

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr EMEND[®] IV

fosaprépitan pour injection

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

Antagoniste des récepteurs de la neurokinine 1 (NK₁)

MERCK FROSST CANADA LTÉE
16711, autoroute Transcanadienne
Kirkland QC H9H 3L1
Canada
www.merckfrosst.com

Date de révision :
Le 23 mars 2010

Numéro de la demande : 135170
10,03-a_135170

EMEND[®] est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisée sous licence.

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	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ÉTUDES CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
TOXICOLOGIE	37
BIBLIOGRAPHIE	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	42

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 / 115 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 :

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

L'approbation d'EMEND[®] IV repose sur une étude sur la bioéquivalence démontrant que l'exposition générale à l'aprépitan après l'administration de 115 mg du promédicament, le fosaprépitan, est équivalente à celle d'une dose orale de 125 mg d'aprépitan. Aucune étude clinique portant sur le fosaprépitan associé à la dexaméthasone et à un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs de la 5-HT₃ n'a été présentée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, ÉTUDES CLINIQUES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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 réglage 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'aprépitant, 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'aprépitant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments pouvant provoquer des effets indésirables graves ou potentiellement fatals (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

Interactions médicamenteuses avec :

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

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 réglage de la posologie n'est recommandé chez les personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Aucune étude clinique portant sur le fosaprépitant associé à la dexaméthasone et à un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs de la 5-HT₃ n'a été présentée. 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 de l'aprépitant a été évalué chez environ 4 300 sujets. Des effets indésirables au site d'injection sont aussi à prévoir.

Fosaprépitant (présentation intraveineuse)

Dans une étude sur la bioéquivalence menée au su, avec permutation et répartition au hasard, 66 patients ont reçu EMEND[®] IV (115 mg) par voie intraveineuse et de l'aprépitant (125 mg) par voie orale. L'exposition systémique à la dose intraveineuse de 115 mg d'EMEND[®] IV est équivalente à celle de la dose orale de 125 mg d'aprépitant. Les effets indésirables suivants liés au médicament ont été rapportés chez les patients ayant reçu EMEND[®] IV : douleur au site de la perfusion : 5 patients (7,6 %); induration au site de la perfusion : 1 patient (1,5 %); céphalées : 2 patients (3 %).

Aprépitant (présentation orale)

Chimiothérapie hautement émétisante

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 69 % des patients recevant le traitement avec l'aprépitant, comparativement à environ 68 % des sujets recevant le traitement traditionnel. Le pourcentage de patients ayant rapporté des effets indésirables cliniques à une fréquence ≥ 3 % est indiqué dans le tableau 1.

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

	Traitement avec l'aprépitant n = 544 %	Traitement traditionnel n = 550 %
Organisme entier / Foyer non précisé		
Douleur abdominale	(4,6)	(3,3)
Asthénie/fatigue	(17,8)	(11,8)
Déshydratation	(5,9)	(5,1)
Étourdissements	(6,6)	(4,4)
Fièvre	(2,9)	(3,5)
Atteinte des muqueuses	(2,6)	(3,1)
Système digestif		
Constipation	(10,3)	(12,2)
Diarrhée	(10,3)	(7,5)
Malaise épigastrique	(4,0)	(3,1)
Gastrite	(4,2)	(3,1)
Brûlures d'estomac	(5,3)	(4,9)
Nausées	(12,7)	(11,8)
Vomissements	(7,5)	(7,6)
Yeux, oreilles, nez et gorge		
Acouphène	(3,7)	(3,8)
Systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie	(3,1)	(2,9)
Métabolisme et nutrition		
Anorexie	(10,1)	(9,5)
Système nerveux		
Céphalées	(8,5)	(8,7)
Insomnie	(2,9)	(3,1)
Système respiratoire		
Hoquet	(10,8)	(5,6)

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

Chimiothérapie modérément émétisante

Au cours du cycle 1 de deux études menées auprès de sujets soumis à une chimiothérapie modérément émétisante, 868 patients ont reçu le traitement avec l'aprépitant, et 686 de ces patients ont poursuivi les études lors des phases de prolongation comportant jusqu'à quatre cycles de chimiothérapie. Dans l'analyse des données regroupées des deux études pour le cycle 1, des effets indésirables ont été rapportés par environ 69 % des patients recevant l'aprépitant, comparativement à environ 72 % des patients recevant le traitement traditionnel.

