

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

EMEND® IV

fosaprépitan pour injection

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

Antagoniste des récepteurs NK₁ de la neurokinine

Merck Canada Inc.
16750, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de révision :
le 17 octobre 2018

Numéro de la demande : 218162

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 6 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 10 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 14 |
| SURDOSAGE | 16 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 17 |
| STABILITÉ ET ENTREPOSAGE | 22 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 22 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 23 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 23 |
| ÉTUDES CLINIQUES | 24 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 28 |
| TOXICOLOGIE | 31 |
| RÉFÉRENCES | 34 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 36 |

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 |
|-----------------------|----------------------------------|---|
| Intraveineuse | Poudre lyophilisée/150 mg/flacon | Édétate disodique, polysorbate 80, lactose anhydre, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à EMEND® IV, à l'aprépitan, au polysorbate 80 ou à l'un des composants du produit. Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- EMEND® IV ne doit pas être utilisé en association avec le pimozide, la terfénadine, l'astémizole ou le cisapride. L'inhibition par l'aprépitan de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) peut entraîner une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments pouvant provoquer des effets indésirables graves ou potentiellement fatals (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des interactions médicamenteuses peuvent survenir avec :

- des produits médicinaux, y compris des antinéoplasiques, métabolisés par le CYP3A4; une augmentation des concentrations plasmatiques des produits concomitants peut survenir (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- la warfarine, ce qui peut entraîner une diminution du temps de prothrombine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
- les contraceptifs hormonaux, dont l'efficacité peut être réduite (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Effets indésirables importants sur le plan clinique :

- Réactions d'hypersensibilité immédiate, y compris bouffées vasomotrices, érythème, dyspnée et anaphylaxie/choc anaphylactique (voir Réactions d'hypersensibilité).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris anaphylaxie et choc anaphylactique, ont été observées pendant ou peu après la perfusion du fosaprépitant. Des symptômes, comme les bouffées vasomotrices, l'érythème, la dyspnée, l'hypotension et la syncope, ont été signalés. L'état des patients devrait être surveillé pendant et après la perfusion. 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).

Des réactions au point de perfusion ont été signalées lors de l'utilisation d'EMEND[®] IV (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La majorité des réactions sévères au point de perfusion, y compris les thrombophlébites et les vascularites, ont été signalées dans le contexte de l'administration concomitante d'une chimiothérapie vésicante (p. ex., comprenant une anthracycline), en particulier lors d'une extravasation. Des nécroses ont également été signalées chez certains patients recevant conjointement une chimiothérapie vésicante. La plupart des réactions au point de perfusion sont survenues à la première, à la deuxième ou à la troisième exposition à une dose unique d'EMEND[®] IV et, dans certains cas, ces réactions ont persisté pendant deux semaines ou plus. Les réactions sévères au point de perfusion ont été traitées au moyen d'une intervention médicale ou, dans certains cas, d'une intervention chirurgicale.

Éviter la perfusion d'EMEND[®] IV dans les petites veines ou au moyen d'un cathéter avec ailettes. Si une réaction sévère au point de perfusion survient durant la perfusion, il convient de cesser la perfusion et d'administrer le traitement médical approprié.

Interactions médicamenteuses

Substrats du CYP3A4 : EMEND[®] IV est un faible inhibiteur du CYP3A4. Il faut user de prudence lorsque EMEND[®] IV est administré conjointement avec des substrats du CYP3A4, y compris des antinéoplasiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Des réactions graves de neurotoxicité, un effet indésirable potentiel de l'ifosfamide, ont été rapportées après la commercialisation du produit chez des patients ayant reçu l'aprépitant par voie orale conjointement avec l'ifosfamide. Étant donné qu'EMEND® IV est rapidement transformé en aprépitant après son administration, il est recommandé d'user de prudence et d'assurer une étroite surveillance lorsqu'il est administré conjointement avec l'ifosfamide. Se reporter à la monographie d'IFEX (ifosfamide pour injection) [voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES].

Warfarine : L'administration conjointe d'EMEND® IV et de warfarine peut entraîner une diminution cliniquement significative du temps de prothrombine (d'après le rapport international normalisé ou RIN). Chez les patients recevant un traitement chronique avec la warfarine, le RIN doit faire l'objet d'une étroite surveillance pendant une période de deux semaines, particulièrement entre les jours 7 et 10, suivant le début du traitement avec EMEND® IV, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Contraceptifs hormonaux : EMEND® IV peut atténuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle doit être employée pendant le traitement avec EMEND® IV et dans le mois suivant l'administration de la dernière dose d'EMEND® IV (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations particulières

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

Femmes qui allaitent : EMEND® IV est rapidement transformé en aprépitant après son administration par voie intraveineuse. L'aprépitant est excrété dans le lait des rates. Par ailleurs, on ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain; par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement avec EMEND® IV.

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Le profil d'innocuité général du fosaprépitant a été évalué chez environ 1 600 sujets.

Chimiothérapie modérément émétisante (CMÉ)

Dans une étude clinique contrôlée par comparateur actif menée auprès de sujets soumis à une chimiothérapie modérément émétisante (CMÉ), l'innocuité d'une dose unique d'EMEND® IV administrée conjointement avec l'ondansétron et la dexaméthasone (traitement avec le fosaprépitant) chez 504 sujets a été comparée à celle d'un traitement associant l'ondansétron et la dexaméthasone seuls (traitement comparateur) administré chez 497 patients.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des effets indésirables cliniques avec le fosaprépitant à une fréquence $\geq 3\%$, indépendamment de leur lien de causalité, est indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 – Effets indésirables (fréquence $\geq 3\%$), indépendamment de leur lien de causalité, observés chez les patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante recevant le traitement avec le fosaprépitant pour maîtriser les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC) dans une étude clinique

| | Traitement avec le fosaprépitant n = 504 % | Traitement comparateur n = 497 % |
|--|---|---|
| Troubles des systèmes sanguin et lymphatique | | |
| Neutropénie | 8,1 | 7,4 |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Douleur abdominale | 3,4 | 3,0 |
| Constipation | 9,3 | 10,5 |
| Diarrhée | 12,7 | 11,3 |
| Nausées | 3,2 | 4,2 |
| Troubles généraux et au site d'administration | | |
| Asthénie | 4,0 | 3,2 |
| Fatigue | 15,1 | 12,9 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Diminution de l'appétit | 5,4 | 6,4 |
| Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs | | |
| Arthralgie | 3,6 | 3,8 |
| Troubles du système nerveux | | |
| Dysgueusie | 3,6 | 4,4 |
| Céphalées | 6,0 | 7,0 |

Comme le fosaprépitant est transformé en aprépitant, les effets indésirables associés à l'aprépitant sont également susceptibles d'être observés avec EMEND® IV. Certains effets indésirables additionnels dont il n'a pas encore été fait mention et qui ont été rapportés chez $\geq 3\%$ des patients ayant reçu l'aprépitant par voie orale ainsi qu'une chimiothérapie modérément émétisante sont présentés ci-dessous.

Troubles gastro-intestinaux : Dyspepsie, stomatite.

Troubles du système nerveux : Étourdissements.

Troubles psychiatriques : Insomnie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Alopécie.

