiate : De 0 à 24 heures après l'administration du cisplatine.

^{||} Phase différée : De 25 à 120 heures après l'administration du cisplatine.

* Aucune différence significative sur le plan statistique après un ajustement pour comparaisons multiples.

** Aucune différence significative sur le plan statistique.

Scores sur l'échelle visuelle analogique (ÉVA) : 0 mm = absence de nausées; 100 mm = nausées les plus inconfortables.

Tableau 9 – Pourcentage de patients soumis à une chimiothérapie hautement émétisante ayant répondu au traitement, par groupe et par phase dans l'étude 2 – Cycle 1

PARAMÈTRES	Traitement avec l'aprépitant (n = 261) [†] %	Traitement traditionnel (n = 263) [†] %	p
PARAMÈTRE PRINCIPAL			
Réponse complète			
Période entière [‡]	63	43	< 0,001
AUTRES PARAMÈTRES PRÉALABLEMENT DÉFINIS			
Réponse complète			
Phase immédiate [§]	83	68	< 0,001
Phase différée	68	47	< 0,001
Protection complète			
Période entière	56	41	< 0,001
Phase immédiate	80	65	< 0,001
Phase différée	61	44	< 0,001
Absence de vomissements			
Période entière	66	44	< 0,001
Phase immédiate	84	69	< 0,001
Phase différée	72	48	< 0,001
Absence de nausées			
Période entière	49	39	NS*
Phase différée	53	40	NS*
Absence de nausées significatives			
Période entière	71	64	NS**
Phase différée	73	65	NS**

[†] n : nombre de patients (âgés de plus de 18 ans) ayant reçu le cisplatine, le médicament à l'étude, et ayant complété au moins une mesure de l'efficacité après le traitement.

[‡] Période entière : De 0 à 120 heures après l'administration du cisplatine.

[§] Phase immédiate : De 0 à 24 heures après l'administration du cisplatine.

^{||} Phase différée : De 25 à 120 heures après l'administration du cisplatine.

* Aucune différence significative sur le plan statistique après un ajustement pour comparaisons multiples.

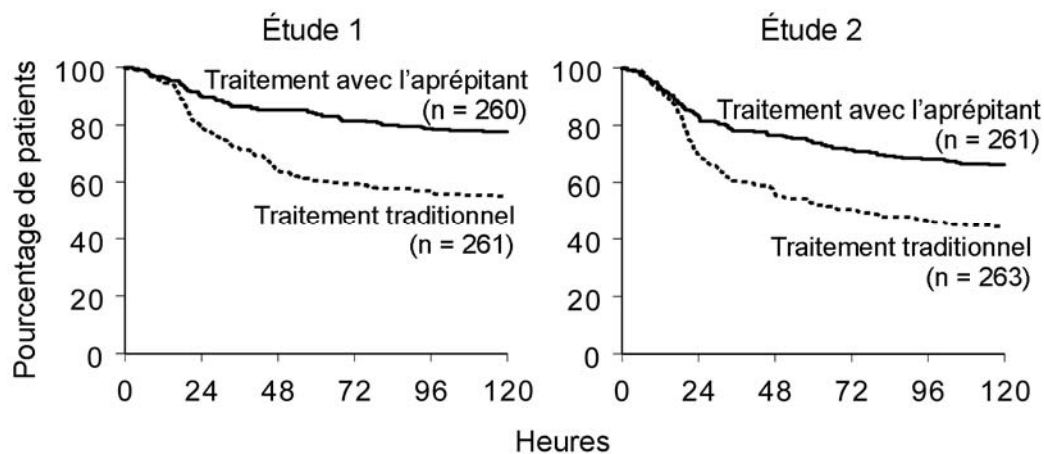
** Aucune différence significative sur le plan statistique.

Scores sur l'échelle visuelle analogique : 0 mm = absence de nausées; 100 mm = nausées les plus inconfortables.

Dans les deux études, une proportion significativement plus élevée sur le plan statistique de patients ayant reçu le traitement avec l'aprépitant au cycle 1 ont présenté une réponse complète (paramètre principal), comparativement aux patients ayant reçu le traitement traditionnel. Une différence significative sur le plan statistique a également été observée pour la réponse complète en faveur du traitement avec l'aprépitant lorsque les phases immédiate et différée ont été analysées séparément.

Dans les deux études, le délai prévu avant l'apparition des premiers vomissements après le début du traitement avec le cisplatine était plus long et la fréquence des premiers vomissements moins élevée dans le groupe ayant reçu le traitement avec l'aprépitant, comparativement à celui ayant reçu le traitement traditionnel, comme indiqué par les courbes de Kaplan-Meier à la figure 1.

Figure 1 : Pourcentage de patients soumis à une chimiothérapie hautement émétisante n'ayant présenté aucun vomissement, en fonction du temps – Cycle 1



$p < 0,001$ selon le test logarithmique par rangs pour les études 1 et 2; valeurs nominales de p non ajustées pour la multiplicité.

