

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **EMEND[®] IV**

fosaprépitan pour injection

150 mg de fosaprépitan/flacon
(sous forme de fosaprépitan diméglumine)

Antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (NK₁)

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

www.merck.ca

Date de révision :
Le 30 janvier 2012

Numéro de la demande : 150287

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	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ÉTUDES CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	33
BIBLIOGRAPHIE	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

EMEND® IV

fosaprépitan pour injection

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
Intraveineuse	Poudre lyophilisée / 150 mg/flacon	<i>Voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

EMEND® IV (fosaprépitan diméglumine), en association avec un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs de la 5-HT₃ et la dexaméthasone, est indiqué pour la prévention des nausées et des vomissements immédiats et différés induits par l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les études cliniques, l'efficacité et l'innocuité de l'aprépitan 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 EMEND® IV, à l'aprépitan, au polysorbate 80 ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- EMEND® IV ne doit pas être utilisé en association avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride. L'inhibition par l'aprépitan 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).

Effets indésirables importants sur le plan clinique :

- Réactions d'hypersensibilité immédiate (voir Réactions d'hypersensibilité)

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type immédiat, y compris bouffées vasomotrices, érythème et dyspnée, ont été observées de façon isolée pendant la perfusion du fosaprépitant. Ces réactions ont généralement disparu après l'interruption de la perfusion et l'administration d'un traitement adéquat. On ne doit pas reprendre l'infusion chez les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité (voir CONTRE-INDICATIONS).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. Par conséquent, l'utilisation d'EMEND® IV n'est pas recommandée durant la grossesse, sauf dans des conditions jugées essentielles (voir TOXICOLOGIE, Reproduction et Développement).

Femmes qui allaitent : EMEND® IV est rapidement transformé en aprépitant après son administration par voie intraveineuse. 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® IV.

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

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi l'ensemble des patients (n = 544) traités avec l'aprépitant 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.

Insuffisance hépatique : On ne dispose pas de données cliniques ou pharmacocinétiques concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (score de Child-Pugh > 9). EMEND® IV doit être administré avec prudence chez ces patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Comme EMEND[®] IV est transformé en aprépitant, les effets indésirables associés à l'aprépitant sont également susceptibles d'être observés avec EMEND[®] IV. Le profil d'innocuité général du fosaprépitant a été évalué chez environ 1 100 sujets et celui de l'aprépitant, chez environ 6 500 sujets. Des effets indésirables au site d'injection sont aussi à prévoir avec le fosaprépitant.

Aprépitant (présentation orale)

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. L'aprépitant par voie orale 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 (fréquence ≥ 3 %), indépendamment de leur lien de causalité, 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 induits par la chimiothérapie hautement émétisante.

Dans une autre étude clinique contrôlée par comparateur actif (étude P017L) et menée chez 1 169 patients recevant l’aprépitant et une chimiothérapie hautement émétisante, le profil des effets indésirables était généralement comparable à celui observé dans les autres études sur la CHÉ avec l’aprépitant.

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 recevant de l'aprépitant pour maîtriser les NVIC

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, alopecie, 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 2.

Tableau 2 – Anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire (fréquence ≥ 3 %), indépendamment de leur lien de causalité, 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	4,3
Protéinurie	6,1	4,5

Dans d'autres études, les anomalies rapportées dans les résultats des analyses de laboratoire à une fréquence ≥ 3 % étaient une diminution du nombre des neutrophiles (4,6 % vs 4,6 %) et de la numération leucocytaire (5,1 % vs 4,7 %) chez les patients ayant reçu le traitement avec l'aprépitant et le traitement traditionnel, respectivement.

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 sur la maîtrise des NVIC lors de traitements comportant jusqu'à 6 cycles de chimiothérapie était semblable à celui observé pendant le cycle 1 de chimiothérapie.

Fosaprépitant (présentation intraveineuse à 150 mg)

Dans une étude clinique contrôlée par comparateur actif et menée auprès de patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante, on a comparé l'innocuité d'EMEND® IV à 150 mg, administré au jour 1 chez 1 143 patients, à celle d'EMEND® (aprépitant), administré des jours 1 à 3 chez 1 169 patients. Le profil d'innocuité était généralement comparable à celui observé dans les études antérieures sur la CHÉ réalisée avec l'aprépitant (voir tableau 1). Cependant, des réactions au site de la perfusion ont été observées à une fréquence accrue dans le groupe recevant le fosaprépitant (3,0 %), comparativement au groupe recevant l'aprépitant (0,5 %), et les cas de thrombophlébites liées à la perfusion et de douleur au site de la perfusion étaient plus nombreux dans le groupe recevant le fosaprépitant, comparativement au groupe recevant l'aprépitant

(thrombophlébite : 0,8 % vs 0,1 %; douleur au site de la perfusion : 1,4 % vs 0,1 %). Parmi les réactions au site de la perfusion, on comptait : érythème, prurit, douleur, induration et thrombophlébite au site de la perfusion.