Autres effets indésirables rapportés dans les études cliniques (fréquence supérieure à 0,5 % et à celle du traitement standard), indépendamment de leur lien de causalité, chez les patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante et avant reçu le fosaprépitant

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : Anémie, leucopénie.

Troubles gastro-intestinaux : Malaise abdominal, sécheresse buccale, dyspepsie, dysphagie, hémorragie hémorroïdaire.

Troubles généraux ou au site d'administration : Douleur thoracique, frissons, syndrome pseudo-grippal, douleur au point de perfusion, inflammation des muqueuses, douleur.

Troubles infectieux et infestations : Candidose buccale, infection urinaire.

Investigations : Augmentation de la glycémie, diminution du poids.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Déshydratation, hypokaliémie.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : Douleur aux extrémités.

Troubles du système nerveux : Neuropathie périphérique, neuropathie sensitive périphérique, syncope.

Troubles psychiatriques : Anxiété.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée, épistaxis, hémoptysie, hoquet, rhinorrhée.

Troubles de la peau et des structures cutanées : Érythème.

Troubles vasculaires : Thrombophlébite.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Aucune anomalie dans les résultats des analyses de laboratoire n'a été rapportée à une fréquence ≥ 3 % chez les patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante.

Autres anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques rapportées dans les études cliniques chez les patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante

D'autres anomalies dans les résultats des analyses de laboratoire, indépendamment de leur lien de causalité, ont été rapportées (fréquence > 0 %) chez les patients recevant le traitement avec le fosaprépitant : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, diminution de l'albumine sanguine, augmentation de la créatinine sanguine, augmentation du glucose sanguin, diminution du magnésium sanguin, augmentation des D-dimères de la fibrine, augmentation de la gamma-glutamyl-transférase, augmentation du rapport international normalisé, diminution du nombre de lymphocytes, diminution du nombre de neutrophiles, diminution du nombre de plaquettes, analyse d'urine anormale, diminution du poids, diminution du nombre de leucocytes.

Chimiothérapie hautement émétisante

Dans une étude clinique contrôlée par comparateur actif et menée auprès de patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante, on a comparé l'innocuité d'EMEND® IV, administré en une dose unique de 150 mg chez 1 143 patients, à celle d'EMEND® (aprépitant), administré des jours 1 à 3 chez 1 169 patients. Le profil d'innocuité était généralement comparable à celui observé dans l'étude sur la CMÉ réalisée avec le fosaprépitant.

Des réactions au point de perfusion ont été observées à une fréquence accrue dans le groupe recevant le fosaprépitant (3,0 %), comparativement au groupe recevant l'aprépitant (0,5 %), et les cas de thrombophlébites liées à la perfusion et de douleur au point de perfusion étaient plus nombreux dans le groupe recevant le fosaprépitant, comparativement au groupe recevant l'aprépitant (thrombophlébite : 0,8 % vs 0,1 %; douleur au point de perfusion : 1,4 % vs 0,1 %). Parmi les réactions au point de perfusion, on comptait : érythème, prurit, douleur, induration et thrombophlébite au point de perfusion.

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

Le pourcentage de patients ayant rapporté des effets indésirables cliniques avec le fosaprépitant à une fréquence ≥ 3 %, indépendamment de leur lien de causalité, est présenté au tableau 2.

Tableau 2 – Effets indésirables (fréquence ≥ 3 %), indépendamment de leur lien de causalité, observés chez les patients soumis à une chimiothérapie hautement émétisante recevant le traitement avec le fosaprépitant pour maîtriser les NVIC dans une étude clinique

| | Traitement avec le fosaprépitant n = 1 143 % | Traitement avec l'aprépitant n = 1 169 % |
|---|---|---|
| Troubles des systèmes sanguin et lymphatique | | |
| Neutropénie | 3,9 | 3,3 |
| Troubles gastro-intestinaux | | |
| Douleur abdominale | 3,1 | 3,3 |
| Douleur dans le haut de l'abdomen | 4,0 | 2,6 |
| Constipation | 10,6 | 9,6 |

| | Traitement avec le fosaprépitant n = 1 143 % | Traitement avec l'aprépitant n = 1 169 % |
|--|---|---|
| Diarrhée | 7,8 | 8,7 |
| Dyspepsie | 4,4 | 3,3 |
| Nausées | 5,9 | 6,9 |
| Vomissements | 6,6 | 5,6 |
| Troubles généraux et au site d'administration | | |
| Asthénie | 8,6 | 11,6 |
| Fatigue | 4,6 | 4,9 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Anorexie | 6,6 | 9,1 |
| Troubles du système nerveux | | |
| Étourdissements | 3,3 | 3,0 |
| Céphalées | 4,0 | 4,1 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | |
| Hoquet | 5,6 | 6,3 |

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

Comme le fosaprépitant est transformé en aprépitant, les effets indésirables associés à l'aprépitant sont également susceptibles d'être observés avec EMEND® IV. Certains effets indésirables dont il n'a pas encore été fait mention et qui ont été rapportés chez ≥ 3 % des patients ayant reçu l'aprépitant par voie orale ainsi qu'une chimiothérapie hautement émétisante sont présentés ci-dessous :

Troubles gastro-intestinaux : Gastrite, stomatite.

Troubles généraux et au site d'administration : Pyrexie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Diminution de l'appétit, déshydratation.

Troubles auditifs et labyrinthiques : Acouphènes.

Troubles psychiatriques : Insomnie.

Autres études cliniques

Des cas de bradycardie, de désorientation et d'ulcère duodéal perforant ont été rapportés de façon isolée comme effets indésirables graves, indépendamment du lien de causalité, dans des études cliniques portant sur les nausées et les vomissements chez les patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante.

Un cas de syndrome de Stevens-Johnson a été rapporté comme effet indésirable grave chez un patient recevant l'aprépitant par voie orale conjointement avec une chimiothérapie anticancéreuse dans le cadre d'une autre étude sur les nausées et les vomissements chez les patients soumis à une chimiothérapie.

En plus des effets indésirables énumérés ci-dessus, d'autres ont été signalés dans des études cliniques chez > 0,5 % des patients soumis à une chimiothérapie anticancéreuse modérément ou hautement émétisante et traités avec l'aprépitant administré par voie orale pour prévenir les NVIC, et plus fréquemment que ceux associés au traitement standard. Ils comprennent les suivants : neutropénie, thrombocytopenie, malaise épigastrique, éructations, flatulences, reflux gastro-œsophagien, odynophagie, hypersécrétion salivaire, œdème périphérique, malaise, pharyngite, choc septique, diabète, douleur musculosquelettique, dysgueusie, confusion, dépression, toux, douleur oropharyngée, pneumonite, embolie pulmonaire, insuffisance respiratoire, troubles vocaux, hyperhidrose, acné, éruption cutanée, thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypertension, hypotension, dysurie, insuffisance rénale, infarctus du myocarde, palpitations, tachycardie, conjonctivite, diminution du poids.

Consulter la monographie d'EMEND® pour l'information complète sur son innocuité évaluée durant les études cliniques menées avec l'aprépitant administré par voie orale.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants, signalés rarement ou très rarement depuis la commercialisation d'EMEND® IV et survenus en présence de plusieurs facteurs confusionnels, ont été rapportés indépendamment de leur lien de causalité : perte de conscience, baisse du niveau de conscience, convulsions, somnolence, paresthésie, syndrome d'antidiurèse inappropriée, hallucinations, prurit, éruption cutanée, urticaire, syndrome de Stevens-Johnson/érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et réactions d'hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques/choc anaphylactique.