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

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

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

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

Autres effets indésirables rapportés dans les études cliniques (fréquence supérieure à 0,5 % et à celle du traitement traditionnel), indépendamment de leur lien de causalité, chez les patients soumis à une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante et recevant de l'aprépitant

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

Troubles cardiaques : Infarctus du myocarde, palpitations, tachycardie.

Troubles oculaires : Conjonctivite.

Troubles gastro-intestinaux : Douleur dans le haut de l'abdomen, régurgitation acide, trouble de la déglutition, sécheresse buccale, altération du goût, dysphagie, éructation, flatulences, constipation opiniâtre, hypersalivation.

Troubles généraux ou au site d'administration : Œdème, malaise, douleur, frissons.

Troubles infectieux et infestations : Candidose, infection herpétique, infection des voies respiratoires inférieures, candidose buccale, pharyngite, choc septique, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires.

Investigations : Perte de poids.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Diminution de l'appétit, diabète, hypokaliémie.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : Arthralgie, dorsalgie, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique, myalgie.

Troubles néoplasiques bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : Tumeur maligne, cancer du poumon non à petites cellules.

Troubles du système nerveux : Neuropathie périphérique, neuropathie sensitive, altération du goût, tremblements.

Troubles psychiatriques : Troubles anxieux, confusion, dépression.

Troubles rénaux et urinaires : Dysurie, insuffisance rénale.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Douleur pelvienne.

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

Troubles de la peau et des structures cutanées : Acné, diaphorèse, prurit, éruption cutanée. Les injections de fosaprépitant peuvent donner lieu à un érythème, une induration et une douleur au site d'injection.

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

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 NVCC.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

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

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

	Traitement avec l'aprépitant n = 544 %	Traitement traditionnel n = 550 %
Augmentation de l'ALAT	(6,0)	(4,3)
Augmentation de l'ASAT	(3,0)	(1,3)
Augmentation de l'azote uréique sanguin	(4,7)	(3,5)
Augmentation de la créatinine sérique	(3,7)	(4,3)
Protéinurie	(6,8)	(5,3)

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

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

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

D'autres anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire, indépendamment de leur lien de causalité, ont été rapportées (fréquence supérieure à 0,5 % et à celle du traitement traditionnel) chez les patients recevant le traitement avec l'aprépitant : augmentation de la phosphatase alcaline, hyperglycémie, hyponatrémie, hyperleucocytose, érythrocyturie, leucocyturie. La hausse des taux d'ALAT et d'ASAT était en général légère et transitoire.

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

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants, signalés rarement ou très rarement, et survenus en présence de plusieurs facteurs confusionnels, ont été rapportés indépendamment de leur lien de causalité avec l'aprépitant : perte de conscience, baisse du niveau de conscience, convulsions, somnolence, paresthésie, syndrome d'antidiurèse inappropriée, hallucinations, prurit, éruption cutanée, urticaire 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 115 mg de fosaprépitant, la concentration maximale (C_{\max}) d'aprépitant était environ deux 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 modéré du CYP3A4 lorsqu'il est administré durant 3 jours contre les NVCC. 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 du CYP3A4 par l'aprépitant peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments administrés conjointement, alors que l'induction du CYP2C9 par l'aprépitant peut provoquer une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments administrés conjointement (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- L'effet 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 et de warfarine entraîne une diminution du temps de prothrombine, d'après le rapport international normalisé (RIN). Chez les patients recevant un traitement à long terme au moyen de la warfarine, le temps de prothrombine (RIN) doit être surveillé attentivement pendant une période de deux semaines, particulièrement entre les jours 7 et 10 suivant le début du traitement de trois jours avec le fosaprépitant suivi par l'aprépitant oral, et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- L'efficacité des contraceptifs hormonaux pourrait être réduite lors de l'administration de fosaprépitant ou d'aprépitant et durant les 28 jours suivant la prise du ou des médicaments. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée durant le traitement avec le fosaprépitant ou l'aprépitant et au cours du mois suivant la dernière dose (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 données sur l'aprépitant oral et d'une étude menée avec le fosaprépitant et le midazolam administré par voie orale.