De plus, on a observé un plus grand nombre de patients ayant présenté des réactions d'hypertension et d'hypersensibilité potentielle dans le groupe recevant le fosaprépitant (1,5 % et 3,7 %, respectivement), comparativement au groupe recevant l'aprépitant (0,6 % et 3,1 %, respectivement).

Le pourcentage de patients ayant rapporté des effets indésirables cliniques avec le fosaprépitant à une fréquence > 3 %, indépendamment de leur lien de causalité, est présenté au tableau 3.

Tableau 3 – Effets indésirables (fréquence ≥ 3 %), indépendamment de leur lien de causalité, observés chez les patients soumis à une chimiothérapie hautement émétisante recevant le traitement avec le fosaprépitant pour maîtriser les NVIC dans une étude clinique

	Traitement avec le fosaprépitant n = 1 143 %	Traitement avec l'aprépitant n = 1 169 %
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie	3,9	3,3
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	3,1	3,3
Douleur dans le haut de l'abdomen	4,0	2,6
Constipation	10,6	9,6
Diarrhée	7,8	8,7
Dyspepsie	4,4	3,3
Nausées	5,9	6,9
Vomissements	6,6	5,6
Troubles généraux et au site d'administration		
Asthénie	8,6	11,6
Fatigue	4,6	4,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Anorexie	6,6	9,1
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3,3	3,0
Céphalées	4,0	4,1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Hoquet	5,6	6,3

Selon des analyses de laboratoire cliniquement significatives effectuées pendant la période de suivi (jours 6 à 29), l'incidence d'un taux d'alanine aminotransférase > 5 fois la LSN était plus élevée chez les patients traités au moyen du fosaprépitant (1,8 %), comparativement à ceux traités au moyen de l'aprépitant (0,5 %).

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 l'aprépitant : 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.

Des réactions d'hypersensibilité de type immédiat ont été observées pendant la perfusion du fosaprépitant, notamment : bouffées vasomotrices, érythème et dyspnée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

À la suite de la perfusion de 150 mg de fosaprépitant, la concentration maximale (C_{max}) d'aprépitant était environ 2,6 fois plus élevée que lors de l'administration orale d'aprépitant (125 mg). On ne peut écarter la possibilité d'un risque théorique accru d'effets indésirables en raison du pic plus élevé d'exposition à l'aprépitant.

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

- Le fosaprépitant est rapidement transformé en aprépitant, un inhibiteur du CYP3A4. Le fosaprépitant 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 modérée du CYP3A4 par l'aprépitant et la faible inhibition du CYP3A4 par le fosaprépitant à 150 mg peuvent 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 de l'aprépitant oral sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale est supérieur à celui de l'aprépitant oral sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse.
- L'administration conjointe d'aprépitant oral 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 avec le fosaprépitant, et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- L'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait être réduite lors de l'administration de fosaprépitant et durant les 28 jours suivant la prise du médicament. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée durant le traitement avec le fosaprépitant et au cours du mois suivant son administration (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Aperçu

Des interactions médicamenteuses sont susceptibles de survenir lors de l'administration du fosaprépitant conjointement avec des médicaments qui interagissent avec l'aprépitant oral. L'information qui suit est tirée des études menées avec l'aprépitant oral et des études menées avec le fosaprépitant administré conjointement avec la dexaméthasone, le midazolam ou le diltiazem.

L'aprépitant est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4 lorsqu'il est administré durant 3 jours contre les NVIC. L'aprépitant est également un inducteur du CYP2C9.

Le fosaprépitant à 150 mg, administré à raison d'une dose unique, est un faible inhibiteur, et non un inducteur, du CYP3A4.

Un traitement continu à long terme avec EMEND[®] IV 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 du fosaprépitant / de l'aprépitant sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

L'aprépitant, en tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, et le fosaprépitant à 150 mg, en tant que faible inhibiteur du CYP3A4, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des produits administrés conjointement par voie orale qui sont métabolisés par le CYP3A4 (voir CONTRE-INDICATIONS). L'aprépitant peut augmenter la concentration plasmatique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale à des niveaux plus élevés que ceux observés avec l'administration intraveineuse du substrat du CYP3A4.

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 de fosaprépitant ou d'aprépitant oral 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 de fosaprépitant 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 de fosaprépitant 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[®] IV et de ces inhibiteurs.

L'aprépitant est un substrat du CYP3A4; par conséquent, l'administration concomitante de fosaprépitant 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 et une diminution de l'efficacité.