Des réactions graves de neurotoxicité, un effet indésirable potentiel de l'ifosfamide, ont été rapportées après la commercialisation du produit chez des patients ayant reçu l'aprépitant par voie orale conjointement avec l'ifosfamide; ces réactions comptaient, entre autres, une psychose aiguë, une encéphalopathie, une encéphalopathie toxique, un délire, des convulsions, une baisse du niveau de conscience et des hallucinations (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

- Le fosaprépitant est rapidement transformé en aprépitant, un inhibiteur du CYP3A4. Le fosaprépitant devrait être administré avec prudence aux patients recevant un traitement concomitant au moyen de produits médicinaux principalement métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2C9, y compris les antinéoplasiques. L'inhibition modérée du CYP3A4 par l'aprépitant et la faible inhibition du CYP3A4 par le fosaprépitant à 150 mg pourraient entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits médicinaux administrés conjointement. L'induction du CYP2C9 par l'aprépitant pourrait provoquer une diminution des concentrations plasmatiques de ces produits médicinaux administrés conjointement (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **Interactions médicament-médicament** ci-dessous).
- L'administration conjointe d'aprépitant oral et de warfarine entraîne une diminution du temps de prothrombine, d'après le rapport international normalisé (RIN). Chez les patients recevant un traitement à long terme au moyen de la warfarine, le temps de prothrombine (RIN) doit être surveillé attentivement pendant une période de deux semaines, particulièrement entre les jours 7 et 10, suivant le début du traitement avec le fosaprépitant, et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir **Interactions médicament-médicament** ci-dessous).
- L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite lors de l'administration de fosaprépitant et durant les 28 jours suivant la prise du médicament. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée durant le traitement avec le fosaprépitant et au cours du mois suivant son administration (voir **Interactions médicament-médicament** ci-dessous).

Aperçu

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

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

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

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

Effets du fosaprépitant/de l'aprépitant sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

L'aprépitant, en tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, et le fosaprépitant à 150 mg, en tant que faible inhibiteur du CYP3A4, peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des produits médicinaux administrés conjointement par voie orale qui sont métabolisés par le CYP3A4

(voir CONTRE-INDICATIONS). L'aprépitant peut augmenter la concentration plasmatique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale à des niveaux plus élevés que ceux observés avec l'administration intraveineuse du substrat du CYP3A4.

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

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

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

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

Interactions médicament-médicament

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 oral a généralement été administré avec l'étoposide, la vinorelbine, le paclitaxel et le cyclophosphamide. Les doses de ces produits n'ont pas été modifiées en fonction d'interactions médicamenteuses possibles.

Dans des études pharmacocinétiques distinctes, l'aprépitant oral n'a exercé aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la vinorelbine ou du docetaxel administrés par voie intraveineuse. Cependant, EMEND® IV peut entraîner une augmentation plus importante de la concentration plasmatique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale que celle observée avec les substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse. Aucune autre étude sur les interactions médicament-médicament n'a été réalisée avec les antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A4.

Des réactions graves de neurotoxicité, un effet indésirable potentiel de l'ifosfamide, ont été rapportées après la commercialisation du produit chez des patients ayant reçu l'aprépitant par voie orale conjointement avec l'ifosfamide. Se reporter à la monographie d'IFEX (ifosfamide pour injection).

Il est recommandé d’user de prudence et d’assurer une surveillance étroite chez les patients recevant des antinéoplasiques métabolisés par le CYP3A4, en particulier s’il s’agit de médicaments qui n’ont pas été évalués dans les études cliniques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Répercussions cliniques |
|--|------|---------------------------------------|---|
| Pimozide | T | ↑ concentration de pimozide | Possibilité de réactions graves ou fatales |
| Terfénadine | T | ↑ concentration de terfénadine | Possibilité de réactions graves ou fatales |
| Astémizole | T | ↑ concentration d’astémizole | Possibilité de réactions graves ou fatales |
| Cisapride | T | ↑ concentration de cisapride | Possibilité de réactions graves ou fatales |
| Warfarine | ÉC | ↓ concentration de warfarine ↓ RIN | Chez les patients recevant un traitement à long terme au moyen de la warfarine, le RIN doit être surveillé attentivement pendant une période de deux semaines, particulièrement entre les jours 7 et 10 suivant le début du traitement avec le fosaprépitan, et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). |
| Tolbutamide | ÉC | ↓ concentration de tolbutamide | L’aprépitan exerce un effet inducteur sur la biotransformation des médicaments métabolisés par le CYP2C9 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). |
| Phénytoïne | T | ↓ concentration de phénytoïne | L’aprépitan exerce un effet inducteur sur la biotransformation des médicaments métabolisés par le CYP2C9. |
| Dexaméthasone | ÉC | ↑ concentration de dexaméthasone | Les jours 1 et 2, la dose orale habituelle de dexaméthasone doit être réduite d’environ 50 % lors du traitement administré conjointement avec le fosaprépitan à 150 mg au jour 1, de manière à ce que l’exposition à la dexaméthasone soit semblable à celle obtenue sans la prise du fosaprépitan à 150 mg (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). |
| Méthylprednisolone | ÉC | ↑ concentration de méthylprednisolone | Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE. |
| 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 fosaprépitan, et durant les 28 jours suivant la prise du médicament. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée durant le traitement avec le fosaprépitan et au cours du mois suivant son administration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). |
| Midazolam (voie orale et IV) | ÉC | ↑ concentration de midazolam | Les effets possibles d’une hausse des concentrations plasmatiques du midazolam ou d’autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés lorsque ces médicaments sont administrés conjointement avec un traitement au moyen du fosaprépitan. Le fosaprépitan à 150 mg administré par voie IV à raison d’une dose unique au jour 1 est un faible inhibiteur du CYP3A4, aucun signe d’inhibition ou d’induction du CYP3A4 n’ayant été observé au jour 4 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). |
| Kétoconazole | ÉC | ↑ concentration d’aprépitan | Il faut user de prudence lors de l’administration concomitante de fosaprépitan et d’un inhibiteur puissant du CYP3A4 (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). |
| Rifampine | ÉC | ↓ concentration d’aprépitan | L’administration concomitante de fosaprépitan et de médicaments qui exercent un effet inducteur sur l’activité du CYP3A4 pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques d’EMEND® IV et donc de l’efficacité (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). |

| Dénomination commune | Réf. | Effet | Répercussions cliniques |
|----------------------|------|---|--|
| 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

Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ : Dans les études cliniques sur les interactions médicamenteuses, l'aprépitant oral 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.

Substrats de la glycoprotéine P (transporteur membranaire) : Il est peu probable que le fosaprépitant interagisse avec des médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P, un transporteur membranaire, tel que démontré par l'absence d'interactions observées entre l'aprépitant oral et la digoxine dans une étude clinique sur les interactions médicamenteuses.