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

Un traitement continu à long terme avec EMEND® 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 de l'aprépitant sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

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

Il a été démontré que l'aprépitant exerce un effet inducteur sur la biotransformation de la S(-) warfarine et du tolbutamide, deux substances métabolisées par le CYP2C9. L'administration concomitante 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 ou d'aprépitant 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 ou d'aprépitant 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® ou d'EMEND® IV et de ces inhibiteurs.

L'aprépitant est un substrat du CYP3A4; par conséquent, l'administration concomitante de fosaprépitant ou d'aprépitant 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 5 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Répercussions cliniques
Pimozide	T	↑ concentration de pimozide	Possibilité de réactions graves ou fatales
Terfénadine	T	↑ concentration de terfénadine	Possibilité de réactions graves ou fatales
Astémizole	T	↑ concentration d'astémizole	Possibilité de réactions graves ou fatales
Cisapride	T	↑ concentration de cisapride	Possibilité de réactions graves ou fatales
Warfarine	ÉC	↓ concentration de warfarine ↓ RIN	Chez les patients recevant un traitement à long terme au moyen de la warfarine, le RIN doit être surveillé attentivement pendant une période de deux semaines, particulièrement entre les jours 7 et 10 suivant le début du traitement de trois jours avec le fosaprépitan suivi par l'aprépitan, 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 doses orales habituelles de dexaméthasone doivent être réduites d'environ 50 % lors du traitement administré conjointement avec le fosaprépitan suivi par l'aprépitan, de manière à ce que l'exposition à la dexaméthasone soit semblable à celle obtenue sans la prise d'EMEND® (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Méthylprednisolone	ÉC	↑ concentration de méthylprednisolone	Les doses IV habituelles de méthylprednisolone doivent être réduites d'environ 25 %, et les doses orales habituelles, d'environ 50 %, lors d'un traitement conjoint avec le fosaprépitan suivi par l'aprépitan, de manière à ce que l'exposition à la méthylprednisolone soit semblable à celle obtenue sans la prise d'aprépitan (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 ou d'aprépitant, et durant les 28 jours suivant la prise du ou des médicaments. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée durant le traitement avec le fosaprépitant ou l'aprépitant et au cours du mois suivant la dernière dose (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 de 3 jours au moyen d'EMEND® IV suivi par EMEND® (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Kétoconazole	ÉC	↑ concentration d'aprépitant	Il faut user de prudence lors de l'administration concomitante de fosaprépitant et d'aprépitant et d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).
Rifampine	ÉC	↓ concentration d'aprépitant	L'administration concomitante de fosaprépitant et d'aprépitant et de médicaments qui exercent un effet inducteur sur l'activité du CYP3A4 pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d'EMEND® et donc de 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 ou l'aprépitant 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 et paclitaxel. Les doses de ces produits n'ont pas été modifiées en fonction d'interactions médicamenteuses possibles. Cependant, on recommande d'user de prudence et de surveiller les patients plus attentivement lorsque l'on administre des antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A4, en particulier lorsqu'ils n'ont pas été évalués dans le cadre d'études cliniques, comme c'est le cas pour la vinblastine, la vincristine et l'ifosfamide (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Docetaxel : Dans une étude 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 (115 mg) peut être utilisé pour remplacer EMEND[®] (125 mg) avant la chimiothérapie, uniquement au jour 1 du traitement contre les NVCC; la perfusion est administrée sur une période de 15 minutes.