Interactions médicament-médicament

Tableau 4 – 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 avec le fosaprépitan, et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Tolbutamide	ÉC	↓ concentration de tolbutamide	L'aprépitan exerce un effet inducteur sur la biotransformation des médicaments métabolisés par le CYP2C9 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Phénytoïne	T	↓ concentration de phénytoïne	L'aprépitan exerce un effet inducteur sur la biotransformation des médicaments métabolisés par le CYP2C9.
Dexaméthasone	ÉC	↑ concentration de dexaméthasone	Les jours 1 et 2, la dose orale habituelle de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50 % lors du traitement administré conjointement avec le fosaprépitan à 150 mg au jour 1, de manière à ce que l'exposition à la dexaméthasone soit semblable à celle obtenue sans la prise du fosaprépitan à 150 mg (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Méthylprednisolone	ÉC	↑ concentration de méthylprednisolone	Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
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 de fosaprépitant, et durant les 28 jours suivant la prise du médicament. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée durant le traitement avec le fosaprépitant et au cours du mois suivant son administration (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 un traitement au moyen du fosaprépitant. Le fosaprépitant à 150 mg administré par voie IV à raison d'une dose unique au jour 1 est un faible inhibiteur du CYP3A4, aucun signe d'inhibition ou d'induction du CYP3A4 n'ayant été observé au jour 4 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Kétoconazole	ÉC	↑ concentration d'aprépitant	Il faut user de prudence lors de l'administration concomitante de fosaprépitant et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Rifampine	ÉC	↓ concentration d'aprépitant	L'administration concomitante de fosaprépitant et de médicaments qui exercent un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4 pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'EMEND® IV et donc de l'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, de l'intervalle PR 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 que le fosaprépitant interagisse avec des médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P, un transporteur membranaire, étant donné l'absence d'interactions observées entre l'aprépitant oral 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, l'aprépitant par voie orale a été administré en association avec les antinéoplasiques suivants, lesquels sont principalement ou partiellement métabolisés par le CYP3A4 : étoposide, vinorelbine, docetaxel, paclitaxel, irinotécan et ifosfamide. 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'imatinib (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Docetaxel : Dans une étude pharmacocinétique distincte, l'aprépitant par voie orale n'a pas influencé la pharmacocinétique du docetaxel.

Étoposide, paclitaxel : Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée afin d'évaluer l'effet de l'aprépitant par voie orale sur les concentrations d'étoposide et de paclitaxel.

Vinorelbine : Dans une étude pharmacocinétique distincte, l'aprépitant par voie orale (traitement à raison de 125 mg/80 mg) n'a pas influencé la pharmacocinétique de la vinorelbine.

Interactions médicament-aliment

EMEND[®] IV 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[®] IV est offert à une teneur de 150 mg pour perfusion intraveineuse.

EMEND[®] IV 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

EMEND[®] IV à 150 mg est administré uniquement le jour 1 par perfusion sur une période de **20 à 30 minutes**, environ 30 minutes avant la chimiothérapie. EMEND[®] IV doit être administré conjointement avec un corticostéroïde et un antagoniste de la 5-HT₃, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 – Posologie recommandée pour prévenir les nausées et les vomissements induits par l'administration d'une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
EMEND [®] IV	150 mg (IV)	–	–	–
Dexaméthasone*	12 mg (oral)	8 mg (oral)	8 mg 2 f.p.j. (oral)	8 mg 2 f.p.j. (oral)
Ondansétron [†]	32 mg (IV)	–	–	–

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

La dexaméthasone doit également être administrée le soir des jours 3 et 4. La dose de dexaméthasone tient compte du risque d'interactions médicamenteuses.

[†] L'ondansétron doit être 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.

Ajustement de la posologie

Consulter la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES pour obtenir de plus amples renseignements sur l'administration concomitante de fosaprépitant ou d'aprépitant et de corticostéroïdes.

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

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).

Administration

EMEND[®] IV, offert en format à usage unique, doit être administré en perfusion intraveineuse seulement, après reconstitution et dilution.

Directives pour la reconstitution et la dilution

1. Reconstituer de façon aseptique en injectant 5 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection (solution saline) dans le flacon. S'assurer que la solution saline est ajoutée dans le flacon en la laissant s'écouler le long de la paroi afin d'éviter la formation d'une mousse. Agiter doucement le flacon. Éviter d'agiter vigoureusement ou d'injecter la solution saline trop rapidement.
2. Utiliser une méthode aseptique pour préparer un sac pour perfusion rempli de **145 mL** de NaCl à 0,9 % pour injection.
3. Transférer de façon aseptique la totalité du contenu du flacon dans le sac pour perfusion renfermant 145 mL de solution saline **afin d'obtenir un volume total de 150 mL** et une concentration finale approximative de 1 mg de fosaprépitant/mL. Retourner doucement le sac 2 ou 3 fois.