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les constantes biologiques

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

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

Dose recommandée et ajustement de la posologie

EMEND[®] IV à 150 mg est administré uniquement le jour 1 par perfusion sur une période de **20 à 30 minutes**, environ 30 minutes avant la chimiothérapie. EMEND[®] IV doit être administré conjointement avec un corticostéroïde et un antagoniste 5-HT₃, comme cela est indiqué dans les tableaux ci-dessous. Prière de consulter la notice de l'antagoniste des récepteurs 5-HT₃ administré de façon concomitante avant d'amorcer le traitement avec EMEND[®] IV à 150 mg.

Tableau 3 – Posologie recommandée pour prévenir les nausées et les vomissements induits par l’administration d’une chimiothérapie anticancéreuse hautement émétisante

| | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 | Jour 4 |
|--|--|-------------|----------------------|----------------------|
| EMEND® IV | 150 mg (IV) | – | – | – |
| Dexaméthasone* | 12 mg (oral) | 8 mg (oral) | 8 mg 2 f.p.j. (oral) | 8 mg 2 f.p.j. (oral) |
| Antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ | Consulter la notice de l’antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ choisi pour obtenir les renseignements posologiques appropriés | – | – | – |

* La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes avant la chimiothérapie au jour 1 et le matin des jours 2 à 4. La dexaméthasone doit également être administrée le soir des jours 3 et 4. La dose de dexaméthasone tient compte du risque d’interactions médicamenteuses.

Tableau 4 – Posologie recommandée pour prévenir les nausées et les vomissements induits par l’administration d’une chimiothérapie anticancéreuse modérément émétisante

| | Jour 1 uniquement |
|--|--|
| EMEND® IV | 150 mg (IV) |
| Dexaméthasone* | 12 mg (oral) |
| Antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ | Consulter la notice de l’antagoniste des récepteurs 5-HT ₃ choisi pour obtenir les renseignements posologiques appropriés |

* La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes avant la chimiothérapie au jour 1. La dose de dexaméthasone doit être établie en fonction du risque d’interactions médicamenteuses.

Dans le cadre d’une chimiothérapie hautement émétisante, on ne dispose que de données limitées sur l’efficacité d’EMEND® ou d’EMEND® IV administré conjointement avec l’ondansétron par voie orale ou d’autres antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et la dexaméthasone. Au cours des études cliniques portant sur l’administration d’une chimiothérapie hautement émétisante, l’antagoniste des récepteurs 5-HT₃ évalué était l’ondansétron administré par voie intraveineuse. Cependant, la dose administrée (32 mg) n’est plus recommandée en raison du risque d’allongement de l’intervalle QTc lié à la dose (consulter la notice de l’ondansétron pour plus d’information).

Dans le cadre d’une chimiothérapie modérément émétisante, on ne dispose que de données limitées sur l’efficacité d’EMEND® et d’EMEND® IV administrés conjointement avec d’autres antiémétiques de la classe des antagonistes des récepteurs 5-HT₃ et la dexaméthasone. Lors des études portant sur l’administration d’une chimiothérapie modérément émétisante, l’antagoniste des récepteurs 5-HT₃ évalué était l’ondansétron administré par voie orale.

Ajustement de la posologie

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

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

Aucun ajustement de la posologie n’est nécessaire en fonction de l’âge, du sexe, de la race ou de l’indice de masse corporelle (IMC).

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

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

Administration

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

Directives pour la reconstitution et la dilution

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

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

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

EMEND[®] IV n'est pas compatible avec les solutions renfermant des cations bivalents (p. ex., Ca²⁺, Mg²⁺), y compris avec le lactate de Ringer et la solution de Hartman. EMEND[®] IV ne doit pas être reconstitué ou mélangé avec des solutions dont la compatibilité chimique et physique n'a pas été établie.

SURDOSAGE

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

On ne dispose d'aucune donnée spécifique sur le traitement d'un surdosage. Des doses uniques allant jusqu'à 200 mg de fosaprépitant IV et 600 mg d'aprépitant ont été généralement bien tolérées par des sujets en bonne santé. Trois patients sur 33 ayant reçu 200 mg de fosaprépitant ont présenté une légère thrombose au point de perfusion. Administré à une dose monoquotidienne de 375 mg sur une période allant jusqu'à 42 jours à des patients participant à des études ne portant pas sur les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie (NVIC), l'aprépitant a été généralement bien toléré. Chez 33 patients cancéreux, l'administration d'une dose unique de 375 mg d'aprépitant au jour 1 et de 250 mg 1 fois par jour aux jours 2 à 5 a été généralement bien tolérée.

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

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

L'aprépitant ne peut être éliminé par hémodialyse.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

L'aprépitant possède un mode d'action unique; c'est un antagoniste sélectif doté d'une grande affinité pour les récepteurs de la substance P/neurokinine 1 (NK₁) chez l'humain. Des essais de criblage (*counter-screening assays*) ont montré que l'aprépitant est au moins 3 000 fois plus sélectif pour les récepteurs 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 NVIC.

Les études précliniques ont démontré que les antagonistes des récepteurs 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 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 5-HT₃, et de la dexaméthasone, un corticostéroïde, contre les vomissements consécutifs à l'administration de cisplatine.

Pharmacocinétique

Tableau 5 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'EMEND® chez des sujets en bonne santé

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

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

La biodisponibilité absolue moyenne de l'aprèpitant 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'aprèpitant.

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

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

Distribution : Le fosaprèpitant est rapidement transformé en aprèpitant.

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

L'aprèpitant 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'aprèpitant 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 245,3 mg de fosaprépitant diméglumine (l'équivalent de 150 mg de fosaprépitant sous forme d'acide libre) en aprépitant, 23,9 mg d'acide phosphorique et 95,3 mg de méglumine sont libérés.

Excrétion : Après l'administration par voie IV d'une dose unique de 100 mg de fosaprépitant marqué au 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.

Pharmacodynamie

Occupation des récepteurs NK₁ : L'étude par tomographie par émission de positrons de l'administration d'une dose intraveineuse unique de fosaprépitant à 150 mg (n = 8) conjointement avec 32 mg d'ondansétron par voie IV au jour 1 et de la dexaméthasone par voie orale (12/8/16/16 mg) aux jours 1, 2, 3 et 4 chez des jeunes hommes en santé, a démontré les taux moyens (%) d'occupation des récepteurs NK₁ du cerveau atteints; et les concentrations plasmatiques moyennes correspondantes d'aprépitant (mcg/mL) au T_{max}, puis 24, 48 et 120 heures après la dose, comme le montre le tableau 6.

Tableau 6 – Taux d'occupation des récepteurs NK₁ du cerveau (%) et concentrations plasmatiques d'aprépitant (mcg/mL) après l'administration intraveineuse du fosaprépitant à 150 mg

| Points d'évaluation après la dose | n | Moyenne arithmétique des taux d'occupation des récepteurs NK ₁ (%) | Moyenne arithmétique des concentrations plasmatiques d'aprépitant (mcg/mL) |
|-----------------------------------|---|---|--|
| T _{max} | 2 | 100 | 2,4 |
| 24 heures | 5 | 100 | 0,8 |
| 48 heures | 4 | 99 | 0,3 |
| 120 heures | 3 | 62 | Sous le SQ |

SQ : seuil de quantification (< 0,01 mcg/mL).

Cependant, le lien entre le taux d'occupation des récepteurs NK₁ et l'efficacité clinique de l'aprépitant n'a pas été établi.