Résultats rapportés par les patients : Les répercussions des nausées et des vomissements sur la vie quotidienne des patients ont été évaluées au cycle 1 des deux études de phase III à l'aide du questionnaire FLIE (*Functional Living Index-Emesis*), un instrument validé pour l'évaluation de paramètres reliés aux nausées et aux vomissements et rapportés par les patients. L'absence de répercussions ou une répercussion minimale des nausées et des vomissements sur la vie quotidienne des patients se définit comme un score total FLIE supérieur à 108. Dans chacune des deux études, une proportion plus élevée de patients ayant reçu le traitement avec l'apnépitant (étude 1 : 74 % versus 64 %; étude 2 : 75 % versus 64 %) ont rapporté que les nausées et les vomissements n'avaient eu aucune répercussion ou avaient eu des répercussions minimales sur leur vie quotidienne.

Phase de prolongation sur plusieurs cycles : Dans les deux mêmes études cliniques, 851 patients ont participé à une phase de prolongation comportant jusqu'à six cycles de chimiothérapie. L'efficacité de l'apnépitant s'est maintenue durant tous les cycles de chimiothérapie.

Chimiothérapie modérément émétisante

Caractéristiques démographiques et protocole de l'étude

Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques de l'étude clinique chez des patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
071	Étude à double insu, en mode parallèle, avec répartition au hasard et traitement traditionnel	EMEND® à 125 mg au jour 1, puis à 80 mg/jour aux jours 2 et 3, en association avec l'ondansétron à 8 mg par voie orale 2 f.p.j. au jour 1 et la dexaméthasone à 12 mg par voie orale au jour 1. Traitement traditionnel composé d'un placebo en association avec l'ondansétron à 8 mg par voie orale (deux fois par jour au jour 1 et toutes les 12 heures aux jours 2 et 3) et la dexaméthasone à 20 mg par voie orale au jour 1.	866	52 (23 à 78)	Femmes : 864 Hommes : 2
130	Étude à double insu (selon des modalités internes), en mode parallèle, avec répartition au hasard	EMEND® à 125 mg au jour 1, puis à 80 mg/jour aux jours 2 et 3, en association avec l'ondansétron à 8 mg par voie orale 2 f.p.j. au jour 1 et la dexaméthasone à 12 mg par voie orale au jour 1. Traitement traditionnel composé d'un placebo en association avec l'ondansétron à 8 mg par voie orale (deux fois par jour au jour 1 et toutes les 12 heures aux jours 2 et 3) et la dexaméthasone à 20 mg par voie orale au jour 1.	848	56 (19 à 87)	Femmes : 652 Hommes : 196

Les patients admis à la première étude avec la CMÉ (P071) étaient atteints d'un cancer du sein (99 % de femmes) et ont reçu une chimiothérapie comprenant, soit du cyclophosphamide à raison de 750 à 1 500 mg/m², soit du cyclophosphamide à raison de 500 à 1 500 mg/m² et de la doxorubicine (≤ 60 mg/m²) ou de l'épirubicine (≤ 100 mg/m²). Certains patients ont également reçu d'autres antinéoplasiques tels que fluoro-uracile, méthotrexate, docetaxel ou paclitaxel.

Dans le cadre de la première étude avec la CMÉ (P071), l'effet antiémétique d'EMEND® a été évalué au cours de la phase immédiate (0 à 24 heures après l'administration de la chimiothérapie), de la phase différée (25 à 120 heures après l'administration de la chimiothérapie) et de la période entière (0 à 120 heures après l'administration de la chimiothérapie) chez les patients recevant leur premier cycle de chimiothérapie. L'activité antiémétique d'EMEND® était mesurée en fonction des paramètres suivants :

Paramètre principal

- Réponse complète (définie comme l'absence de vomissements et la prise d'aucun médicament de secours) pour la période entière (0 à 120 heures après l'administration de la chimiothérapie)

Autres paramètres préalablement définis

- Absence de vomissements (définie comme l'absence d'épisodes de vomissements, avec ou sans médicament de secours)
- Absence de nausées (score maximal < 5 mm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm)
- Absence de nausées significatives (score maximal < 25 mm sur une échelle visuelle analogique de 0 à 100 mm)
- Protection complète (définie comme l'absence de vomissements, la prise d'aucun médicament de secours et un score maximal < 25 mm sur une échelle visuelle analogique pour les nausées de 0 à 100 mm)
- Réponse complète durant les phases immédiate et différée

Le tableau 11 présente les principaux résultats de cette étude.

Résultats de l'étude

Tableau 11 – Pourcentage de patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante ayant répondu au traitement, par groupe et par phase – Cycle 1

PARAMÈTRES	Traitement avec l'aprépitant (n = 433) [†] %	Traitement traditionnel (n = 424) [†] %	p
PARAMÈTRE PRINCIPAL			
Réponse complète [‡]	51	42	0,015
AUTRES PARAMÈTRES PRÉALABLEMENT DÉFINIS			
Absence de vomissements	76	59	NS*
Absence de nausées	33	33	NS
Absence de nausées significatives	61	56	NS
Aucun médicament de secours	59	56	NS
Protection complète	43	37	NS

[†] n : nombre de patients inclus dans l'analyse principale portant sur la réponse complète.

[‡] Période entière : De 0 à 120 heures après l'administration de la chimiothérapie.

* Aucune différence sur le plan statistique après un ajustement pour les comparaisons multiples préalablement définies; valeur p non ajustée < 0,001.