Les solutions reconstituées et diluées doivent être utilisées immédiatement; cependant, une fois reconstituée et diluée, la solution finale est stable durant 24 heures à la température ambiante (25 °C ou moins).

Avant leur utilisation, les solutions reconstituées et diluées doivent être examinées visuellement, si la solution et le contenant le permettent, afin de déceler une décoloration, une turbidité et la présence de particules. Jeter toute portion inutilisée.

EMEND[®] IV n'est pas compatible avec les solutions renfermant des cations bivalents (p. ex., Ca²⁺, Mg²⁺), y compris avec le lactate de Ringer et la solution de Hartman.

EMEND[®] IV ne doit pas être reconstitué ou mélangé avec des solutions dont la compatibilité chimique et physique n'a pas été établie.

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. Des doses uniques allant jusqu'à 200 mg de fosaprépitant IV et 600 mg d'aprépitant ont été généralement bien tolérées par des sujets en bonne santé. Trois patients sur 33 ayant reçu 200 mg de fosaprépitant ont présenté une légère thrombose au site de la perfusion. 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[®] IV, 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

Le fosaprépitant est un promédicament de l'aprépitant; ses effets antiémétiques sont donc attribuables à l'aprépitant.

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 consécutifs à 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 : Après l'administration d'une dose unique de fosaprépitant à 150 mg en perfusion intraveineuse de 20 minutes à des volontaires en bonne santé, l'ASC_{0-∞} moyenne de l'aprépitant était de 37,38 (± 14,75) µg•h/mL et la concentration maximale moyenne de l'aprépitant était de 4,15 (± 1,15) µg/mL.

Administration de fosaprépitant

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 fosaprépitant est rapidement transformé en aprépitant.

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_{dss}) 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 : Le fosaprépitant est rapidement transformé en aprépitant dans les incubations *in vitro* utilisant des préparations de foie provenant d'espèces de laboratoire (rat et chien) et d'humains. De plus, le fosaprépitant est transformé de façon rapide et presque complète en aprépitant dans les préparations S-9 provenant de nombreux autres tissus humains dont les reins, les poumons et l'iléon. Il semble donc que la transformation du fosaprépitant en aprépitant survient dans de multiples tissus extrahépatiques en plus du foie. Chez l'humain, le fosaprépitant administré par voie IV a rapidement été converti en aprépitant dans les 30 minutes suivant la fin de la perfusion.

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.

Tous les métabolites observés dans l'urine, les fèces et le plasma à la suite de l'administration par voie IV d'une dose de 100 mg de fosaprépitant marqué au ^{14}C ont également été observés après l'administration d'une dose orale d'aprépitant marqué au ^{14}C . Lors de la conversion de 245,3 mg de fosaprépitant diméglumine (l'équivalent de 150 mg de fosaprépitant sous forme d'acide libre) en aprépitant, 23,9 mg d'acide phosphorique et 95,3 mg de méglumine sont libérés.

Excrétion : Après l'administration par voie IV d'une dose unique de 100 mg de fosaprépitant marqué au ^{14}C à des sujets en bonne santé, 57 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine, et 45 %, dans les fèces.

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[®] et d'EMEND[®] IV 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 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'aprèpitant, la C_{\max} de l'aprèpitant chez les femmes était plus élevée de 16 % que chez les hommes. La demi-vie de l'aprèpitant 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 n'est nécessaire en fonction du sexe.

Race : À la suite de l'administration orale d'une dose unique de 125 mg d'aprèpitant, l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ 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 n'est nécessaire en fonction de la race.

Insuffisance hépatique : Le fosaprèpitant est métabolisé dans divers tissus extrahépatiques; la présence d'une insuffisance hépatique ne devrait donc pas nuire à la transformation du fosaprèpitant en aprèpitant.

L'aprèpitant par voie orale 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'aprèpitant 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' $ASC_{0-24\text{ h}}$ de l'aprèpitant 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' $ASC_{0-24\text{ h}}$ de l'aprèpitant 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' $ASC_{0-24\text{ h}}$ ne sont pas jugées significatives sur le plan clinique. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie 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'aprèpitant 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' $ASC_{0-\infty}$ de l'aprèpitant 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' $ASC_{0-\infty}$ de l'aprèpitant total a diminué de 42 % et la C_{\max} , de 32 %. En raison d'une réduction limitée de la liaison de l'aprèpitant 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 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

Flacons : Conserver à une température de 2 °C à 8 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

EMEND[®] IV est offert sous forme de poudre lyophilisée blanche ou blanc cassé, pour administration en perfusion intraveineuse une fois reconstituée et diluée, en dose unique de 150 mg par flacon de verre de 10 mL. Un flacon par boîte.