Électrophysiologie cardiaque : Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire sur l'intervalle QTc menée à double insu et avec comparateur actif, l'administration d'une dose unique de 200 mg de fosaprépitant n'a exercé aucun effet sur l'intervalle QTc.

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

Sexe : À la suite de l'administration orale d'une dose unique d'aprépitant, l'ASC_{0-24 h} et la C_{max} de l'aprépitant chez les femmes étaient plus élevées de 9 % et de 17 %, respectivement, que chez les hommes. La demi-vie de l'aprépitant était environ 25 % plus faible chez les femmes que chez les hommes, tandis que le T_{max} était sensiblement le même chez les deux sexes. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe.

Race : À la suite de l'administration orale d'une dose unique d'aprépitant, aucune différence n'a été observée entre les personnes de race blanche et de race noire pour ce qui est de l'ASC_{0-24 h} ou de la C_{max}. L'administration orale d'une dose unique d'aprépitant chez les sujets hispaniques

s'est soldée par une augmentation de 27 % de l'ASC_{0-24 h} et une augmentation de 19 % de la C_{max}, par rapport aux personnes de race blanche. Chez les Asiatiques, l'administration orale d'une dose unique d'aprèpitant a entraîné une augmentation de 74 % de l'ASC_{0-24 h} et une augmentation de 47 % de la C_{max}, comparativement aux sujets de race blanche. Ces différences ne sont pas jugées significatives sur le plan clinique. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction de la race.

Indice de masse corporelle (IMC) : Pour chaque 5 kg/m² d'augmentation de l'IMC, on a observé une diminution de 8,5 % de l'ASC_{0-24 h} et de 10,2 % de la C_{max}. Ces différences ne sont pas jugées significatives sur le plan clinique. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire en fonction de l'IMC.

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

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

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

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

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, l'ASC_{0-∞} 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-∞} 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 ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

Ingrédient actif

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

Ingrédients non médicinaux

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

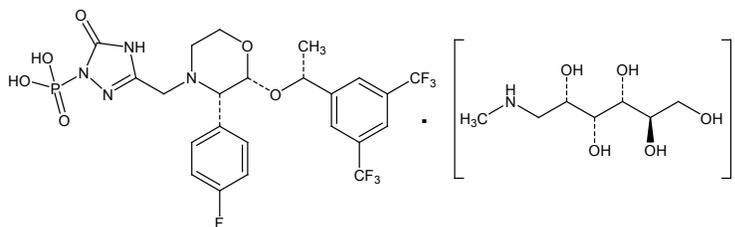
Dénomination commune : Fosaprépitant diméglumine

Nom chimique : Le fosaprépitant diméglumine est un promédicament de l'aprépitant 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 fosaprépitant 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 fosaprépitant diméglumine, dissous dans 25 mL d'eau, est d'environ 8,3.

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

ÉTUDES CLINIQUES

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

Dans des études cliniques bien contrôlées, EMEND® (aprépitant) administré par voie orale conjointement avec l'ondansétron et la dexaméthasone s'est révélé efficace pour prévenir les nausées et vomissements induits par l'administration d'une chimiothérapie hautement ou modérément émétisante. Dans une étude de non-infériorité contrôlée par comparateur actif comparant EMEND® IV à 150 mg et l'aprépitant oral, l'efficacité d'EMEND® IV à 150 mg a été démontrée pour la prévention des nausées et des vomissements consécutifs à une chimiothérapie hautement émétisante. Dans une autre étude contrôlée par comparateur actif, EMEND® IV à 150 mg administré conjointement avec l'ondansétron et la dexaméthasone s'est révélé efficace pour prévenir les nausées et vomissements induits par l'administration d'une chimiothérapie modérément émétisante.

Caractéristiques démographiques et protocole de l'étude

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

| N° de l'étude | Protocole | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets (n = nombre) | Âge moyen (limites) | Sexe |
|---------------|---|--|---------------------|---------------------------|------------------------------|
| P031 | Étude à double insu, en mode parallèle, avec répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif | Fosaprépitant à 150 mg par voie IV au jour 1 en association avec l'ondansétron par voie orale à raison de deux doses de 8 mg au jour 1 et la dexaméthasone à 12 mg par voie orale au jour 1. Jours 2 et 3 : placebo s'apparentant à l'ondansétron, 2 f.p.j. OU Traitement standard composé d'un placebo s'apparentant au fosaprépitant à 150 mg par voie IV au jour 1 en association avec l'ondansétron par voie orale à raison de deux doses de 8 mg au jour 1 et la dexaméthasone à 20 mg par voie orale au jour 1. Jours 2 et 3 : Ondansétron à 8 mg 2 f.p.j. | 1 000 | 59,6 (plage : 23 à 88) | Hommes : 409 Femmes : 591 |

| N° de l'étude | Protocole | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets (n = nombre) | Âge moyen (limites) | Sexe |
|---------------|--|--|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| P017L1* (CHÉ) | Étude de non-infériorité à double insu, en mode parallèle, avec répartition aléatoire, contrôlée par comparateur actif | Fosaprépitant à 150 mg au jour 1 en association avec l'ondansétron à 32 mg par voie IV au jour 1 et la dexaméthasone à 12 mg au jour 1, à 8 mg au jour 2 et à 8 mg 2 f.p.j. aux jours 3 et 4. OU Aprépitant à 125 mg au jour 1, puis à 80 mg/jour aux jours 2 et 3, en association avec l'ondansétron à 32 mg par voie IV au jour 1 et la dexaméthasone à 12 mg au jour 1, puis à 8 mg 1 f.p.j. aux jours 2 à 4. | 2 322 | 55 (19 à 86) | Hommes : 1 470 Femmes : 852 |

* Bien qu'une dose de 32 mg d'ondansétron administrée par voie intraveineuse ait été utilisée dans les études cliniques, celle-ci n'est plus recommandée en raison du risque de prolongation de l'intervalle QTc lié à la dose (consulter la notice de l'ondansétron pour plus d'information).

Chimiothérapie modérément émétisante (CMÉ)

Dans une étude à double insu, en mode parallèle, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif, un traitement avec le fosaprépitant administré en une dose unique de 150 mg par perfusion intraveineuse conjointement avec l'ondansétron et la dexaméthasone (traitement avec le fosaprépitant; N = 502) a été comparé à un traitement avec l'ondansétron et la dexaméthasone seuls (traitement comparateur; N = 498) chez des patients recevant une chimiothérapie modérément émétisante (voir le tableau 8). Les antinéoplasiques les plus fréquemment utilisés dans le cadre d'une CMÉ étaient le carboplatine, l'oxaliplatine et le cyclophosphamide.

Tableau 8 – Schémas thérapeutiques dans le cadre de l'étude portant sur la CMÉ*

| | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 |
|---|--|-----------------------|-----------------------|
| Traitement avec le fosaprépitant – NVIC | | | |
| Fosaprépitant | Dose de 150 mg administrée par voie intraveineuse sur une période de 20 à 30 minutes, environ 30 minutes avant la chimiothérapie | Aucune administration | Aucune administration |
| Dexaméthasone par voie orale [†] | 12 mg | Aucune administration | Aucune administration |
| Ondansétron par voie orale [‡] | 2 doses de 8 mg | Aucune administration | Aucune administration |
| Traitement comparateur – NVIC | | | |
| Dexaméthasone par voie orale | 20 mg | Aucune administration | Aucune administration |
| Ondansétron par voie orale [‡] | 2 doses de 8 mg | 8 mg 2 f.p.j. | 8 mg 2 f.p.j. |

* Un placebo s'apparentant au fosaprépitant et un placebo s'apparentant à la dexaméthasone (jour 1) ont été administrés afin de préserver l'insu.