Dans cette étude, une proportion significativement plus élevée sur le plan statistique ($p = 0,015$) de patients ayant reçu le traitement avec l'aprépitant (51 %) au cycle 1 ont présenté une réponse complète (paramètre principal) pour la période entière, comparativement aux patients ayant reçu le traitement traditionnel (42 %). La différence entre les groupes de traitement était principalement due au paramètre « Absence de vomissements », une composante importante de ce paramètre principal composé. De plus, une proportion plus élevée de patients ayant reçu le traitement avec l'aprépitant au cycle 1 ont présenté une réponse complète au cours de la phase immédiate (0 à 24 heures) et de la phase différée (25 à 120 heures), comparativement aux patients ayant reçu le traitement traditionnel; toutefois, les différences entre les groupes de traitement n'ont pas atteint le seuil de signification statistique, après ajustements pour la multiplicité.

Résultats rapportés par les patients : Dans une étude de phase III à laquelle ont participé des patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante, les répercussions des nausées et des vomissements sur la vie quotidienne des patients ont été évaluées lors du cycle 1 à l'aide du questionnaire FLIE. Une proportion plus élevée de patients ayant reçu le traitement avec l'aprépitant ont rapporté des répercussions minimales ou une absence de répercussions sur leur vie quotidienne (64 % vs 56 %). La différence entre les groupes de traitement était principalement due au volet « Absence de vomissements » du paramètre composé.

Phase de prolongation sur plusieurs cycles : Au total, 744 patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétisante ont participé à une phase de prolongation comportant jusqu'à quatre cycles de chimiothérapie. L'efficacité de l'aprépitant s'est maintenue durant tous les cycles de chimiothérapie.

Dans le cadre d'une deuxième étude multicentrique, à double insu, en mode parallèle et avec répartition au hasard, on a comparé le traitement avec l'aprépitant à un traitement traditionnel chez 848 patients soumis à une chimiothérapie composée de toute dose IV d'oxaliplatine, de carboplatine, d'épirubicine, d'idarubicine, d'ifosfamide, d'irinotécan, de daunorubicine, de doxorubicine; de cyclophosphamide par voie IV ($< 1\ 500\ \text{mg/m}^2$); ou de cytarabine par voie IV ($> 1\ \text{g/m}^2$). La population de patients répartis au hasard pour recevoir le traitement avec l'aprépitant était composée à 76 % de femmes et à 24 % d'hommes. Les patients recevant l'aprépitant étaient soumis à une chimiothérapie pour différents types de cancers, notamment un cancer du sein (52 %), un cancer gastro-intestinal (21 %), dont le cancer colorectal, un cancer du poumon (13 %) et un cancer gynécologique (6 %).

Le traitement avec l'aprépitant était composé d'EMEND[®] à 125 mg au jour 1, puis à 80 mg/jour aux jours 2 et 3 en association avec l'ondansétron à 8 mg par voie orale deux fois par jour au jour 1 et la dexaméthasone à 12 mg par voie orale au jour 1. Le traitement traditionnel était composé d'un placebo en association avec l'ondansétron à 8 mg par voie orale (deux fois par jour au jour 1, et toutes les 12 heures aux jours 2 et 3) et la dexaméthasone à 20 mg par voie orale au jour 1.

L'effet antiémétique d'EMEND[®] a été évalué pour la période entière (0 à 120 heures après l'administration de la chimiothérapie) du cycle 1. L'efficacité a été mesurée en fonction des paramètres suivants :

Paramètre principal :

- absence de vomissements pour la période entière (0 à 120 heures après l'administration de la chimiothérapie)

Autres paramètres préalablement définis :

- réponse complète (définie comme l'absence de vomissements et la prise d'aucun médicament de secours) pour la période entière (0 à 120 heures après l'administration de la chimiothérapie)
- délai avant les premiers vomissements – période entière (0 à 120 heures après l'administration de la chimiothérapie)
- absence de vomissements – phase immédiate (0 à 24 heures suivant le début de la chimiothérapie) et phase différée (25 à 120 heures suivant le début de la chimiothérapie)
- réponse complète – phase immédiate et phase différée (telles que définies ci-dessus)
- prise d'aucun médicament de secours – période entière, phase immédiate et phase différée (telles que définies ci-dessus)
- absence de répercussions sur la vie quotidienne (score total FLIE [*Functional Living Index-Emesis*] > 108) – période entière (telle que définie ci-dessus)
- absence de vomissements et de nausées significatives (score < 25 mm sur une échelle visuelle analogique pour les nausées) – période entière (telle que définie ci-dessus)

Le tableau 12 présente les principaux résultats de l'étude.