Ingrédients actifs :

Chaque flacon d'EMEND[®] IV à 150 mg pour administration intraveineuse renferme 245,3 mg de fosaprépitant diméglumine équivalant à 150 mg de fosaprépitant sous forme d'acide libre.

Ingrédients non médicinaux :

Chaque flacon d'EMEND[®] IV pour administration intraveineuse contient les ingrédients non médicinaux suivants : édétate disodique, polysorbate 80, lactose anhydre, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

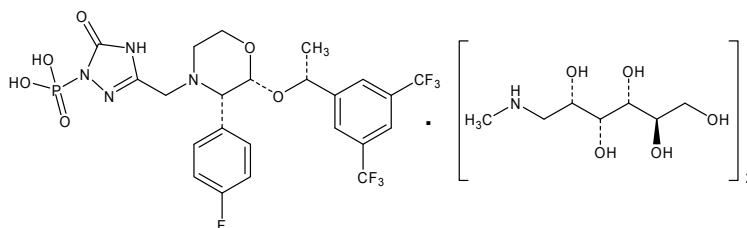
Dénomination commune : Fosaprépitan diméglumine

Nom chimique : Le fosaprépitan diméglumine est un promédicament de l'aprépitan dont le nom chimique est : 1-désoxy-1-(méthylamino)-D-glucitol [3-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]-éthoxy]-3-(4-fluorophényl)-4-morpholinyl]méthyl]-2,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]phosphonate (2:1) (sel).

Formule moléculaire : $C_{23}H_{22}F_7N_4O_6P \cdot 2 (C_7H_{17}NO_5)$

Poids moléculaire : 1004,83

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le fosaprépitan diméglumine est une poudre amorphe blanche ou blanc cassé.

Solubilité : Il est très soluble dans l'eau.

pH : Le pH d'un échantillon de 1,0 g de fosaprépitan diméglumine, dissous dans 25 mL d'eau, est d'environ 8,3.

pKa : Le fosaprépitan diméglumine compte quatre groupes fonctionnels, dont les valeurs de la pKa sont de $3,05 \pm 0,03$, $4,92 \pm 0,02$, $9,67 \pm 0,01$ et $10,59 \pm 0,03$. La valeur de la pKa de 3,05 correspond au groupe morpholinique, celle de 4,92, au groupe monophosphonate, celle de 9,67, au contre-ion méglumine et celle de 10,59, au groupe triazolinone NH.

ÉTUDES CLINIQUES

Le fosaprépitant, un promédicament de l'aprépitant, est rapidement transformé en aprépitant après son administration intraveineuse.

Les études de base sur l'efficacité ont été réalisées avec l'aprépitant oral. 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 émétisante. Dans une étude de non-infériorité contrôlée par comparateur actif comparant EMEND[®] IV à 150 mg et l'aprépitant oral, l'efficacité d'EMEND[®] IV à 150 mg a été démontrée pour la prévention des nausées et des vomissements consécutifs à une chimiothérapie hautement émétisante.

Caractéristiques démographiques et protocole de l'étude

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

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
052 (CHÉ)	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.	534	14 à 84	Hommes : 266 Femmes : 268
054 (CHÉ)	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	569	18 à 82	Hommes : 283 Femmes : 286

N° de l'étude	Protocole	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (limites)	Sexe
		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.			
P017L (CHÉ)	Étude de non-infériorité à double insu, en mode parallèle, avec répartition au hasard, contrôlée par comparateur actif	Fosaprépitant à 150 mg au jour 1 en association avec l'ondansétron à 32 mg par voie IV au jour 1 et la dexaméthasone à 12 mg au jour 1, à 8 mg au jour 2 et à 8 mg 2 f.p.j. aux jours 3 et 4. OU Aprépitant 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.	2 322	55 (19 à 86)	Hommes : 1 470 Femmes : 852

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 émétisante.

Traitement de trois jours au moyen d'EMEND®

Dans les études cliniques 052 et 054 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.

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**
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.