[†] La dexaméthasone a été administrée 30 minutes avant la chimiothérapie au jour 1. La dose de dexaméthasone (12 mg) est le résultat d'un ajustement posologique en raison d'une interaction médicamenteuse avec le fosaprépitant (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

[‡] La première dose d'ondansétron a été administrée de 30 à 60 minutes avant la chimiothérapie au jour 1 et la deuxième dose d'ondansétron a été administrée 8 heures plus tard.

L'efficacité du fosaprépitant a été évaluée en fonction des paramètres principaux et secondaires présentés au tableau 9 et elle s'est révélée supérieure à celle du traitement comparateur quant à la réponse complète pour la période entière et la phase différée.

Tableau 9 – Pourcentage de patients soumis à une chimiothérapie modérément émétisante ayant répondu au traitement, par groupe et par phase – Cycle 1

| PARAMÈTRES* | Traitement avec le fosaprépitant (n = 502)** % | Traitement comparateur (n = 498)** % | Différence† (IC à 95 %) |
|--------------------------|---|---|----------------------------|
| Réponse complète‡ | | | |
| Phase différée§ | 78,9 | 68,5 | 10,4 (5,1 à 15,9) |
| Réponse complète‡ | | | |
| Période entière§§ | 77,1 | 66,9 | 10,2 (4,8 à 15,8) |
| Phase immédiate¶ | 93,2 | 91 | 2,3 (-1,1 à 5,7) |

* Le paramètre principal apparaît en caractères gras.

** n : nombre de patients inclus dans la population en intention de traiter.

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

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

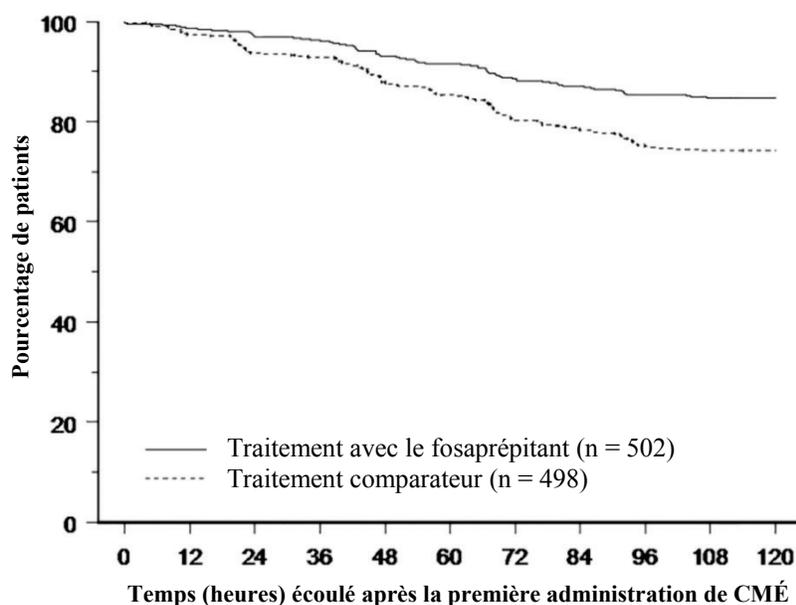
§ Phase différée = de 25 à 120 heures après l'instauration de la chimiothérapie.

§§ Période entière = de 0 à 120 heures après l'instauration de la chimiothérapie.

¶ Phase immédiate = de 0 à 24 heures après l'instauration de la chimiothérapie.

Les courbes de Kaplan-Meier présentées à la figure 1 montrent qu'il s'est écoulé plus de temps avant l'apparition des premiers vomissements chez les sujets ayant reçu le fosaprépitant que chez ceux ayant reçu le traitement comparateur (valeur nominale de $p < 0,001$; calculée selon le test logarithmique par rangs).

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



Traitement avec le fosaprépitant : fosaprépitant à 150 mg au jour 1 en association avec l'ondansétron à 16 mg par voie orale au jour 1 et la dexaméthasone à 12 mg au jour 1. Jours 2 et 3 : placebo s'apparentant à l'ondansétron toutes les 12 heures.

Traitement comparateur : ondansétron à 16 mg par voie orale au jour 1 en association avec la dexaméthasone à 20 mg par voie orale au jour 1. Jours 2 et 3 : ondansétron à 8 mg par voie orale, 2 f.p.j.

Chimiothérapie hautement émétisante (CHÉ)

Étude P017L

Dans une étude de non-infériorité menée à double insu, en mode parallèle, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif, on a comparé l'efficacité du fosaprépitant administré en une dose unique de 150 mg par perfusion intraveineuse (n = 1 147) à celle d'un traitement de trois jours avec l'aprépitant administré par voie orale (n = 1 175) à des patients recevant une chimiothérapie hautement émétisante à base de cisplatine ($\geq 70 \text{ mg/m}^2$). D'autres antinéoplasiques fréquemment administrés conjointement étaient le fluoro-uracile, la gemcitabine, le paclitaxel et l'étoposide. L'ensemble des patients des deux groupes ont reçu de la dexaméthasone et de l'ondansétron (voir le tableau 10).

Tableau 10 – Schémas thérapeutiques dans le cadre de l'étude portant sur la CHÉ*

| | Jour 1 | Jour 2 | Jour 3 | Jour 4 |
|--|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Traitement avec le fosaprépitant – NVIC | | | | |
| Fosaprépitant | Dose de 150 mg administrée par voie intraveineuse sur une période de 20 à 30 minutes, environ 30 minutes avant la chimiothérapie | Aucune administration | Aucune administration | Aucune administration |
| Dexaméthasone par voie orale [†] | 12 mg | 8 mg | 8 mg 2 f.p.j. | 8 mg 2 f.p.j. |
| Ondansétron | Ondansétron [‡] | Aucune administration | Aucune administration | Aucune administration |
| Traitement avec l'aprépitant par voie orale – NVIC | | | | |
| Aprépitant en gélules | 125 mg | 80 mg | 80 mg | Aucune administration |
| Dexaméthasone par voie orale [§] | 12 mg | 8 mg | 8 mg | 8 mg |
| Ondansétron | Ondansétron [‡] | Aucune administration | Aucune administration | Aucune administration |

* Des placebos s'apparentant au fosaprépitant, aux gélules d'aprépitant et à la dexaméthasone (le soir des jours 3 et 4) ont été administrés afin de préserver l'insu.

[†] La dexaméthasone a été administrée 30 minutes avant la chimiothérapie au jour 1 et le matin des jours 2 à 4. La dexaméthasone a également été administrée le soir des jours 3 et 4. La dose de dexaméthasone aux jours 1 et 2 (respectivement 12 mg et 8 mg 1 f.p.j.) est le résultat d'un ajustement posologique en raison d'une interaction médicamenteuse avec le fosaprépitant (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

[‡] L'ondansétron à 32 mg par voie intraveineuse a été administré au cours des études cliniques portant sur l'aprépitant et le fosaprépitant. Bien que cette dose ait été utilisée dans les études cliniques, elle n'est plus recommandée en raison du risque de prolongation de l'intervalle QTc lié à la dose (consulter la notice de l'ondansétron pour plus d'information).