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 réglage de la posologie

Le traitement de 3 jours contre les NVCC comprend l'administration d'EMEND[®] IV (115 mg) 30 minutes avant la chimiothérapie ou d'EMEND[®] (125 mg par voie orale) 1 heure avant la chimiothérapie au jour 1, puis l'administration d'EMEND[®] (80 mg par voie orale) aux jours 2 et 3; en plus d'un corticostéroïde et d'un antagoniste des récepteurs de la 5-HT₃.

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

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

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

** La dexaméthasone a été administrée 30 minutes avant la chimiothérapie au jour 1 et le matin des jours 2 à 4. **La dose de dexaméthasone a été établie en fonction du risque d'interactions médicamenteuses. Il n'est pas recommandé d'augmenter la dose de dexaméthasone (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aucun réglage 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 réglage 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

Préparation d'EMEND® IV pour la perfusion

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 110 mL de NaCl 0,9 % pour injection.
3. Transférer de façon aseptique la totalité du contenu du flacon dans le sac pour perfusion renfermant 110 mL de solution saline afin d'obtenir un volume total de 115 mL et une concentration finale approximative de 1 mg de fosaprépitan/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 détecter 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 consécutifs à la chimiothérapie (NVCC), 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 des 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 consécutifs à la chimiothérapie (NVCC).

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

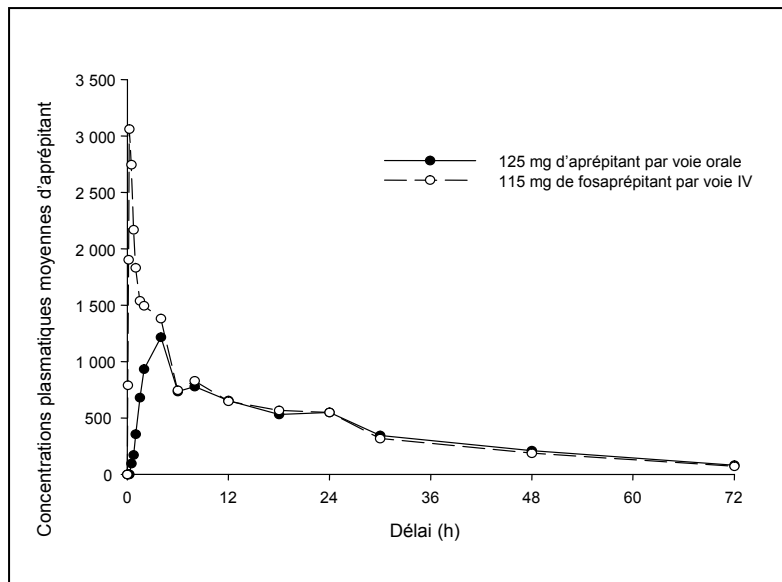
	C_{max} (µg/mL)	ASC_{0-24h} (µg•h/mL)
Jour 1 – Dose orale de 125 mg d'aprépitant	1,5	19,5
Jour 3 – Dose orale de 80 mg d'aprépitant	1,4	20,1

Absorption : Après l'administration d'une dose unique de fosaprépitant en perfusion intraveineuse de 15 minutes à des volontaires en bonne santé, l'ASC_{0-∞} moyenne de l'aprépitant était de 31,7 (± 14,3) µg•h/mL et la concentration maximale (C_{max}) moyenne de l'aprépitant était de 3,27 (± 1,16) µg/mL. La concentration plasmatique maximale moyenne de l'aprépitant 24 heures après l'administration était comparable avec la dose orale de 125 mg d'aprépitant et avec la dose intraveineuse de 115 mg de fosaprépitant.

Aprépitant après administration de fosaprépitant

L'ASC de l'aprépitant formé après l'administration par voie IV de 115 mg de son promédicament, le fosaprépitant, était équivalente à l'ASC observée avec la dose orale de 125 mg d'aprépitant. Les concentrations plasmatiques moyennes notées après des doses uniques sont rapportées à la figure 1.