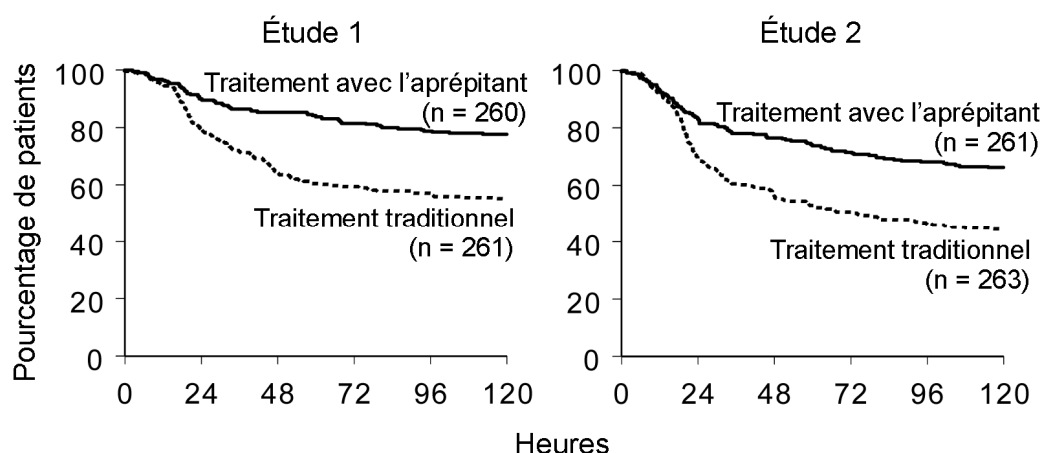
** Aucune différence significative sur le plan statistique.

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'aprépitant (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'aprépitant s'est maintenue durant tous les cycles de chimiothérapie.

Traitement d'un jour au moyen d'EMEND® IV

Dans une étude de non-infériorité menée à double insu, en mode parallèle, avec répartition au hasard et contrôlée par comparateur actif, on a comparé le fosaprépitant à 150 mg (N = 1 147) à un traitement de trois jours au moyen de l'aprépitant (N = 1 175) chez des patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$). D'autres antinéoplasiques, comparables à ceux des études antérieures sur la CHÉ décrites ci-dessus, ont également été administrés. Le traitement avec le fosaprépitant était composé du fosaprépitant à 150 mg au jour 1 en association avec l'ondansétron à 32 mg par voie IV au jour 1 et la dexaméthasone à 12 mg au jour 1, à 8 mg au jour 2, puis à 8 mg 2 f.p.j. aux jours 3 et 4. Le traitement avec l'aprépitant était composé de l'aprépitant 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 par jour aux jours 2 à 4. Des placebos s'apparentant au fosaprépitant, à l'aprépitant et à la dexaméthasone (le soir des jours 3 et 4) ont été administrés afin de préserver l'insu.

L'efficacité était mesurée en fonction des paramètres composés suivants : réponse complète pour la période entière et la phase différée et absence de vomissements pour la période entière. Les marges de non-infériorité prédéterminées étaient les suivantes : réponse complète pour la période entière, -7 %; réponse complète pour la phase différée, -7,3 %; et absence de vomissements pour la période entière, -8,2 %. EMEND® IV à 150 mg s'est avéré non inférieur au traitement de trois jours au moyen de l'aprépitant. Le tableau 10 présente un sommaire des résultats.

Tableau 10 – Pourcentage de patients soumis à une chimiothérapie hautement émétisante ayant répondu au traitement, par groupe et par phase – Cycle 1			
PARAMÈTRES*	Traitement avec le fosaprépitant (n = 1 106)** %	Traitement avec l'aprépitant (n = 1 134)** %	Différence† (IC à 95 %)
Réponse complète‡			
Période entière§	71,9	72,3	-0,4 (-4,1 à 3,3)
Phase différée§§	74,3	74,2	0,1 (-3,5 à 3,7)
Absence de vomissements			
Période entière§	72,9	74,6	-1,7 (-5,3 à 2,0)

* Le paramètre principal apparaît en caractères gras.

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

† La différence et l'intervalle de confiance (IC) ont été calculés à l'aide de la méthode proposée par Miettinen et Nurminen, et ont été ajustés en fonction du sexe.

‡ Réponse complète : absence de vomissements et prise d'aucun médicament de secours.

§ Période entière : 0 à 120 heures après l'instauration de la chimiothérapie à base de cisplatine.

§§ Phase différée : 25 à 120 heures après l'instauration de la chimiothérapie à base de cisplatine.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le fosaprépitant, un promédicament de l'aprépitant, est rapidement transformé après son administration par voie intraveineuse en aprépitant, un antagoniste des récepteurs de la substance P / neurokinine 1 (NK₁). Les concentrations plasmatiques de fosaprépitant se situent sous le seuil de quantification (10 ng/mL) dans les 30 minutes suivant la fin de la perfusion.

Dexaméthasone : Le fosaprépitant à 150 mg administré par voie intraveineuse à raison d'une dose unique au jour 1, en association avec une dose orale unique de 8 mg de dexaméthasone aux jours 1, 2 et 3, a augmenté l'ASC_{0-24 h} de la dexaméthasone, un substrat du CYP3A4, d'environ 2,01, 1,86 et 1,18 fois aux jours 1, 2 et 3, respectivement. La dose orale de dexaméthasone administrée aux jours 1 et 2 doit être réduite d'environ 50 % lors d'un traitement conjoint avec le fosaprépitant à 150 mg administré par voie intraveineuse au jour 1 de façon à obtenir une exposition à la dexaméthasone semblable à celle obtenue sans la prise du fosaprépitant à 150 mg.