Tableau 12 – Pourcentage de patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante ayant répondu au traitement, par groupe et par phase, dans l'étude 2 – Cycle 1

PARAMÈTRES	Traitement avec l'aprépitant (n = 430) [†] %	Traitement traditionnel (n = 418) [†] %	p
PARAMÈTRE PRINCIPAL			
Absence de vomissements			
Période entière	76	62	< 0,0001
PRINCIPAL PARAMÈTRE SECONDAIRE			
Réponse complète			
Période entière	69	56	0,0003
AUTRES PARAMÈTRES SECONDAIRES			
Absence de vomissements			
Phase immédiate	92	84	0,0002
Phase différée	78	67	0,0005
Absence de répercussions sur la vie quotidienne (score total FLIE > 108)			
Période entière	73	66	0,035
Réponse complète			
Phase immédiate	89	80	0,0005
Phase différée	71	61	0,0042
Prise d'aucun médicament de secours			
Période entière	81	75	0,0427 ^B
Phase immédiate	95	91	0,0179 ^B
Phase différée	84	79	0,0922 ^B
Absence de vomissements et de nausées significatives (score < 25 mm sur une échelle visuelle analogique pour les nausées)			
Période entière	65	53	0,0011

[†]n = nombre de patients soumis à une chimiothérapie, ayant reçu le médicament à l'étude et ayant complété au moins une mesure de l'efficacité après le traitement.

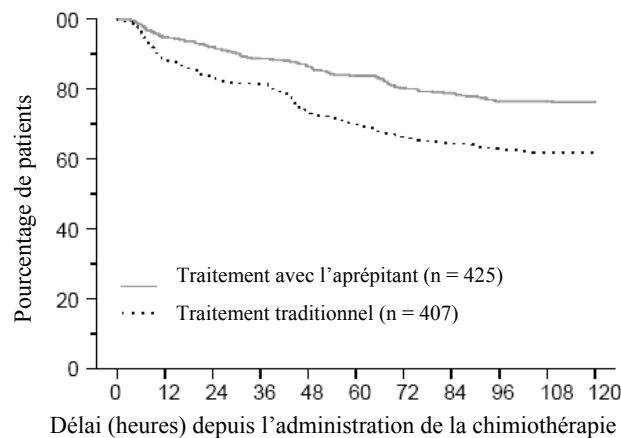
^BAucune différence significative sur le plan statistique après un ajustement pour la multiplicité.

Scores sur l'échelle visuelle analogique : 0 mm = absence de nausées; 100 mm = nausées les plus incommodes.

Dans cette étude, on a observé une absence de vomissements (paramètre principal) pour la période entière chez une proportion significativement plus élevée sur le plan statistique ($p < 0,0001$) de patients ayant reçu le traitement avec l'aprépitant (76 %) au cycle 1, comparativement aux patients ayant reçu le traitement traditionnel (62 %). De plus, une proportion plus élevée de patients ayant reçu le traitement avec l'aprépitant au cycle 1 ont présenté une réponse complète au cours de la période entière (0 à 120 heures), comparativement aux patients ayant reçu le traitement traditionnel. L'aprépitant s'est révélé numériquement supérieur au traitement traditionnel, sans égard à l'âge ou au type de cancer (du sein, gastro-intestinal, du poumon ou autre), tel qu'évalué par l'absence de vomissements et la réponse complète. Pendant la période entière, on a observé une réponse complète chez 209 des 324 femmes (65 %) recevant l'aprépitant et 161 des 320 femmes (50 %) recevant le traitement traditionnel ainsi que chez 83 des 101 hommes (82 %) recevant l'aprépitant et 68 des 87 hommes (78 %) recevant le traitement traditionnel. Par ailleurs, on a observé une absence de vomissements chez 235 des 324 (73 %) femmes recevant l'aprépitant et 181 des 319 femmes (57 %) recevant le traitement traditionnel ainsi que chez 89 des 101 hommes (88 %) recevant l'aprépitant et 71 des 87 hommes (82 %) recevant le traitement traditionnel.

Dans cette étude, le délai avant les premiers vomissements suivant le début de la chimiothérapie était plus long avec l'aprépitant, et la fréquence des premiers vomissements était moins élevée dans le groupe ayant reçu le traitement avec l'aprépitant, comparativement à celui ayant reçu le traitement traditionnel, comme indiqué par les courbes de Kaplan-Meier à la figure 2.

Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier estimant le délai avant le premier épisode de vomissements suivant le début de la chimiothérapie, pour la période entière – Cycle 1 (ensemble d'analyse intégral)



Dans cette étude, une proportion significativement plus élevée sur le plan statistique de patients ayant reçu le traitement avec l'aprépitant au cycle 1 n'ont rapporté aucune répercussion des nausées et des vomissements sur la vie quotidienne, évaluée par un score total FLIE > 108, comparativement aux patients ayant reçu le traitement traditionnel.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Dexaméthasone : EMEND[®], administré à raison de 125 mg en association avec une dose orale de 20 mg de dexaméthasone au jour 1, puis à raison de 80 mg/jour en association avec une dose orale de 8 mg de dexaméthasone des jours 2 à 5, a augmenté l'ASC de la dexaméthasone, un substrat du CYP3A4, de 2,2 fois aux jours 1 et 5. Par conséquent, les doses orales habituelles de dexaméthasone doivent être réduites d'environ 50 % lors d'un traitement conjoint avec EMEND[®], de façon à obtenir une exposition à la dexaméthasone semblable à celle obtenue sans la prise d'EMEND[®]. La dose quotidienne de dexaméthasone administrée dans les études cliniques portant sur EMEND[®] reflète cette réduction approximative de 50 % (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Méthylprednisolone : EMEND[®], administré à raison de 125 mg au jour 1, puis à raison de 80 mg/jour aux jours 2 et 3, a augmenté l'ASC de la méthylprednisolone, un substrat du CYP3A4, de 1,3 fois au jour 1, et de 2,5 fois au jour 3, lors d'un traitement conjoint avec une dose intraveineuse de méthylprednisolone de 125 mg au jour 1 suivie d'une dose orale de 40 mg de méthylprednisolone aux jours 2 et 3. Par conséquent, les doses IV habituelles de méthylprednisolone devraient être réduites d'environ 25 %, et les doses orales habituelles de ce médicament, d'environ 50 %, lors d'un traitement conjoint avec EMEND[®], de façon à obtenir une exposition à la méthylprednisolone semblable à celle obtenue sans la prise d'EMEND[®].