[§] 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 au jour 1 (12 mg) et aux jours 2 à 4 (8 mg 1 f.p.j.) est le résultat d'un ajustement posologique en raison d'une interaction médicamenteuse avec l'aprépitant administré par voie orale (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

L'efficacité était mesurée en fonction des paramètres composés suivants : réponse complète pour la période entière et la phase différée et absence de vomissements pour la période entière. Les marges de non-infériorité prédéterminées étaient les suivantes : réponse complète pour la période entière, -7 %; réponse complète pour la phase différée, -7,3 %; et absence de vomissements pour la période entière, -8,2 %. EMEND[®] IV à 150 mg s'est avéré non inférieur au traitement de trois jours au moyen de l'aprépitant. Le tableau 11 présente un sommaire des résultats.

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

| PARAMÈTRES* | Traitement avec le fosaprépitant (n = 1 106)** % | Traitement avec l'aprépitant (n = 1 134)** % | Différence† (IC à 95 %) |
|--------------------------|---|---|----------------------------|
| Réponse complète‡ | | | |
| Période entière§ | 71,9 | 72,3 | -0,4 (-4,1 à 3,3) |
| Phase différée§§ | 74,3 | 74,2 | 0,1 (-3,5 à 3,7) |
| Absence de vomissements | | | |
| Période entière§ | 72,9 | 74,6 | -1,7 (-5,3 à 2,0) |

* Le paramètre principal apparaît en caractères gras.

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

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

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

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

L'aprépitant par voie orale, administré à raison de 125 mg en association avec une dose orale de 20 mg de dexaméthasone au jour 1, puis à raison de 80 mg/jour en association avec une dose orale de 8 mg de dexaméthasone des jours 2 à 5, a augmenté l'ASC de la dexaméthasone, un substrat du CYP3A4, de 2,2 fois aux jours 1 et 5. La dose quotidienne de dexaméthasone administrée dans les études cliniques sur les NVIC et portant sur l'aprépitant par voie orale reflète cette réduction approximative de 50 % (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Méthylprednisolone : L'aprépitant par voie orale, administré à raison de 125 mg au jour 1, puis à raison de 80 mg/jour aux jours 2 et 3, a augmenté l'ASC de la méthylprednisolone, un substrat du CYP3A4, de 1,3 fois au jour 1, et de 2,5 fois au jour 3, lors d'un traitement conjoint avec une dose intraveineuse de méthylprednisolone de 125 mg au jour 1 suivie d'une dose orale de 40 mg de méthylprednisolone aux jours 2 et 3.

Warfarine : Une dose unique de 125 mg d'aprépitant a été administrée au jour 1, suivie d'une dose de 80 mg/jour aux jours 2 et 3, à des sujets en bonne santé recevant des doses stables de warfarine dans le cadre d'un traitement à long terme. Bien que l'aprépitant par voie orale n'ait

pas modifié l'ASC des concentrations plasmatiques de la R(+) ou de la S(-) warfarine au jour 3, on a observé une diminution de 34 % des concentrations de la S(-) warfarine (un substrat du CYP2C9) au moment de l'effet minimal, accompagnée d'une réduction de 14 % du temps de prothrombine (d'après le rapport international normalisé ou RIN) 5 jours après la fin du traitement avec l'aprèpitant par voie orale. Chez les patients recevant un traitement à long terme au moyen de la warfarine, le temps de prothrombine (RIN) doit être surveillé attentivement pendant une période de deux semaines, particulièrement entre les jours 7 et 10 suivant le début du traitement au moyen du fosaprèpitant, et ce, pour chaque cycle de chimiothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Contraceptifs oraux : L'aprèpitant, administré une fois par jour pendant 14 jours sous forme de gélule à 100 mg, en association avec un contraceptif oral renfermant 35 mcg 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 fosaprèpitant et durant les 28 jours suivants. Une méthode contraceptive de substitution ou additionnelle devrait être utilisée lors du traitement avec le fosaprèpitant et au cours du mois suivant son administration (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

L'aprèpitant 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'aprèpitant par voie orale (à raison de 125 mg au jour 1 et de 80 mg/jour aux jours 2 à 5). Les effets possibles d'une hausse des concentrations plasmatiques du midazolam ou d'autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (alprazolam, triazolam) doivent être envisagés lorsque ces médicaments sont administrés conjointement avec un traitement au moyen du fosaprèpitant ou de l'aprèpitant.

Dans une autre étude portant sur le traitement avec le midazolam par voie intraveineuse, l'aprèpitant 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'aprèpitant par voie orale ainsi qu'aux jours 4, 8 et 15. L'aprèpitant 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'aprèpitant 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'aprèpitant 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'aprèpitant de 125 mg. L'ASC des concentrations plasmatiques de midazolam a augmenté de 1,5 fois. Selon la situation clinique (p. ex., patients âgés) et le degré de surveillance possible, il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie du midazolam administré par voie intraveineuse en association avec l'aprèpitant pour le traitement des NVIC (125 mg au jour 1, puis 80 mg aux jours 2 et 3).

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

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

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

Paroxétine : L'administration concomitante de doses monoquotidiennes d'aprèpitant, sous forme de comprimés équivalant à des gélules à 85 mg ou à 170 mg, et de paroxétine à 20 mg une fois par jour a entraîné, pour l'aprèpitant et la paroxétine, une diminution d'environ 25 % de l'ASC et d'environ 20 % de la C_{max} .

TOXICOLOGIE

Toxicologie chez l'animal

Toxicité aiguë

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

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

Toxicité chronique

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

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

Chez les rats, l'administration orale de l'aprépitant pendant six mois, à des doses allant jusqu'à la dose maximale possible de 1 000 mg/kg, deux fois par jour (correspondant approximativement à une dose équivalente [pour les femelles] ou inférieure [pour les mâles] à celle recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg), a entraîné une augmentation du poids du foie correspondant à une hypertrophie hépatocellulaire, une augmentation du poids de la thyroïde correspondant à une hyperplasie ou une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes, et une vacuolisation des cellules hypophysaires. Ces résultats consécutifs à l'induction du système enzymatique CYP hépatique chez le rat sont propres à l'espèce et correspondent aux changements observés chez cette espèce avec d'autres substances de structure ou de pharmacologie différentes, capables de stimuler le système enzymatique CYP hépatique.

Chez les chiens ayant reçu l'aprépitant par voie orale pendant une période de 9 mois, à des doses ≥ 5 mg/kg deux fois par jour (soit une dose supérieure ou égale à 13 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg), la toxicité a été caractérisée par de légères augmentations de l'activité de la phosphatase alcaline sérique et par des réductions du rapport albumine/globuline. Des modifications significatives, telles qu'une réduction du gain pondéral, une dégénérescence testiculaire et une atrophie de la prostate, ont été observées à des doses ≥ 25 mg/kg deux fois par jour (soit une dose supérieure ou égale à 31 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg). Une augmentation légère du poids du foie sans corrélation histologique a été observée à la dose de 500 mg/kg deux fois par jour (70 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg). Aucun signe de toxicité n'a été observé chez les chiens ayant reçu une dose de 32 mg/kg/jour (6 fois la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg) pendant un an.