L'aprépitant par voie orale, 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. La dose quotidienne de dexaméthasone administrée dans les études cliniques sur les NVIC et portant sur l'aprépitant par voie orale reflète cette réduction approximative de 50 % (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Méthylprednisolone : L'aprépitant par voie orale, 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.

Warfarine : Une dose unique de 125 mg d'aprépitant 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 que l'aprépitant par voie orale 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 l'aprépitant par voie orale. 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 au moyen du fosaprépitant, et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tolbutamide : L'aprépitant par voie orale, 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 l'aprépitant par voie orale ainsi qu'aux jours 4, 8 et 15.

Contraceptifs oraux : L'aprépitant, 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 de fosaprépitant et durant les 28 jours suivants. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée lors du traitement avec le fosaprépitant et au cours du mois suivant son administration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Midazolam : Le fosaprépitant à 150 mg administré par voie intraveineuse à raison d'une dose unique au jour 1, en association avec une dose orale unique de 2 mg de midazolam aux jours 1 et 4, a augmenté l'ASC_{0-∞} du midazolam d'environ 1,8 fois au jour 1 et n'a exercé aucun effet (augmentation de 1) au jour 4. Le fosaprépitant à 150 mg, administré par voie intraveineuse à raison d'une dose unique au jour 1, est un faible inhibiteur du CYP3A4, aucun signe d'inhibition ou d'induction du CYP3A4 n'ayant été observé au jour 4.

En outre, lorsque le fosaprépitant a été administré à la dose de 100 mg durant 15 minutes, en association avec une dose unique de 2 mg de midazolam, l'ASC des concentrations plasmatiques de midazolam a augmenté de 1,6 fois.

L'aprépitant par voie orale 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 l'aprépitant par voie orale (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 un traitement au moyen du fosaprépitant ou de l'aprépitant.

Dans une autre étude portant sur le traitement avec le midazolam par voie intraveineuse, l'aprépitant par voie orale 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 l'aprépitant par voie orale ainsi qu'aux jours 4, 8 et 15. L'aprépitant par voie orale 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 de l'aprépitant par voie orale 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 l'aprépitant par voie orale. Le midazolam a été administré à raison de 2 mg par voie intraveineuse une heure après l'administration orale d'une dose unique d'aprépitant 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 l'aprépitant 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'aprèpitant par voie orale 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'aprèpitant 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 de fosaprèpitant et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.

Rifampine : Lorsqu'une dose unique de 375 mg d'aprèpitant par voie orale 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'aprèpitant a diminué d'environ 11 fois et sa demi-vie terminale moyenne, d'environ 3 fois. L'administration concomitante de fosaprèpitant et de médicaments qui exercent un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4 pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques, et donc de l'efficacité.

Diltiazem : Dans une étude regroupant 10 patients atteints d'hypertension légère à modérée, l'administration conjointe de diltiazem à 120 mg 3 fois par jour et d'une perfusion intraveineuse de 100 mg de fosaprèpitant durant 15 minutes et a entraîné une augmentation de l'ASC de l'aprèpitant de 1,5 fois, et de l'ASC du diltiazem de 1,4 fois. On a également observé une réduction additionnelle de la tension artérielle diastolique légère, mais significative sur le plan clinique (moyenne [É.T.] de 24,3 [\pm 10,2] mmHg avec le fosaprèpitant vs 15,6 (\pm 4,1) mmHg sans le fosaprèpitant) et une diminution additionnelle légère de la tension artérielle systolique (moyenne [É.T.] de 29,5 (\pm 7,9) mmHg avec le fosaprèpitant vs 23,8 (\pm 4,8) mmHg sans le fosaprèpitant), qui pourrait être significative sur le plan clinique, mais qui n'a pas été associée à une modification cliniquement significative de la fréquence cardiaque ou de l'intervalle PR au-delà de celle observée avec le diltiazem seul.

Chez les patients atteints d'hypertension légère à modérée, l'administration monoquotidienne d'aprèpitant, 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'aprèpitant 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'aprèpitant, 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'aprèpitant 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.

La DL₅₀ approximative du fosaprépitant administré par voie intraveineuse était supérieure à 500 mg/kg chez les souris femelles et supérieure à 200 mg/kg chez les rates.

Toxicité chronique

Le fosaprépitant est rapidement transformé en aprépitant après son administration intraveineuse.

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 après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg), 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 après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg), 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 après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg). 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 après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg). 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 après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg) pendant un an.