Warfarine : Une dose unique de 125 mg d'EMEND[®] a été administrée au jour 1, suivie d'une dose de 80 mg/jour aux jours 2 et 3, à des sujets en bonne santé recevant des doses stables de warfarine dans le cadre d'un traitement à long terme. Bien qu'EMEND[®] n'ait pas modifié l'ASC des concentrations plasmatiques de la R(+) ou de la S(-) warfarine au jour 3, on a observé une diminution de 34 % des concentrations de la S(-) warfarine (un substrat du CYP2C9) au moment de l'effet minimal, accompagnée d'une réduction de 14 % du temps de prothrombine (d'après le rapport international normalisé ou RIN) 5 jours après la fin du traitement avec EMEND[®]. Chez les patients recevant un traitement à long terme au moyen de la warfarine, le temps de prothrombine (RIN) doit être surveillé attentivement pendant une période de deux semaines, particulièrement entre les jours 7 et 10 suivant le début du traitement de trois jours au moyen d'EMEND[®], et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tolbutamide : EMEND[®], administré à raison de 125 mg au jour 1 et de 80 mg/jour aux jours 2 et 3, a entraîné une diminution de l'ASC du tolbutamide (un substrat du CYP2C9) de 23 % au jour 4, de 28 % au jour 8 et de 15 % au jour 15, lorsqu'une dose orale unique de 500 mg de tolbutamide était administrée avant le traitement de trois jours avec EMEND[®] ainsi qu'aux jours 4, 8 et 15.

Contraceptifs oraux : L'aprèpitant, administré une fois par jour pendant 14 jours sous forme de gélule à 100 mg, en association avec un contraceptif oral renfermant 35 µg d'éthinylœstradiol et 1 mg de noréthindrone, a entraîné une diminution de l'ASC de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone de 43 % et de 8 %, respectivement. L'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait donc être réduite lors de l'administration d'EMEND[®] et durant les 28 jours suivants. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée lors du traitement avec EMEND[®] et au cours du mois suivant la dernière dose d'EMEND[®] (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Midazolam : EMEND[®] a entraîné une augmentation de l'ASC du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4, de 2,3 fois au jour 1 et de 3,3 fois au jour 5, lorsqu'une dose orale unique de 2 mg de midazolam a été administrée aux jours 1 et 5 d'un traitement avec EMEND[®] (à raison de 125 mg au jour 1 et de 80 mg/jour aux jours 2 à 5). Les effets possibles d'une hausse des concentrations plasmatiques du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés lorsque ces médicaments sont administrés conjointement avec EMEND[®].

Dans une autre étude portant sur le traitement avec le midazolam par voie intraveineuse, EMEND[®] a été administré à raison de 125 mg au jour 1 et de 80 mg/jour aux jours 2 et 3, et le midazolam, à raison de 2 mg par voie intraveineuse avant le traitement de trois jours avec EMEND[®] ainsi qu'aux jours 4, 8 et 15. EMEND[®] a entraîné une augmentation de l'ASC du midazolam de 25 % au jour 4, et une diminution de l'ASC du midazolam de 19 % au jour 8, consécutives à l'administration d'EMEND[®] des jours 1 à 3. Ces effets n'étaient pas jugés importants sur le plan clinique. L'ASC du midazolam au jour 15 était comparable à celle observée au départ.

Une autre étude a été menée sur le traitement avec le midazolam par voie intraveineuse et EMEND[®]. Le midazolam a été administré à raison de 2 mg par voie intraveineuse une heure après l'administration orale d'une dose unique d'EMEND[®] de 125 mg. L'ASC des concentrations plasmatiques de midazolam a augmenté de 1,5 fois. Selon la situation clinique (p. ex., patients âgés) et le degré de surveillance possible, il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie du midazolam administré par voie intraveineuse en association avec EMEND[®] pour le traitement des NVIC (125 mg au jour 1, puis 80 mg aux jours 2 et 3).

Kétoconazole : Lorsqu'une dose unique de 125 mg d'EMEND[®] a été administrée au jour 5 d'un traitement de 10 jours au moyen de 400 mg/jour de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprépitant a augmenté d'environ 5 fois et sa demi-vie terminale moyenne, d'environ 3 fois. Il faut donc user de prudence lors de l'administration concomitante d'EMEND[®] et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Rifampine : Lorsqu'une dose unique de 375 mg d'EMEND[®] a été administrée au jour 9 d'un traitement de 14 jours au moyen de 600 mg/jour de rifampine, un puissant inducteur du CYP3A4, l'ASC de l'aprépitant a diminué d'environ 11 fois et sa demi-vie terminale moyenne, d'environ 3 fois. L'administration concomitante d'EMEND[®] et de médicaments qui exercent un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4 pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'EMEND[®], et donc de son efficacité.