Figure 1 : Concentrations plasmatiques moyennes d'aprépitant après une dose orale de 125 mg d'aprépitant et une dose IV de 115 mg 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 ($ASC_{0-\infty}$) 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_{0-24h} était d'environ 19,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ et 20,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ aux jours 1 et 3, respectivement. Des C_{max} de 1,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et de 1,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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 ¹⁴C, 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 ¹⁴C ont également été observés après l'administration d'une dose orale d'aprépitant marqué au ¹⁴C. Lors de la conversion de 115 mg de fosaprépitant en aprépitant, 18,3 mg de phosphate sont libérés par le fosaprépitant.

Excrétion : Après l'administration par voie IV d'une dose unique de 100 mg de fosaprépitant marqué au ¹⁴C 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 ¹⁴C 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_{0-24h} 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 réglage 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 16 % plus élevée 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 réglage 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_{0-24h} chez les sujets hispaniques était environ 25 % et 29 % plus élevée, respectivement, que chez les personnes de race blanche et de race noire. La C_{\max} était aussi 22 % et 31 % plus élevée, 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 réglage 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_{0-24h} de l'aprèpitant a été 11 % et 36 % moins élevée 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_{0-24h} de l'aprèpitant a été 10 % et 18 % plus élevée 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_{0-24h} ne sont pas jugées significatives sur le plan clinique. Par conséquent, aucun réglage 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'aprèpitant. En effet, moins de 0,2 % de la dose a été retrouvé dans le dialysat.

Aucun réglage 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 – 8 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

EMEND[®] IV doit être administré en perfusion intraveineuse. Il est offert sous forme de poudre lyophilisée blanche ou blanc cassé en dose unique de 115 mg par flacon de verre de 10 mL, 1 flacon par boîte.

Ingrédients actifs :

Chaque flacon d'EMEND[®] IV pour administration intraveineuse renferme 188 mg de fosaprépitan diméglumine équivalant à 115 mg de fosaprépitan.

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

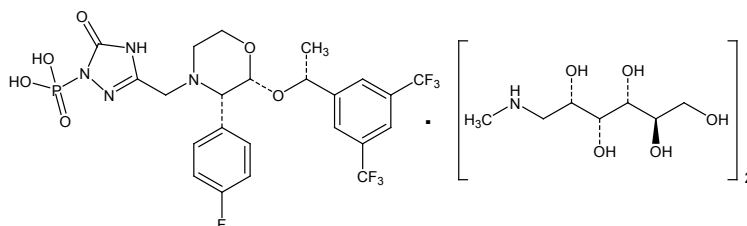
Dénomination commune : Fosaprépitan diméglumine

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 triazolone NH.

ÉTUDES CLINIQUES

Le fosaprépitant, un promédicament de l'aprépitant, est rapidement transformé en aprépitant après son administration intraveineuse. Aucune étude clinique portant sur le fosaprépitant associé à la dexaméthasone et à un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs de la 5-HT₃ n'a été présentée. Les études de base sur l'efficacité ont été réalisées avec l'aprépitant par voie orale.

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 consécutifs à l'administration d'une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante.

Chimiothérapie hautement émétisante

Caractéristiques démographiques et protocole des études

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

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

Dans les études cliniques susmentionnées, tous les patients admis ont reçu des doses élevées de cisplatine (≥ 70 mg/m²). Environ 95 % des patients du groupe aprépitant ont reçu conjointement un autre antinéoplasique. Les antinéoplasiques les plus fréquemment utilisés ainsi que le nombre de patients ayant reçu l'aprépitant conjointement sont présentés ci-dessous : étoposide (106), fluoro-uracile (100), gemcitabine (89), vinorelbine (82), paclitaxel (52), cyclophosphamide (50),

doxorubicine (38), docetaxel (11). L'efficacité d'EMEND[®] n'a pas été évaluée dans le cadre d'études cliniques utilisant une chimiothérapie hautement émétisante sans cisplatine.