Tolérance locale

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

Carcinogénèse

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

Mutagenèse

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

Reproduction

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

L'aprépitant administré à des rates à des doses allant jusqu'à la dose maximale possible de 1 000 mg/kg deux fois par jour (à peu près équivalente à la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg) n'a pas eu d'effets sur la capacité d'accouplement, la fertilité et la survie des embryons et des fœtus.

L'administration de l'aprépitant à des rats mâles à des doses allant jusqu'à la dose maximale possible de 1 000 mg/kg deux fois par jour (inférieure à la dose recommandée chez l'humain adulte d'après l'exposition générale au médicament après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg) n'a pas eu d'effets sur la capacité d'accouplement, la fertilité, la survie des embryons et des fœtus, le nombre et la motilité des spermatozoïdes, le poids des testicules, ou les caractéristiques histologiques des testicules et des épидидymes.

Développement

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

Chez des rats et des lapins ayant reçu des doses orales d'aprépitant allant jusqu'à 1 000 mg/kg deux fois par jour et 25 mg/kg/jour, respectivement (après l'administration de l'aprépitant oral à 125 mg, jusqu'à 1,5 fois l'exposition générale observée avec la dose recommandée chez l'humain adulte), on n'a observé aucun effet nuisible sur le développement, selon l'évaluation de la survie des embryons et des fœtus, du poids corporel des fœtus et des paramètres morphologiques externes, viscéraux et squelettiques des fœtus. Un transfert placentaire de l'aprépitant a été observé chez les rats et les lapins à ces doses. Les concentrations plasmatiques de l'aprépitant chez les fœtus correspondaient à environ 27 % et 56 % des concentrations plasmatiques de la mère chez le rat et le lapin, respectivement.

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

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. 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.
3. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol—EASE. *J Clin Oncol* 2011;29:1495-1501.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.

9. Weinstein C, Jordan K, Green SA, Camacho E, Khanani S, Beckford-Brathwaite E et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol* 2016;27:172-178.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR
LE CONSOMMATEUR**

EMEND® IV
fosaprépitant pour injection
(sous forme de fosaprépitant diméglumine)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation pour la vente au Canada d'EMEND® IV et s'adresse 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 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 neurokinine 1 (NK₁). Le fosaprépitant est rapidement transformé en aprépitant après son administration intraveineuse. L'aprépitant agit en bloquant la neurokinine, une substance présente dans le cerveau qui cause les nausées et les vomissements.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas prendre EMEND® IV si vous êtes allergique au fosaprépitant diméglumine, à l'aprépitant ou à l'un des ingrédients du produit.

Vous ne devez pas prendre EMEND® IV avec du pimozone, de la terféndine, 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 médicinaux

Fosaprépitant diméglumine

Les ingrédients non médicinaux importants

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

Les formes posologiques

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Des interactions médicamenteuses peuvent survenir avec :

- des médicaments susceptibles d'être dégradés principalement par le foie. Cela peut augmenter la concentration du médicament dans votre sang.
- la warfarine. Cela peut modifier les résultats de vos analyses sanguines.
- les contraceptifs hormonaux (médicaments utilisés pour la limitation des naissances). Cela peut réduire l'efficacité de vos pilules anticonceptionnelles. Consultez votre médecin afin qu'il puisse vous recommander une autre méthode anticonceptionnelle ou une méthode contraceptive d'appoint durant le traitement avec EMEND® IV et au cours du mois suivant la dernière dose d'EMEND® IV.

Effets secondaires graves possibles :

- Réactions allergiques (d'hypersensibilité) sévères pendant ou peu après la perfusion. Les symptômes peuvent comprendre les suivants : enflure (visage, yeux, lèvres, langue, gorge et peau), éruption cutanée, démangeaisons, rougeur du visage et de la peau, difficulté à respirer et à avaler, et forte baisse de la tension artérielle.

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

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

Utilisation chez les enfants

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

Utilisation chez les personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est requis.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

Si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants, votre médecin peut vérifier si vos médicaments agissent correctement avec EMEND® IV :

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- 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)
- certains médicaments de chimiothérapie comme l'ifosfamide

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Dose habituelle

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

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

Dose excessive

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments d'ordonnance, EMEND[®] IV peut provoquer des effets secondaires. Ce n'est pas parce que d'autres patients ont eu des effets secondaires que vous en aurez également. Si un effet secondaire vous gêne, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Voici certains des effets secondaires :

- faible nombre de globules blancs
- diarrhée
- douleurs à l'estomac
- constipation
- maux d'estomac
- nausées

- vomissements
- fatigue
- étourdissements
- faiblesse
- perte d'appétit
- douleurs aux articulations
- altération du goût
- maux de tête
- infection urinaire
- déshydratation
- douleurs ou fourmillement dans les membres
- anxiété
- saignements de nez
- hoquet
- faible nombre de globules rouges
- douleurs à la poitrine
- essoufflement
- lésions dans la bouche

Des réactions ont été constatées au point de perfusion ou à proximité avec EMEND[®] IV.

Les réactions les plus sévères signalées au point de perfusion se sont produites en association avec certains médicaments qui sont administrés dans le cadre d'une chimiothérapie et qui peuvent brûler ou provoquer la formation d'ampoules sur la peau, ainsi que des effets secondaires, comme une douleur, un gonflement, une rougeur ou un durcissement au point de perfusion. On a constaté une destruction du tissu cutané chez certaines personnes recevant ce type de chimiothérapie. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous constatez des effets secondaires au point de perfusion.

Les effets secondaires observés avec les gélules EMEND[®] peuvent également survenir avec EMEND[®] IV.

- maux d'estomac et douleurs
- difficulté à dormir (insomnie)
- perte de cheveux (alopécie)
- fièvre
- bourdonnements d'oreilles
- ralentissement de la fréquence cardiaque
- ulcères
- désorientation

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 : FRÉQUENCE ET MESURES À SUIVRE

| Symptômes/effets | | Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien |
|------------------|--|--|--------------|--|
| | | Cas sévères seulement | Tous les cas | |
| Peu fréquents | Réactions allergiques, qui peuvent être graves ou apparaître subitement; elles peuvent comprendre : gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue, de la gorge et de la peau, éruption cutanée, démangeaisons, rougeur du visage/de la peau, difficulté à respirer/avalier et forte diminution de la tension artérielle | | ✓ | |
| Peu fréquents | Syndrome de Stevens-Johnson/ érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (réactions cutanées sévères, lésions vésiculeuses) | | ✓ | |
| Peu fréquents | Urticaire (éruption sévère, 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. À conserver à une température de 2 °C à 8 °C.

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au

[MedEffet \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'EMEND® IV ou des gélules EMEND® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le [site Web de Santé Canada](http://www.canada.ca) ou le site de Merck Canada au www.merck.ca, ou en téléphonant chez Merck Canada au 1-800-567-2594.

Pour signaler un effet secondaire lié à EMEND® IV, veuillez composer le 1-800-567-2594.

Ce dépliant a été préparé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 17 octobre 2018

® Merck Sharp & Dohme Corp., utilisée sous licence.

© 2011, 2018 Merck Canada Inc. Tous droits réservés.