Diltiazem : Chez les patients atteints d'hypertension légère ou modérée, l'administration monoquotidienne d'aprépitant, sous forme de comprimés équivalant à des gélules à 230 mg, et de diltiazem à 120 mg 3 fois par jour pendant 5 jours a augmenté l'ASC de l'aprépitant et du diltiazem de 2 fois et de 1,7 fois, respectivement. Ces effets pharmacocinétiques n'ont pas entraîné de modifications cliniques significatives de l'ECG, de la fréquence cardiaque ou de la tension artérielle au-delà de celles observées lors d'une monothérapie avec le diltiazem.

Paroxétine : L'administration concomitante de doses monoquotidiennes d'aprépitant, sous forme de comprimés équivalant à des gélules à 85 mg ou à 170 mg, et de paroxétine à 20 mg une fois par

jour a entraîné, pour l'aprépitant et la paroxétine, une diminution d'environ 25 % de l'ASC et d'environ 20 % de la C_{max}.

TOXICOLOGIE

Toxicologie chez l'animal

Toxicité aiguë

La dose létale₅₀ (DL₅₀) approximative de l'aprépitant administré par voie orale était supérieure à 2 000 mg/kg chez les souris femelles et les rates. La DL₅₀ approximative de l'aprépitant administré par voie intrapéritonéale était supérieure à 800 mg/kg, mais inférieure à 2 000 mg/kg, chez les rates, et supérieure à 2 000 mg/kg chez les souris femelles.

Toxicité chronique

La toxicité potentielle de l'aprépitant a été évaluée dans une série d'études portant sur l'administration orale de doses répétées pendant une période allant jusqu'à un an chez des rats et des chiens.

Chez les rats, l'administration orale de l'aprépitant pendant six mois, à des doses allant jusqu'à la dose maximale possible de 1 000 mg/kg, deux fois par jour (correspondant approximativement à une dose équivalente [pour les femelles] ou inférieure [pour les mâles] à celle recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament), a entraîné une augmentation du poids du foie correspondant à une hypertrophie hépatocellulaire, une augmentation du poids de la thyroïde correspondant à une hyperplasie ou une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, et une vacuolisation des cellules hypophysaires. Ces résultats consécutifs à l'induction du système enzymatique CYP hépatique chez le rat sont propres à l'espèce et correspondent aux changements observés chez cette espèce avec d'autres substances de structure ou de pharmacologie différentes, capables de stimuler le système enzymatique CYP hépatique.

Chez les chiens ayant reçu l'aprépitant par voie orale pendant une période de 9 mois, à des doses ≥ 5 mg/kg deux fois par jour (soit une dose supérieure ou égale à 13 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament), la toxicité a été caractérisée par de légères augmentations de l'activité de la phosphatase alcaline sérique et par des réductions du rapport albumine/globuline. Des modifications significatives, telles qu'une réduction du gain pondéral, une dégénérescence testiculaire et une atrophie de la prostate, ont été observées à des doses ≥ 25 mg/kg deux fois par jour (soit une dose supérieure ou égale à 31 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament). Une augmentation légère du poids du foie sans corrélation histologique a été observée à la dose de 500 mg/kg deux fois par jour (70 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament). Aucun signe de toxicité n'a été observé chez les chiens ayant reçu une dose de 32 mg/kg/jour (6 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament) pendant un an.

Carcinogénèse

Des études sur la carcinogénèse ont été menées chez la souris et le rat pendant environ 2 ans. Chez la souris, l'aprèpitant ne s'est pas révélé carcinogène à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (environ 2 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament). Les rats ont présenté des adénomes hépatocellulaires à la dose de 25 mg/kg deux fois par jour (femelles) et de 125 mg/kg deux fois par jour (mâles et femelles), des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes à la dose de 125 mg/kg deux fois par jour (mâles et femelles), et des carcinomes des cellules folliculaires thyroïdiennes à la dose de 125 mg/kg deux fois par jour (mâles). Chez les rats, l'exposition générale à ces doses était à peu près équivalente ou inférieure à l'exposition observée chez l'humain à la dose recommandée. Ces types de tumeurs consécutifs à l'induction du système enzymatique CYP hépatique chez le rat sont des conséquences propres à l'espèce et correspondent aux changements observés chez cette espèce avec d'autres substances de structure ou de pharmacologie différentes, capables de stimuler le système enzymatique CYP hépatique.

Mutagenèse

L'aprèpitant ne s'est révélé ni mutagène ni génotoxique dans les épreuves visant à déterminer le pouvoir mutagène, les cassures de brins d'ADN et les aberrations chromosomiques. L'aprèpitant a présenté des résultats négatifs dans les épreuves suivantes : mutagenèse *in vitro* sur des cellules lymphoblastiques humaines TK6 ou microbiennes, recherche *in vitro* de cassures de brins d'ADN par élution alcaline sur des hépatocytes de rat, recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois et test du micronucleus *in vivo* dans la moelle osseuse des souris.