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

Paramètre principal

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

Autres paramètres préalablement définis

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

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

Résultats des études

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

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

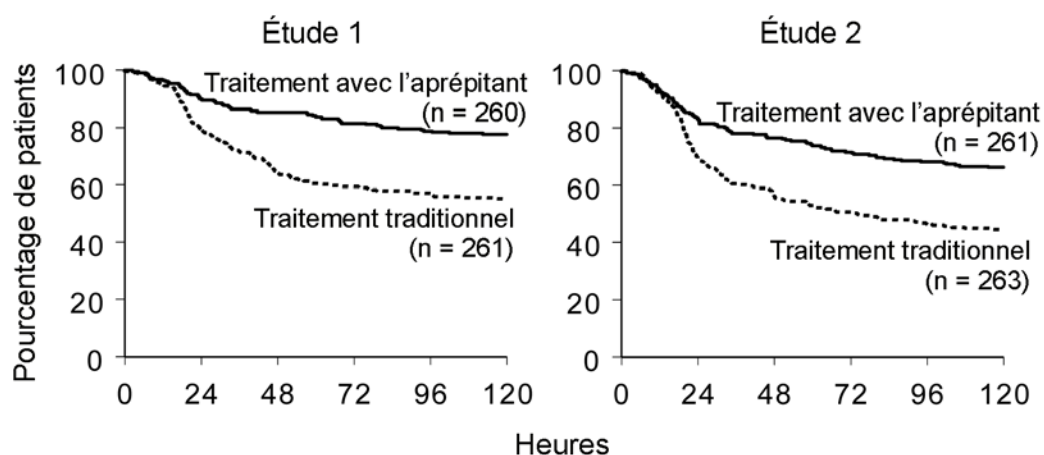
** Aucune différence significative sur le plan statistique.

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, tel qu'indiqué par les courbes de Kaplan-Meier à la figure 2.

Figure 2 – 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.

Chimiothérapie modérément émétisante

Caractéristiques démographiques et protocole de l'étude

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

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

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

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

Paramètre principal

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

Autres paramètres préalablement définis

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

Le tableau 11 présente les principaux résultats de cette étude.

Résultats de l'étude

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

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

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

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

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

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

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

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

Dans le cadre d'une deuxième étude multicentrique, à double insu, en mode parallèle et avec répartition au hasard, on a comparé le traitement avec l'aprépitant à un traitement traditionnel chez 848 patients soumis à une chimiothérapie composée de toute dose IV d'oxaliplatine, de carboplatine, d'épirubicine, d'idarubicine, d'ifosfamide, d'irinotécan, de daunorubicine, de doxorubicine; de cyclophosphamide par voie IV (< 1 500 mg/m²); ou de cytarabine par voie IV (>1 g/m²). La population de patients répartis au hasard pour recevoir le traitement avec l'aprépitant était composée à 76 % de femmes et à 24 %, d'hommes. Les patients recevant l'aprépitant étaient soumis à une chimiothérapie pour différents types de cancers, notamment un cancer du sein (52 %), un cancer gastro-intestinal (21 %), dont le cancer colorectal, un cancer du poumon (13 %) et un cancer gynécologique (6 %).

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

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

Paramètre principal :

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

Autres paramètres préalablement définis :

- réponse complète (définie comme l'absence de vomissements et la prise d'aucun médicament de secours) pour la période entière (0 à 120 heures après l'administration de la chimiothérapie)
- délai avant les premiers vomissements – période entière (0 à 120 heures après l'administration de la chimiothérapie)
- absence de vomissements – phase immédiate (0 à 24 heures suivant le début de la chimiothérapie) et phase différée (25 à 120 heures suivant le début de la chimiothérapie)

- réponse complète – phase immédiate et phase différée (telles que définies ci-dessus)
- prise d’aucun médicament de secours – période entière, phase immédiate et phase différée (telles que définies ci-dessus)
- absence de répercussions sur la vie quotidienne (score total FLIE [Functional Living Index-Emesis] > 108) – période entière (telle que définie ci-dessus)
- absence de vomissements et de nausées significatives (score < 25 mm sur une échelle visuelle analogique pour les nausées) – période entière (telle que définie ci-dessus)