Tolérance locale

Chez les lapins, l'administration intraveineuse, paraveineuse et sous-cutanée d'EMEND® IV a entraîné, initialement, une inflammation aiguë en foyer. On a également constaté une dégénérescence musculosquelettique et une nécrose en foyer, accompagnées d'une inflammation neutrophile associée, avec l'injection intramusculaire d'EMEND® IV. À la fin de la période de suivi (8 jours après la dose), les sites d'injection paraveineuse présentaient une inflammation subaiguë en foyer. Les changements au site d'injection intramusculaire comptaient une nécrose musculosquelettique et une minéralisation en foyer bordées par une inflammation subaiguë et une régénération musculosquelettique en foyer.

Carcinogénèse

Des études sur la carcinogénèse ont été menées avec l'aprépitant oral chez la souris et le rat pendant environ 2 ans. Chez la souris, l'aprépitant 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. Aucune étude sur la carcinogénèse n'a été réalisée avec le fosaprépitant.

Mutagenèse

Le fosaprépitant et l'aprépitant ne se sont révélés ni mutagènes ni génotoxiques dans les épreuves visant à déterminer le pouvoir mutagène, les cassures de brins d'ADN et les aberrations chromosomiques. L'aprépitant 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

Le fosaprépitant est rapidement transformé en aprépitant après son administration intraveineuse. Dans les études de fertilité menées avec le fosaprépitant et l'aprépitant, l'exposition générale la plus élevée à l'aprépitant a été observée à la suite de l'administration orale de l'aprépitant.

L'aprépitant 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 après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg) 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'aprépitant 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 après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg) 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

Le fosaprépitant est rapidement transformé en aprépitant après son administration intraveineuse. Dans les études de tératologie menées avec le fosaprépitant et l'aprépitant, l'exposition générale la plus élevée à l'aprépitant a été observée à la suite de l'administration orale de l'aprépitant.

Chez des rats et des lapins ayant reçu des doses orales d'aprépitant allant jusqu'à 1 000 mg/kg deux fois par jour et 25 mg/kg/jour, respectivement (après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg, 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'aprépitant a été observé chez les rats et les lapins à ces doses. Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant 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. MRL Clinical Study Report, Multicenter Study: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study Conducted Under In-House Blinding Conditions to Examine the Safety, Tolerability, and Efficacy of a Single Dose of MK-0517 for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) Associated With Cisplatin Chemotherapy (Protocol 017L).
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. 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® IV
fosaprépitant pour injection
(sous forme de fosaprépitant diméglumine)

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® IV 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® IV. 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® IV, 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® IV appartient à une classe de médicaments appelés antagonistes des récepteurs de la neurokinine 1 (NK₁). Le fosaprépitant est rapidement transformé en aprépitant après son administration intraveineuse. L'aprépitant 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® IV si vous êtes allergique au fosaprépitant diméglumine, à l'aprépitant ou à l'un des ingrédients du produit.

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

L'ingrédient médicinal

Fosaprépitant diméglumine

Les ingrédients non médicinaux importants

Édétate disodique, polysorbate 80, lactose anhydre, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH).

Les formes posologiques

Poudre pour injection. Offert en flacon de 150 mg de fosaprépitant.

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)

Effets secondaires graves possibles :

- Réactions allergiques (d'hypersensibilité) graves pendant la perfusion

AVANT d'utiliser EMEND® IV, 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® IV 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 peut vérifier si vos médicaments agissent correctement avec EMEND® IV :

- 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)

Après la perfusion d'EMEND® IV, la concentration sanguine initiale d'aprépitant est deux fois plus élevée qu'après la prise d'une gélule d'EMEND® (125 mg). Par conséquent, on ne peut écarter la possibilité que les effets indésirables soient augmentés.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

EMEND® IV peut être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle

EMEND® IV à 150 mg administré au jour 1 seulement.

- Le jour de la chimiothérapie : EMEND® IV à 150 mg vous sera administré par voie intraveineuse environ 30 minutes avant votre chimiothérapie.

Dose excessive

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

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® IV 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 et une perte d'appétit.

Les réactions au site de la perfusion incluaient une douleur, une induration (durcissement), le gonflement d'une veine causé par un caillot sanguin, une rougeur et des démangeaisons.

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, tension artérielle élevée, bourdonnements d'oreilles (acouphène) et hypotension (faible tension artérielle).

Des réactions allergiques, qui peuvent être subites ou graves ou les deux, et se manifester, entre autres, par de l'urticaire, une éruption cutanée, des démangeaisons, une rougeur du visage / de la peau et causer une difficulté à respirer ou à avaler, peuvent survenir.

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® IV.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Flacons : Poudre stérile pour perfusion intraveineuse.
Conserver à une température de 2 °C à 8 °C.

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

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

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. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas 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 30 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.