Reproduction

L'aprèpitant administré à des rates à des doses allant jusqu'à la dose maximale possible de 1 000 mg/kg deux fois par jour (à peu près équivalente à la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament) n'a pas eu d'effets sur la capacité d'accouplement, la fertilité et la survie des embryons et des fœtus.

L'administration de l'aprèpitant à des rats mâles à des doses allant jusqu'à la dose maximale possible de 1 000 mg/kg deux fois par jour (inférieure à la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament) n'a pas eu d'effets sur la capacité d'accouplement, la fertilité, la survie des embryons et des fœtus, le nombre et la motilité des spermatozoïdes, le poids des testicules, ou les caractéristiques histologiques des testicules et des épидидymes.

Développement

Chez des rats et des lapins ayant reçu des doses orales d'aprèpitant allant jusqu'à 1 000 mg/kg deux fois par jour et 25 mg/kg/jour, respectivement (jusqu'à 1,5 fois l'exposition générale observée avec la dose recommandée chez l'humain adulte), on n'a observé aucun effet nuisible sur le développement, selon l'évaluation de la survie des embryons et des fœtus, du poids corporel des fœtus et des paramètres morphologiques externes, viscéraux et squelettiques des fœtus. Un transfert placentaire de l'aprèpitant a été observé chez les rats et les lapins à ces doses. Les concentrations plasmatiques de l'aprèpitant chez les fœtus correspondaient à environ 27 % et 56 % des concentrations plasmatiques de la mère chez le rat et le lapin, respectivement.

Des concentrations significatives d'aprépitant ont été décelées dans le lait des rates en lactation recevant une dose de 1 000 mg/kg deux fois par jour. À cette dose, la concentration moyenne de médicament retrouvée dans le lait correspondait à 90 % de la concentration plasmatique moyenne observée chez la mère.

BIBLIOGRAPHIE

1. MRL Clinical Study Report: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-0869 for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With High-Dose Cisplatin (Protocol 052).
2. MRL Clinical Study Report: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study, Conducted Under In-House Blinding Conditions, to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of MK-0869 for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With High-Dose Cisplatin (Protocol 054).
3. MRL Clinical Study Report, Multicenter Study: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Conducted Under In-House Blinding Conditions to Determine the Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Moderately Emetogenic Chemotherapy (Protocol 071).
4. MRL Clinical Study Report, A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Conducted Under In-House Blinding Conditions to Determine the Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Moderately Emetogenic Chemotherapy (Protocol 130).
5. de Wit R, Herrstedt J, Rapoport B, Carides AD, Guoguang-Ma J, Elmer M et al. The oral NK(1) antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomised, placebo-controlled phase III clinical trials. *Eur J Cancer* 2004;40:403-10.
6. Gralla RJ, de Wit R, Herrstedt J, Carides AD, Ianus J, Guoguang-Ma J et al. Antiemetic Efficacy of the Neurokinin-1 Antagonist, Aprepitant, Plus a 5HT3 Antagonist and a Corticosteroid in Patients Receiving Anthracyclines or Cyclophosphamide in Addition to High-Dose Cisplatin. *Cancer* 2005 Aug 15;104(4):864-8.
7. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-9.
8. Hesketh PJ, Grunberg, SM, Herrstedt J, de Wit R, Gralla RJ, Carides AD. Combined data from two phase III trials of the NK1 antagonist aprepitant plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: effect of gender on treatment response. *Support Care Cancer* 2006;14:354-60.
9. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Guoguang-Ma J, Eldridge K, Hipple A et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97:3090-8.

10. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double blind study. Support Care Cancer 2009 Jul 01; published on line.
11. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenbert PD et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after one cycle of moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:2822-30.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR
LE CONSOMMATEUR**

**EMEND®
gélules d'aprépitant**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'EMEND® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'EMEND®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement cette notice avant de commencer à prendre votre médicament et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance au cas où des changements seraient survenus. Certaines informations contenues dans le dépliant précédent peuvent avoir changé.

N'oubliez pas que le médecin vous a prescrit ce médicament pour votre usage personnel. Vous ne devez pas le donner à d'autres personnes.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

EMEND®, en association avec un antagoniste des récepteurs de la 5-HT₃ et la dexaméthasone, est indiqué pour prévenir les nausées et les vomissements associés à votre chimiothérapie.

Les effets de ce médicament

EMEND® est un produit appartenant à une nouvelle classe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK₁). EMEND® agit en bloquant la neurokinine, une substance présente dans le cerveau qui cause les nausées et les vomissements.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre EMEND® si vous êtes allergique à l'un des ingrédients du produit.

Vous ne devez pas prendre EMEND® avec du pimozide, de la terfénadine, de l'astémizole ou du cisapride. Le fait de prendre EMEND® en même temps que ces médicaments pourrait entraîner **des troubles graves et potentiellement fatals**.

L'ingrédient médicamenteux

Aprépitant

Les ingrédients non médicamenteux importants

Gélatine, hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, sucrose et dioxyde de titane. L'enveloppe de la gélule à 125 mg renferme également de l'oxyde ferrique rouge et de l'oxyde ferrique jaune.