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

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

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

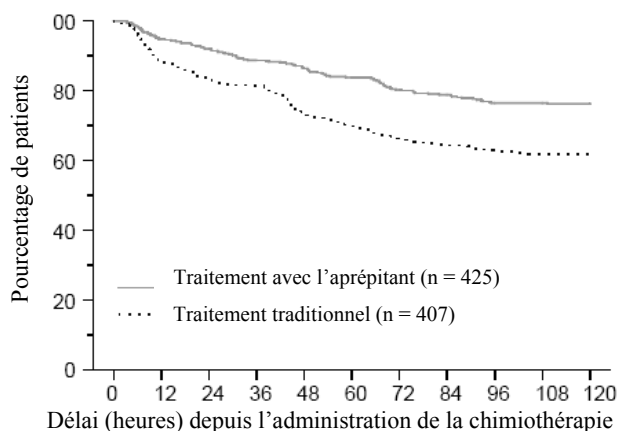
[†]n = nombre de patients soumis à une chimiothérapie, ayant reçu le médicament à l’étude et ayant complété au moins une mesure de l’efficacité après le traitement.

^BAucune différence significative sur le plan statistique après un ajustement pour la multiplicité. Scores sur l’échelle visuelle analogique : 0 mm = absence de nausées; 100 mm = nausées les plus inconfortables.

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

Dans cette étude, le délai avant les premiers vomissements suivant le début de la chimiothérapie était plus long avec l'aprépitant, et la fréquence des premiers vomissements était moins élevée dans le groupe ayant reçu le traitement avec l'aprépitant, comparativement à celui ayant reçu le traitement traditionnel, tel qu'indiqué par les courbes de Kaplan-Meier à la figure 3.

Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier estimant le délai avant le premier épisode de vomissements suivant le début de la chimiothérapie, pour la période entière – Cycle 1 (ensemble d'analyse intégral)



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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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 : 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. Par conséquent, les doses orales habituelles de dexaméthasone doivent être réduites d'environ 50 % lors d'un traitement conjoint avec le fosaprépitant suivi par l'aprépitant, de façon à obtenir une exposition à la dexaméthasone semblable à celle obtenue sans la prise d'aprépitant. La dose quotidienne de dexaméthasone administrée dans les études cliniques sur les NVCC 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. Par conséquent, les doses IV habituelles de méthylprednisolone devraient être réduites d'environ 25 %, et les doses orales habituelles de ce médicament, d'environ 50 %, lors d'un traitement conjoint avec le fosaprépitant suivi par l'aprépitant, de façon à obtenir une exposition à la méthylprednisolone semblable à celle obtenue sans la prise d'aprépitant.

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 de trois jours au moyen de fosaprépitant suivi par l'aprépitant, 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 ou d'aprépitant et durant les 28 jours suivants. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée lors du traitement avec le fosaprépitant ou l'aprépitant et au cours du mois suivant la dernière dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Midazolam : Une étude a été réalisée avec le fosaprépitant et le midazolam par voie orale. 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. Cet effet n'a pas été jugé important sur le plan clinique.

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 des 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 de trois jours de fosaprépitant suivi par 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 de régler la posologie du midazolam administré par voie intraveineuse en association avec l'aprépitant pour le traitement des NVCC (125 mg au jour 1, puis 80 mg aux jours 2 et 3).

Kétoconazole : Lorsqu'une dose unique de 125 mg d'aprépitant 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'aprépitant a augmenté d'environ 5 fois et sa demi-vie terminale moyenne, d'environ 3 fois. Il faut donc user de prudence lors de l'administration concomitante de fosaprépitant ou d'aprépitant 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 ou d'aprèpitant 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 (+ 7,9) mmHg avec le fosaprèpitant vs 23,8 (+ 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'aprèpitant administré par voie orale était supérieure à 2 000 mg/kg chez les souris femelles et les rates. La DL₅₀ approximative de l'aprèpitant 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 fosaprèpitant 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), a entraîné une augmentation du poids du foie correspondant à une hypertrophie hépatocellulaire, une augmentation du poids de la thyroïde correspondant à une hyperplasie ou une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, et une vacuolisation des cellules hypophysaires. Ces résultats consécutifs à l'induction du système enzymatique CYP hépatique chez le rat sont propres à l'espèce et correspondent aux changements observés chez cette espèce avec d'autres substances de structure ou de pharmacologie différentes, capables de stimuler le système enzymatique CYP hépatique.

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

Carcinogénèse

Des études sur la carcinogénèse ont été menées chez la souris et le rat pendant environ 2 ans. Chez la souris, l'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.

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

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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

EMEND® IV
fosaprépitan pour injection
 (sous forme de fosaprépitan 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 fosaprépitan est rapidement transformé en aprépitan après son administration intraveineuse. L'aprépitan agit en bloquant la neurokinine, une substance présente dans le cerveau qui cause les nausées et les vomissements.

Aucune étude clinique portant sur l'administration du fosaprépitan conjointement avec la dexaméthasone et un antiémétique de la classe des antagonistes des récepteurs de la 5-HT₃ n'a été présentée.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre EMEND® IV si vous êtes allergique au fosaprépitan diméglumine, à l'aprépitan 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

Fosaprépitan 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 115 mg de fosaprépitan.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions pouvant avoir des conséquences graves

Interactions médicamenteuses avec :

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

AVANT d'utiliser EMEND® 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 réglage 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 est administré par voie intraveineuse sur une période de 15 minutes au jour 1 seulement, d'un traitement de 3 jours.

Dose habituelle

EMEND® IV à 115 mg est administré par voie intraveineuse 30 minutes avant la chimiothérapie au jour 1, suivi par une gélule à 80 mg d'EMEND® le matin des 2 jours qui suivent la chimiothérapie (jour 2 et 3).

EMEND® IV peut être pris avec ou sans aliments.

Dose excessive

Si la quantité de médicaments que vous avez prise dépasse la dose recommandée, communiquez immédiatement avec votre médecin ou le centre antipoison sans tarder.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose d'EMEND®, communiquez avec votre médecin pour obtenir de plus amples renseignements.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

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

Comme tous les médicaments d'ordonnance, EMEND® IV peut provoquer des effets secondaires. Les effets secondaires les plus courants chez les patients cancéreux traités avec l'aprépitant par voie orale ont été de la diarrhée, des douleurs à l'estomac, des maux d'estomac, des étourdissements, le hoquet, de la fatigue, de la constipation, des maux de tête et une perte d'appétit.

Les effets secondaires les plus courants avec EMEND® IV ont été une douleur au site de la perfusion, une induration (durcissement) au site de la perfusion et des maux de tête.

D'autres effets secondaires de l'aprépitant 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), démangeaisons, douleur ou crampe musculaire, et altération du goût.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés lors de l'utilisation générale : 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.

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	
Non fréquents	Réactions allergiques/cédème angioneurotique (gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue, de la gorge et difficultés à respirer ou à avaler)			√
	Syndrome de Stevens-Johnson (réactions cutanées graves, lésions vésiculeuses)			√
	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 – 8 °C.

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

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

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

ou à Merck Frosst Canada Ltée 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) : 1-877-428-8675,
 - ou
 - par courrier : Merck Frosst Canada Ltée
C. P. 1005
Pointe-Claire - Dorval QC H9R 4P8

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

<http://www.merckfrosst.com>

ou en communiquant avec Merck Frosst Canada Ltée

au : 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été rédigé par Merck Frosst Canada Ltée.

Dernière révision : le 23 mars 2010

10,03-a_135170

EMEND[®] est une marque déposée de Merck Sharp & Dohme Corp., filiale de **Merck & Co., Inc.**, utilisée sous licence.

www.merckfrosst.com



MERCK FROSST CANADA LTÉE
KIRKLAND, QUÉBEC, CANADA