Les formes posologiques

Chaque gélule renferme 80 mg ou 125 mg d'aprépitant.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Mises en garde et précautions pouvant avoir
des conséquences graves**

Interactions médicamenteuses avec :

- des médicaments susceptibles d'être dégradés principalement par le foie
- la warfarine
- les contraceptifs hormonaux (médicaments utilisés pour le contrôle des naissances)

AVANT d'utiliser EMEND®, informez votre médecin ou votre pharmacien :

- de tout problème médical passé ou présent;
- de tout problème au niveau du foie;
- de toute allergie;
- si vous devez conduire une automobile ou faire fonctionner une machine;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire.

Utilisation chez les enfants

EMEND® ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans.

Utilisation chez les personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est requis.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin de tout médicament que vous prenez ou prévoyez prendre, même ceux vendus sans ordonnance et les produits à base d'herbes médicinales.

Si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants, votre médecin devra s'assurer qu'il n'y aura pas d'interactions avec EMEND® :

- médicaments contre l'anxiété (comme l'alprazolam et le midazolam)
- contraceptifs hormonaux (leur efficacité pourrait être réduite)
- kétoconazole (un antifongique)
- rifampine (un antibiotique)
- paroxétine (un médicament utilisé pour traiter certains types de dépression)
- diltiazem (un médicament utilisé pour traiter une tension artérielle élevée)
- dexaméthasone, méthylprednisolone (des corticostéroïdes utilisés pour traiter diverses affections)
- warfarine (un médicament utilisé pour éclaircir le sang)
- tolbutamide (un médicament utilisé pour traiter le diabète)
- phénytoïne (un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Prenez EMEND® exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. La dose recommandée d'EMEND® est de une gélule à 125 mg par voie orale une heure avant le début de la chimiothérapie au jour 1, et de une gélule à 80 mg par voie orale, le matin, au cours des deux jours suivant la chimiothérapie.

EMEND® peut être pris avec ou sans aliments.

Dose excessive

Si la quantité de médicaments que vous avez prise dépasse la dose recommandée, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Dose oubliée

Essayez de prendre EMEND® tel que prescrit. Toutefois, si vous oubliez de prendre une dose, communiquez avec votre médecin pour obtenir de plus amples renseignements.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Tout médicament peut provoquer des réactions inattendues ou indésirables, appelées effets secondaires.

Comme tous les médicaments d'ordonnance, EMEND® peut provoquer des effets secondaires.

Les effets secondaires les plus courants ont été de la diarrhée, des douleurs à l'estomac, des maux d'estomac, des vomissements, des étourdissements, le hoquet, de la fatigue, de la faiblesse, de la constipation, des maux de tête, une perte de cheveux et une perte d'appétit.

D'autres effets secondaires peuvent également survenir, quoique rarement, tels que anxiété, fièvre et risque accru d'infection, sécheresse de la bouche, conjonctivite (sécrétions et démangeaisons au niveau de l'œil), transpiration excessive, rougeur du visage, brûlures ou douleur à la miction (émission d'urines), douleur ou crampe musculaire, altération du goût, bourdonnements d'oreilles (acouphène) et hypotension (faible tension artérielle).

Les effets secondaires suivants ont été rapportés lors de l'utilisation générale d'EMEND® : réactions allergiques, qui peuvent être graves et se manifester, entre autres, par de l'urticaire, une éruption cutanée et des démangeaisons, et causer une difficulté à respirer ou à avaler. Si vous avez une réaction allergique, cessez de prendre EMEND® et appelez immédiatement votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour obtenir de plus amples renseignements. Ces derniers disposent d'une liste plus complète des effets secondaires. Avisez votre médecin ou votre pharmacien immédiatement si ces réactions ou d'autres symptômes inhabituels surviennent.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Réactions allergiques / œdème angioneurotique (gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue, de la gorge et difficultés à respirer ou à avaler)			√
Peu fréquents	Syndrome de Stevens-Johnson / érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réactions cutanées graves, lésions vésiculeuses)			√
Peu fréquents	Urticaire (éruption grave, démangeaisons, enflure des mains et des pieds)			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec EMEND®.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le médicament à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Gardez EMEND® et tous les autres médicaments hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada

Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- en ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-678-6789, ou
 - par courrier : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Des étiquettes prépayées, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des effets indésirables sont accessibles en ligne sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse :

www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : *Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant d'aviser Canada Vigilance. Ni le Programme Canada Vigilance ni Merck ne fournissent de conseils médicaux.*

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez également signaler tout effet indésirable soupçonné lié à l'utilisation de produits de santé à Merck Canada Inc. par l'un des deux moyens suivants :

- par téléphone (numéro sans frais) : 1-800-567-2594
- en remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le transmettant :
 - par télécopieur (numéro sans frais) : 1-800-369-3090, ou
 - par courrier : Merck Canada Inc.
Pharmacovigilance
C.P. 1005
Pointe-Claire–Dorval, QC H9R 4P8

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse :

<http://www.merck.ca>

ou en communiquant avec Merck Canada Inc. au :
1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 26 janvier 2012

® Marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisée sous licence.

© 2011, Merck Canada Inc., filiale de Merck & Co., Inc.
Tous droits réservés.

